

# Современное лечение эпилепсии: сфера применения и эффективность леветирацетама

**16 апреля 2011 года в актовом зале Универсальной клиники «Обериг», (г. Киев) прошла научно-практическая конференция «Диагностика и программная терапия эпилепсии у детей». В конференции приняли участие более 140 детских неврологов, эпилептологов и психиатров из всех регионов Украины. Основным интерес у врачей вызвал доклад ведущего специалиста Российской Федерации в области лечения эпилепсии, действительного члена и эксперта Всемирной ассоциации детских неврологов и Европейской академии эпилепсии (EUREPA), заведующего кафедрой неврологии и эпилептологии ФУВ РГМУ им. Н.И. Пирогова, руководителя клиники Института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки, доктора медицинских наук, профессора Константина Юрьевича Мухина. В данном материале мы приводим основные выдержки из доклада, посвященные современным подходам к лечению пациентов с эпилепсией.**

С конца XIX — начала XX века, когда единственным средством для лечения эпилепсии были соли брома, и до наших дней фармакологический арсенал эпилептолога постоянно пополнялся. Современная классификация антиэпилептических препаратов (АЭП), разработанная экспертами Международной лиги по борьбе с эпилепсией (ILAE), отражает историю их создания и применения. Согласно этой классификации АЭП делятся на старые — барбитураты и гидантоины, базовые (наиболее изученные) — вальпроаты и карбамазепины, промежуточные — сукцинимиды и бензодиазепины, а также новые, эра которых началась в 1990-х годах, — топирамат, окскарбазепин, ламотриджин, леветирацетам, прегабалин, фелбамат, тиагабин, зонисамид.

Первый практический вопрос: когда назначать АЭП? Существуют три распространенных утверждения, которые верны в большинстве случаев, но не всегда:

- 1) после первого эпилептического приступа лечение назначать не нужно;
- 2) возникновение второго эпилептического приступа указывает на наличие эпилепсии и необходимость назначения лечения;
- 3) нельзя «лечить» электроэнцефалограмму, если нет приступов.

Лечение после первого приступа может быть начато с учетом совокупности следующих факторов:

- уверенности в том, что приступ имеет эпилептический характер;
- случаев эпилепсии в семье;
- наличия очаговых неврологических симптомов, выраженных нарушений речи, мышления или поведения (например, при сочетании эпилепсии с детским церебральным параличом);
- эпилептиформной активности на ЭЭГ;
- структурных изменений ЦНС при нейровизуализации;
- диагноза прогрессирующего неврологического заболевания.

Существуют и субъективные причины, по которым АЭП может быть назначен после первого приступа, например высокий уровень тревожности у родителей больного ребенка.

После второго приступа нет необходимости назначать АЭП, если это типичные фебрильные или идиопатические неонатальные судороги. Лечение после повторных приступов может быть не начато даже в случае установленного диагноза эпилепсии:

- при типичных электро-клинических проявлениях идиопатических фокальных форм эпилепсии, например при роландической эпилепсии, когда ожидается спонтанное выздоровление в пубертатном периоде (тем не менее лечение необходимо при раннем дебюте эпилепсии и частых, дезадаптирующих ребенка и семью приступах);

- если интервал между приступами составляет 1 год и более;
- при редких, нетяжелых приступах у детей с выраженным слабоумием.

Классическим примером, опровергающим третье утверждение, являются эпилептические энцефалопатии — особые формы эпилепсии, при которых продолжительная диффузная эпилептиформная активность на ЭЭГ даже при отсутствии

эпилептических приступов приводит к прогрессирующему когнитивному дефициту и, следовательно, требует терапевтического вмешательства.

Основные принципы лечения эпилепсии (А.С. Петрухин, К.Ю. Мухин, 1998):

- начинать лечение следует только при верифицированном диагнозе эпилепсии (недопустимо профилактическое применение АЭП);
- всегда начинать с монотерапии;
- при выборе АЭП необходимо учитывать форму эпилепсии и характер приступов;
- применять адекватные возрастные дозы АЭП;
- при неэффективности препарата его следует постепенно отменить и заменить другим АЭП.

