

ФАРМАСТАРТ  
неврологія • психіатрія

# ЛЕВИЦИТАМ

(леветирацетам)



- Доказана ефективність при парціальних і генералізованих (в том числі міоклонічних) типах припадків<sup>1,2</sup>
- Достовірно зменшує частоту припадків у дорослих і дітей з рефрактерною епілепсією<sup>3,4</sup>
- Високий профіль безпеки<sup>5</sup>
- Самий доступний по ціні леветирацетам в Україні<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Lyseng-Williamson KA. Drugs. 2011 Mar 5; 71(4):489-514  
<sup>2</sup> Kojovic M, Cordvari C, Bhatia K. Ther Adv Neurol Disord. 2011 Jan;4(1):47-62.  
<sup>3</sup> French J, Arigo C. Epilepsia. 2005 Feb;46(2):324-6.  
<sup>4</sup> Tonekaboni SH, Ghazavi M, Karimzadeh P, et al. 2010 Aug; 90(3):273-7.  
<sup>5</sup> French J, Arigo C. Epilepsia. 2005 Feb; 46(2):324-6.  
<sup>6</sup> Ежедневник: «Аптека», №20 (791), май 2011

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЛЕВИЦИТАМ 250, 500 (LEVETIRACETAM 250, 500)

**Состав.** Действующее вещество: леветирацетам, 1 таблетка содержит леветирацетам 250 мг или 500 мг. **Фармакотерапевтическая группа.** Противосудорожные средства. Леветирацетам. **Код АТС** N03A X. **Показания.** Эпилепсия: монотерапия (препарат первого выбора) у взрослых и детей старше 16 лет; в составе комплексной терапии у взрослых и детей старше 4 лет. **Побочные реакции.** К самым частым побочным реакциям относятся: нарушение общего характера: астения, утомляемость; со стороны центральной нервной системы: сонливость, головная боль, амнезия, атаксия, судороги, гиперкинезия, тремор, нарушение равновесия, спутанность сознания, ухудшение памяти, парестезия; со стороны психики: возбуждение, депрессия, эмоциональная нестабильность, изменения настроения, враждебность, агрессивность, бессонница, нервозность, раздражительность, галлюцинации, психотические расстройства, самоубийство, попытки самоубийства и мысли о суициде. **Фармакодинамика.** Леветирацетам – производный пирролидона (S-энантиомер альфа-этил-2-оксо-1-пирролидин-ацетамид), по химической структуре отличается от известных противосудорожных лекарственных средств. Механизм действия леветирацетама недостаточно изучен, но установлено, что он отличается от механизма действия от известных противосудорожных препаратов. **Категория отпуска.** По рецепту.

Информация для медицинских и фармацевтических специалистов. Перед использованием необходимо ознакомиться с полной инструкцией для медицинского применения. О нежелательном проявлении или жалобе на качество препарата вы можете обратиться в ООО «Фармастарт» по телефону (044) 281-23-33

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

## Неврология • Дайджест

### Применение леветирацетама во время беременности: результаты изучения реестров эпилепсии и беременности в Великобритании и Ирландии

Леветирацетам – противосудорожный препарат (ПЭП) с широким спектром активности. В настоящее время его использование лицензировано в США, Великобритании и Ирландии в качестве дополнительного лечения фокальных и миоклонических и генерализованных тонико-клонических припадков при генерализованных эпилептических синдромах. В Великобритании и Ирландии препарат также лицензирован для лечения фокальных припадков в качестве монотерапии. Ряд небольших исследований указывали на низкий риск развития серьезных врожденных уродств при использовании леветирацетама во время беременности. Группа ирландских исследователей изучила данные реестров эпилепсии и беременности Великобритании и Ирландии, чтобы определить безопасность применения во время беременности любых ПЭП. Период изучения охватывал 2000-2011 годы. В январе 2013 г. авторы опубликовали статью, в которой сообщались результаты использования в первом триместре беременности леветирацетама – как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими противосудорожными средствами.