Распределение АЭП по выраженности эффекта при различных типах приступов в определенной степени условно, поскольку зачастую большее значение имеет переносимость препарата. Так, препаратами выбора при миоклонусе по мере убывания эффективности являются бензодиазепины, вальпроаты, леветирацетам, этосуксимид, топирамат. Однако это вовсе не означает, что лечение всегда следует начинать с бензодиазепинов, поскольку для них характерен феномен «ускользания», а повышение дозы вызывает выраженные побочные эффекты. При абсансах эффективны этосуксимид, вальпроаты, ламотриджин, бензодиазепины и леветирацетам. Генерализованные судорожные приступы хорошо реагируют на большинство АЭП: топирамат, карбамазепин, окскарбазепин, вальпроаты, леветирацетам, барбитураты, гидантоины, прегабалин и лакосамид. При вторично-генерализованных приступах применяют карбамазепин, окскарбазепин, топирамат, вальпроаты, леветирацетам, ламотриджин, барбитураты, гидантоины, прегабалин и лакосамид. Фокальные диалептические приступы особенно чувствительны к карбамазепину, окскарбазепину и гидантоинам.

Из перечисленных АЭП можно выделить несколько препаратов, которые теоретически могут применяться при всех формах эпилепсии ввиду их эффективности, переносимости, удобства и экономической целесообразности. Это вальпроаты, леветирацетам, топирамат и ламотриджин.

АЭП последнего поколения леветирацетам широко применяется в лечении эпилепсии у детей в России, чему способствует сочетание высокой эффективности с хорошими показателями безопасности. Препарат характеризуется линейной фармакокинетикой с пиком концентрации в плазме крови через 1,5 ч после приема и периодом полувыведения, зависящим от возраста. К преимуществам леветирацетама следует отнести отсутствие взаимодействий с другими АЭП и хорошую переносимость при назначении в высоких дозах.

Как и большинство новых АЭП, леветирацетам требует медленной титрации

дозы. Начинать следует с 15 мг/кг массы тела в сутки, что на практике соответствует суточным дозам 250 мг у детей до 7 лет и 500 мг у детей старше 7 лет и у взрослых. Повышать дозу следует в среднем на 500 мг в неделю. Монотерапия леветирацетамом проводится в дозах 15-60 мг/кг/сут, что соответствует суточным дозам 500-4000 мг. Суточную дозу следует делить на два приема с 12-часовым интервалом. Дозы выше 4000 мг/сут хорошо переносятся, но не повышают клинической эффективности.

По данным O. Dulac (2010), при приеме леветирацетама у 55% детей (включая младенцев) частота приступов уменьшается более чем на 50%, а у 14% пациентов наступает ремиссия. В редких случаях эффективность снижается через несколько месяцев, что, как правило, наблюдается при эпилепсии, резистентной к другим АЭП (первичная фармакорезистентность).

Важной особенностью леветирацетама является примерно одинаковая его эффективность при фокальных (46%) и генерализованных (42%) эпилепсиях. Леветирацетам демонстрирует высокую эффективность при юношеской миоклонической эпилепсии, эпилепсии с изолированными генерализованными судорожными приступами, синдроме Дживонса. При тяжелой младенческой форме эпилепсии — синдроме Драве-леветирацетам уменьшает частоту генерализованных судорожных приступов у 64% больных и эпилептического миоклонуса — у 60% пациентов. Эффективность леветирацетама при роландической эпилепсии достигает 100% (O. Dulac, 2010; D. Khurana, 2007).

В нашем исследовании (К.Ю. Мухин и соавт., 2007) изучались электро-клиническая эффективность и переносимость леветирацетама при монотерапии эпилепсии. В исследование включали детей старше 4 лет, подростков и молодых взрослых. Препарат применялся в дозах 14-60 мг/кг/сут. Полная ремиссия и урежение приступов более чем на 50% наблюдались у 66% больных с преобладанием идиопатической генерализованной эпилепсии. Минимальный эффект или его отсутствие отмечены у 34% пациентов из подгруппы с самой резистентной к любой терапии формой эпилепсии — симптоматической фокальной эпилепсией. В исследовании 2009 года мы проанализировали эффективность стартовой монотерапии леветирацетамом. Не был зарегистрирован ни один случай аггравации приступов. Побочные эффекты возникали у 22% больных, но в большинстве случаев были транзиторными и привели к отмене препарата только у 11% пациентов, что является достаточно низким показателем для АЭП.