Согласно данным реестров леветирацетам назначался в 671 случае беременности. Из них в 304 случаях препарат применялся в качестве монотерапии и в 367 случаях – в комбинации с другими противосудорожными средствами. В группе монотерапии отмечались два случая врожденных серьезных уродств (0,70%) и 19 случаев – в группе политерапии (5,56%). Уровень возникновения врожденных уродств в группе политерапии был различным в зависимости от схемы комбинированного лечения, так, для комбинации с ламотриджином он был наименьшим и составлял 1,77%, а при комбинации леветирацетама с вальпроатом достигал 6,90%, с карбамазепином – 9,38%.

В данном исследовании был использован сравнительно простой, но достаточно информативный метод изучения безопасности применения лекарственных средств во время беременности, проанализировано значительное количество случаев назначений препарата во время беременности. Был подтвержден низкий риск развития врожденных серьезных уродств при монотерапии леветирацетамом в первом триместре беременности. Риск развития врожденных уродств при лечении леветирацетамом был выше в тех случаях, когда препарат использовался в схемах комбинированного лечения, что требует дальнейшего определения безопасности сочетания леветирацетама с другими определенными ПЭП во время беременности. Основываясь на полученных результатах, авторы считают возможным рассматривать назначение монотерапии леветирацетамом у женщин детородного возраста при эпилепсии как более безопасную альтернативу вальпроатам.

Mawhinney E., Craig J., Morrow J. et al. *Neurology*. 2013 Jan 22; 80(4): 400-5.

### Фармакотерапия фокальной эпилепсии у детей: систематический обзор используемых ПЭП

Парциальные припадки являются одной из самых частых форм судорожных проявлений эпилепсии в детском возрасте. При выборе ПЭП обязательно учитываются факторы, относящиеся к пациенту (например, пол, возраст, сопутствующие заболевания), препарату (побочные эффекты, фармакокинетика, лекарственные взаимодействия), и социально-экономические факторы (доступность препарата и стоимость лечения). Обычно целью терапии избранным препаратом является достижение полной ремиссии судорог, минимизация или отсутствие побочных эффектов лекарственного лечения и достижение наилучшего качества жизни у ребенка. Однако в случаях рефрактерной эпилепсии целью может быть сокращение частоты судорожных припадков, а не полное их отсутствие. К сожалению, методология клинических исследований далеко не всегда позволяет проанализировать результаты терапии в соответствии с этими целями. Исследователи Центра лечения эпилепсии г. Цинциннати (США) провели систематический обзор, сосредоточившись на эффективности различных ПЭП, используемых как в качестве монотерапии, так и дополнительного лечения парциальных припадков у детей.

Используя базу данных PubMed, авторы произвели структурированный поиск соответствующих рандомизированных клинических испытаний (РКИ), который был дополнен мониторингом сообщений о других исследованиях в списках литературы выявленных публикаций. Для выполнения систематического обзора и метаанализов авторы отобрали 46 двойных слепых РКИ, проведенных

исключительно в детской популяции с продолжительностью как минимум 12 недель.

Доказательства эффективности лечения парциальных судорожных припадков у детей класса I относились к монотерапии только одним препаратом – окскарбазепином. Монотерапия карбамазепином, клобазамом, ламотриджином, фенобарбиталом, фенитоином, топираматом, вальпроатом, вигабатрином и зонисамидом обладала лишь доказательствами эффективности класса III. Дополнительное лечение парциальных эпилептических припадков в детской практике габапентином, ламотриджином, леветирацетамом, окскарбазепином и топираматом обладала доказательствами эффективности класса I.

Решение о выборе ПЭП не определяется исключительно его эффективностью, необходимо также учитывать данные о профиле безопасности и переносимости ПЭП, фармакокинетические свойства, доступность препарата и специфические характеристики пациента.

Arya R., Glauser T.A. *CNS Drugs*. 2013 Mar 21.

### Экономическая эффективность дополнения обычных схем терапии рефрактерных судорожных припадков у детей новыми ПЭП

Лечение рефрактерных судорожных припадков у детей представляет для клиницистов ряд сложных проблем, особенно если речь идет о разработке схем политерапии. В развивающихся странах важное место может занимать вопрос о стоимости лечения, поскольку клиницистам часто приходится принимать решение в условиях ограниченного бюджета, в частности, на решение дополнить терапию новыми ПЭП влияет цена медикаментов, поскольку она намного выше, чем традиционных средств. Данные фармакоэкономических исследований, проведенных в развитых странах, трудно использовать в развивающихся странах, чтобы обосновать баланс между стоимостью и клиническими результатами применения новейших медикаментов. В этой связи интересными представляются данные исследования, проведенного иранскими неврологами, которые предприняли попытку сравнить экономическую эффективность дополнения схем лечения с применением традиционных противосудорожных средств при рефрактерных эпилептических припадках у детей новыми ПЭП.

Авторы этого исследования проанализировали информацию о назначениях ПЭП в педиатрической амбулаторной практике при рефрактерных эпилептических припадках. На первом этапе были собраны сведения о назначавшихся детям схемах лечения. Схема терапии, в которой использовались исключительно традиционные ПЭП (карбамазепин, этосуксимид, фенитоин, фенобарбитал, примидон и вальпроат), являлась группой, с которой сравнивались другие группы, в которых применялись новые ПЭП (габапентин, леветирацетам, ламотриджин, окскарбазепин, топирамат, вигабатрин и зонисамид). На следующем этапе оценивались клиническая эффективность и безопасность использовавшихся схем лечения (соотношение количества пациентов с успешным контролем припадков и всех исследуемых). На третьем этапе в модель расчетов вводилась стоимость препаратов в зависимости от назначавшихся доз и сравнивалась стоимость каждой схемы лечения. На последнем этапе оценивалась экономическая эффективность схем терапии в соответствии с ценами и валовым национальным доходом на душу населения в Иране в 2010 г. Окончательный результат выражался как относительный уровень экономической и клинической эффективности назначенной схемы лечения.

Были собраны данные о 284 схемах терапии у 57 детей с рефрактерными эпилептическими припадками. Наилучшие результаты анализ экономической эффективности показал для ламотриджина; практически не отличалась эффективность затрат на лечение при сравнении со стандартной терапией традиционными ПЭП у окскарбазепина и топирамата; очень близким к стандартному был показатель экономической эффективности у вигабатрина. Однако экономическая эффективность использования габапентина, леветирацетама и зонисамиды уступала применению традиционных ПЭП в качестве дополнения к традиционным препаратам для лечения рефрактерных эпилептических припадков у детей, хотя экономическая эффективность использования всех новых препаратов была большей. Таким образом, проведенный фармакоэкономический анализ указал на экономическую оправданность дополнения традиционных схем терапии новыми ПЭП.

Gharibnaseri Z., Kebriaeezadeh A., Nikfar S. et al. *Daru*. 2012 Aug 30; 20 (1): 17.



## Неврологія • Дайджест

**Обновленный обзор доказательств эффективности начальной монотерапии ПЭП эпилептических синдромов и синдромов**

В 2006 г. Международная противоэпилептическая лига (ILAE) опубликовала доклад, в котором сообщалось о выявленном уровне доказательств эффективности продолжительной монотерапии ПЭП у вновь выявленных или нелепленных пациентов с эпилепсией. Комиссия ILAE по разработке руководства по лечению ПЭП подготовила обновление этого доклада. Для этого был проведен поиск соответствующих статей (опубликованных с июля 2005 по март 2012 года); новые данные были выявлены, проанализированы и сопоставлены с предыдущими результатами. При подготовке обновления использовалась усовершенствованная методология анализа собранных данных, в частности, были уточнены подходы для определения превосходства сравниваемых препаратов, уточнены абсолютные оценки эффективности и изменены принципы обобщения результатов, определения уровня доказательств и заключений для формулировки окончательных рекомендаций по терапии определенных типов судорожных приступов. Уровень доказательств класса I определялся как абсолютное (а не относительное) превосходство оценок эффективности между изучаемым и сравниваемым препаратами при анализе намеренной терапии. К предыдущему анализу было добавлено 9 РКИ и 11 метаанализов. Совокупный анализ охватывал сведения за период с 1940 по 2012 год. Согласно обновленным данным доказательствами уровня А в терапии парциальных приступов у взрослых обладают леветирацетам и зонисамид. У детей наряду с этими препаратами также доказательствами уровня А для лечения эпилепсии в виде абсансов обладают этосуксимид и вальпроевая кислота.