Среди врачей распространено убеждение, что новые АЭП следует считать резервными. Леветирацетам может с успехом применяться не только при резистентности к предшествующему лечению, но и в качестве стартовой монотерапии, в частности при идиопатических генерализованных формах эпилепсии у пациентов подросткового возраста. У данной категории больных средством выбора остаются вальпроаты, которые обеспечивают высокий процент ремиссий, однако их длительный прием сопровождается нейроэндокринными и косметическими побочными эффектами — прибавкой в весе,

нарушением менструального цикла, гирсутизмом и др. Эти явления неприемлемы для многих пациентов и часто становятся причиной самостоятельного прекращения приема препарата. Кроме того, вальпроаты высокоэффективны при абсансах и эпилептическом миоклонусе, но существенно меньше влияют на генерализованные судорожные приступы. Разумной альтернативой вальпроатам являются топирамат и леветирацетам, при этом леветирацетам превосходит топирамат по переносимости. В своей практике у пациентов с самой распространенной формой идиопатической генерализованной эпилепсии — юношеской миоклонической эпилепсией — мы применяли леветирацетам как в качестве стартовой монотерапии, так и после неудачной терапии вальпроатами. В ряде клинических случаев у пациентов с юношеской миоклонической эпилепсией при монотерапии вальпроатами отмечалось купирование миоклонических приступов с сохранением генерализованных судорожных приступов при плохой переносимости лечения. После постепенного перевода на леветирацетам наблюдалось полное купирование приступов и исчезновение нейроэндокринных побочных эффектов.

Существуют данные об эффективности леветирацетама у пациентов с эпилептической энцефалопатией, в частности при эпилепсии с электрическим эпилептическим статусом медленноволнового сна (G. Savovilla et al., 2004). Это резистентная к терапии злокачественная форма эпилепсии, при которой не только приступы, но и сама эпилептиформная активность мозга приводит к тяжелым когнитивным нарушениям.

Отдельно хотелось бы остановиться на вопросах безопасности леветирацетама.

Мы провели тщательный анализ побочных эффектов у 210 детей и молодых взрослых, которые принимали леветирацетам в режиме монотерапии или в комбинации с другими АЭП (К.Ю. Мухин и соавт., 2009). Общая частота побочных эффектов составила 13,8% (29 пациентов), но лишь в 6,2% случаев (13 пациентов) они стали причиной отмены препарата. Из нежелательных явлений были отмечены диссомния (3,8%), раздражительность и агрессивность (у подростков и взрослых — 3,3%), гиперактивность (у детей — 2,9%), дневная сонливость (1,4%), головные боли (1,4%), подострый психоз (у двух пациентов с симптоматической лобной эпилепсией), аггравация фокальных приступов (2,3%).

Еще раз отмечу, что леветирацетам не вызывает косметических побочных эффектов, из-за которых пациенты прекращают прием вальпроатов, карбамазепина и фенитоина (увеличение массы тела, гиперплазия десен, гирсутизм, алопеция, угревая сыпь, потливость, нарушения пигментации кожи). Большинство авторов сходятся во мнении, что леветирацетам — идеальный АЭП для применения в педиатрической практике у подростков и женщин.

Таким образом, леветирацетам является АЭП широкого спектра действия, одинаково эффективен при фокальных и генерализованных формах эпилепсии, может применяться как в режиме монотерапии (в том числе стартовой), так и в комбинациях. Препарат характеризуется хорошей переносимостью, многократно превосходящей переносимость вальпроатов, не вступает в негативные взаимодействия с другими АЭП и крайне редко вызывает аггравацию приступов. Ввиду перечисленных характеристик леветирацетам является одним из наиболее перспективных АЭП.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

37