Для начальной монотерапии парциальных судорожных приступов у взрослых в группу с доказательствами эффективности уровня А к имеющимся ранее карбамазепину и фенитоину были добавлены леветирацетам и зонисамид.

В обновленном докладе также отмечено, что существующие на сегодняшний день доказательства эффективности лечения генерализованных судорожных приступов как у взрослых, так и у детей, недостаточны, поскольку РКИ, проведенные среди больных с генерализованными судорожными приступами или генерализованной эпилепсией, как правило, редко имеют хороший дизайн. Поэтому до сих пор существует необходимость проведения многоцентровых, многонациональных РКИ с хорошим дизайном, чтобы будущие клинические рекомендации основывались на адекватных данных из РКИ. Кроме того, при выборе для терапии определенного препарата следует учитывать и другие соответствующие факторы, помимо доказательств эффективности.

Glauer T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al. *Epilepsia*. 2013 Mar; 54 (3): 551-563.

**Применение леветирацетама у детей, подростков и взрослых молодого возраста с рефрактерной эпилепсией: пилотное исследование эффективности, переносимости и влияния на ЭЭГ**

В мае 2006 г. в Израиле было одобрено применение леветирацетама в качестве дополнительной терапии при рефрактерной эпилепсии. Исследователи медицинского факультета Тель-Авива и нескольких израильских центров по лечению эпилепсии представили результаты изучения эффективности леветирацетама для указанных показаний у детей, подростков и взрослых молодого возраста. Авторы рассмотрели медицинскую документацию 78 пациентов в возрасте 0,5-39 лет (средний возраст 14,2 года), которые проходили терапию по поводу рефрактерной эпилепсии. Все испытуемые получали леветирацетам, который назначался в качестве дополнительного лечения после неудачной попытки достичь терапевтического ответа на применение как минимум трех ПЭП. У 52 пациентов (67%) была диагностирована эпилепсия с парциальными приступами, у остальных — первично-генерализованная эпилепсия. У 57% больных эпилепсия была симптоматической, у 27% — криптогенной и у 15% — идиопатической. Средний возраст первого судорожного приступа составлял 4,1 года.

У 45% пациентов количество эпилептических приступов уменьшилось в два раза после назначения леветирацетама; 11,5% больных достигли полной ремиссии. Отмечалась статистически значимая корреляция между клиническим контролем над судорожными приступами и данными ЭЭГ ( $p=0,0012$ ). Препарат хорошо переносился, уровень продолжения исследования через год составил 69%. Самыми частыми побочными эффектами были раздражительность и импульсивность у 26,9% пациентов. Серьезные поведенческие побочные эффекты (психоз, спутанность) наблюдались у 6,4% больных.

Таким образом, леветирацетам зарекомендовал себя как эффективный и хорошо переносимый препарат при использовании его в качестве дополнительной терапии

эпилепсии у большинства детей, подростков и взрослых молодого возраста, у которых ранее отсутствовал терапевтический ответ при лечении, по крайней мере, тремя ПЭП, и в таких обстоятельствах препарат должен использоваться как возможный вариант терапии. Несмотря на высокий уровень поведенческих побочных эффектов в данном исследовании, уровень продолжения исследования на протяжении одного года оставался достаточно высоким.

Goldberg-Stern H., Feldman L., Eidlitz-Markus T. et al. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012 Nov; 15.

**Леветирацетам против карбамазепина у пациентов с поздними постинсультными судорогами: открытое многоцентровое рандомизированное исследование**

Инсульт является частой причиной эпилепсии у взрослых. Частота постинсультных судорог варьирует в широких пределах — от 2,3 до 43%. Различают ранние и поздние постинсультные судороги. Ранние судороги возникают в первые 14 дней после инсульта, поздние — по прошествии определенного времени. Риск развития поздних судорог составляет 3-5% в первый год после инсульта и 1-2% — в каждый последующий год. Для лечения и профилактики поздних постинсультных судорог назначают ПЭП.

Итальянские ученые провели многоцентровое открытое исследование, в котором 128 больных с поздними постинсультными судорогами были рандомизированы для приема на протяжении одного года леветирацетама ( $n=62$ ) или карбамазепина ( $n=66$ ). К окончанию исследования количество пациентов без судорог не отличалось в обеих группах; время до рецидива судорог было несколько большим в группе леветирацетама; в группах лечения отсутствовала корреляция между терапевтическим эффектом и данными ЭЭГ; в группе леветирацетама реже, чем в группе карбамазепина, отмечались побочные эффекты ( $p=0,02$ ); в группе карбамазепина значимо хуже были показатели шкал оценки нарушений внимания, высших функций и повседневного функционирования.

Данное исследование показало, что леветирацетам в качестве монотерапии может быть эффективной и безопасной альтернативой карбамазепину для лечения и профилактики поздних постинсультных судорог. Кроме этого, леветирацетам значимо превосходит карбамазепин по влиянию на когнитивные функции, что имеет важное значение у больных пожилого возраста.

Consoli D., Bosco D., Postorino P. et al. *Cerebrovasc Dis*. 2012; 34 (4): 282-289.

**Новые достижения в лечении эпилепсии с парциальными приступами**

У большинства пациентов с впервые диагностированной эпилепсией с парциальными приступами, как правило, сравнительно легко удается достичь контроля над судорогами с помощью ПЭП, однако у значительного количества больных приходится сталкиваться с резистентностью к медикаментозной терапии. В последние годы было разработано много новых ПЭП; некоторые из них обладают принципиально новым механизмом действия.

Многие традиционные ПЭП воздействуют на натриевые каналы или стимулируют трансмиссию ГАМК. Ламотриджин блокирует натриевые каналы, что указывает на другой механизм действия препарата, которым обусловлено эффективное лечение не только парциальных, но и генерализованных судорожных приступов. Вигабатрин и тиагабин увеличивают активность ГАМК путем ингибирования ГАМК-трансаминазы, что ограничивает обратный захват ГАМК. Основной механизм действия габапентина и прегабалина не связан с влиянием на ГАМК, а реализуется посредством ингибирующего действия на  $\alpha_2\delta$ -субъединицу вольтажзависимых кальциевых каналов. Леветирацетам ингибирует повторное использование протеина SV2A (протеин 2A синаптических везикул), а также влияет на ингибирование вольтажзависимых кальциевых каналов. Некоторые препараты, например, фелбамат, зонисамид и топирамат, обладают разнообразными механизмами действия. Во многих случаях он может быть определен, однако и другие механизмы могут играть роль. Недавно появилось два препарата с принципиально новыми механизмами действия: ретигабин и перампанел влияют на кальциевые каналы и рецепторы АМФ соответственно. Есть основания надеяться, что ПЭП с новым механизмом действия будут эффективнее, чем традиционные медикаменты с недостаточной эффективностью или плохо переносимыми побочными эффектами. Но опыт их применения еще не столь большой, чтобы в настоящее время сделать окончательные выводы об их использовании в клинической практике.

Besag F.M., Patsalos P.N. 2012; 8: 455-464.

Подготовил **Станислав Костюченко**

**КОМПЛЕКСНИЙ ПІДХІД ДО ВИРІШЕННЯ ПРОБЛЕМИ****ЛАМОТРИН**

ЛАМОТРИДЖИН



P.n. №UA/2112/01/02, UA/2112/01/01, UA/2112/01/03

- **Препарат вибору для лікування всіх форм епілепсії (за виключенням міоклонічних нападів), особливо у жінок та дівчат віком понад 12 років<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> NICE Guidelines, 2006.

<sup>2</sup> Morrell M.J., Montouris G.D. *Cleveland clinic journal of medicine* 2004; 71 (Suppl. 2):19-24

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЛАМОТРИН 25, 50, 100 (LAMOTRINE 25, 50, 100)

**Состав.** Действующее вещество: ламотридин; 1 таблетка содержит ламотридина 25 мг, 50 мг или 100 мг. **Фармакогруппа:** эпилепсия. Противосудорожные средства. Код АТС N03A X09. **Показания:** эпилепсия; билатеральные нарушения у взрослых старше 18 лет. **Побочные реакции.** Со стороны кожи и подкожных тканей: кожная сыпь. Психические нарушения: часто — раздражительность. Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, нистагм, тремор, сонливость, бессонница. **Фармакодинамика.** Ламотридин — производное фенитридина — противосудорожное средство, механизм действия которого связан с блокадой потенциалзависимых натриевых каналов пресинаптических мембран нейронов и угнетением окислительного высвобождения возбуждающих нейротрансмиттеров, прежде всего глутамата. **Категория отпуска.** По рецепту.

**ВАЛЬПРОКОМ 300/500 хроно**

ВАЛЬПРОЕВА КИСЛОТА + ВАЛЬПРОАТ НАТРИО



P.n. №UA/2169/01/02, UA/2169/01/01

- **Доведена ефективність при всіх типах нападів<sup>1</sup>**
- **Єдиний вітчизняний вальпроат**
- **Найдоступніший по ціні вальпроат в Україні<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Керівництво ILAE, 2007

<sup>2</sup> «Щотижневик АПТЕКА», № 47 (818), 05 грудня 2011 р.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ВАЛЬПРОКОМ 300, 500 ХРОНО (VALPROCOM 300, 500 CHRONO)

**Состав.** Действующее вещество: вальпроат натрия/вальпроевая кислота; 1 таблетка Вальпрокома 300 хроно содержит вальпроата натрия 200 мг и вальпроевой кислоты 87 мг (что соответствует 300 мг вальпроата натрия на 1 таблетку); 1 таблетка Вальпрокома 500 хроно содержит вальпроата натрия 333 мг и вальпроевой кислоты 145 мг (что соответствует 500 мг вальпроата натрия на 1 таблетку). **Фармакогруппа:** Противосудорожные средства. Производные жирных кислот. Код АТС N03A G01. **Показания.** Для лечения эпилепсии у взрослых и детей: как монотерапия или в комбинации с другими противосудорожными препаратами. Лечение маниакального синдрома при билатеральных нарушениях. **Побочные реакции.** Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, боль в эпигастрии, диарея и другие диспептические нарушения. Со стороны ЦНС: затуманенность сознания; летаргия, изолированные ступорозные состояния; обратимая деменция, изолированный обратимый паркинсонизм, тремор, сонливость, головная боль, атаксия, снижение слуха, потеря слуха как обратимая, так и необратимая. **Фармакодинамика.** Противосудорожный препарат пролонгированного действия. Ингибирует ГАМК-трансферазу, тормозит биотрансформацию ГАМК (инактивацию), стабилизирует и повышает ее содержание в ЦНС. Стимулирует центральные ГАМК-эргические процессы (в т.ч. тормозные стресс-лимитирующие), уменьшает возбудимость и судорожную готовность моторных зон головного мозга. **Категория отпуска.** По рецепту.

Информация для медицинских и фармацевтических специалистов. Перед использованием необходимо ознакомиться с полной инструкцией для медицинского применения. О нежелательных проявлениях или жалобах на качество препарата вы можете обратиться в ООО «Фармастар» по телефону (044) 281-23-33



ФАРМАСТАР  
неврологія • психіатрія



Ми робимо якісне лікування доступним!

ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бул. Лепсе, 8  
Тел.: (+38-044) 404-85-05 • www.phs.com.ua