

Мар'єнко Л.Б., Мар'єнко К.М.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

## Леветирацетам — сучасне рішення проблеми епілепсії в нейропедіатричній практиці

**Резюме.** Леветирацетам — протиепілептичний препарат, що має принципово інший механізм дії серед усіх препаратів цієї групи. Дослідження *in vitro* показали, що леветирацетам зв'язується з глікопротеїном синаптичних везикул SV2A, що містяться в сірій речовині головного і спинного мозку. Таким чином, він впливає на внутрішньонейрональну концентрацію іонів  $Ca^{2+}$ , частково гальмуючи потік  $Ca^{2+}$  через канали N-типу і знижуючи вивільнення кальцію з внутрішньонейрональних депо. Крім того, леветирацетам частково відновлює потоки через GABA- і гліцин-залежні канали, знижені цинком і  $\beta$ -карболінами. Завдяки цьому леветирацетам пригнічує надлишкову синхронізацію нейронів і реалізує протисудомний ефект. У нейропедіатричній практиці накопичені дані про те, що леветирацетам може призначатися як монотерапія для лікування вогнищевих нападів із переходом (або без нього) у двобічні тоніко-клонічні напади, а також як допоміжна терапія при міоклонічних нападах у пацієнтів із ювенільною міоклонічною та ідіопатичною генералізованою епілепсією. При цьому для леветирацетаму характерні швидке досягнення терапевтичного ефекту й хороша переносимість у дітей і підлітків, що доведено в багатьох рандомізованих клінічних дослідженнях.

**Ключові слова:** леветирацетам; епілепсія; напади; діти

Згідно з концептуальним визначенням (2005), епілепсія — це розлад головного мозку, що характеризується стійкою схильністю до виникнення епілептичних нападів, а також нейробіологічними, когнітивними, психологічними та соціальними наслідками цього стану [1]. Частота епілепсії в популяції досягає 0,5–0,8 %, а серед дітей — до 1 % [2]. У 85 % пацієнтів ця патологія дебютує в дитячому та підлітковому віці. Поширеність епілепсії серед дитячого та підліткового населення європейських країн становить від 2,8 до 9,2 на 1000, в Україні — 3,10 на 1000 дітей [3, 4].

Близько 30–40 % хворих не досягають ремісії й потребують призначення інших протиепілептичних препаратів (ПЕП). Ще в 10 % пацієнтів доводиться скасовувати застосування ефективного лікарського засобу через непереносимість побічних дій [5]. У зв'язку з цим особливо актуальним стає вибір ефективних та безпечних методів лікування, а також створення нових протиепілептичних препаратів, які до-

зволяють повністю виключити або значно знизити частоту нападів і підвищити якість життя пацієнтів. Серед них найбільший інтерес викликає протиепілептичний препарат леветирацетам. Він має широкий спектр терапевтичної дії: ефективний при генералізованих епілептичних нападах, застосовується у складі як комбінованого лікування, так і в монотерапії епілепсії [6]. При цьому має мінімальний ризик виникнення побічних ефектів, зручний у застосуванні, не вимагає частого моніторингу лабораторних показників крові й сечі [7].

### Леветирацетам: унікальний механізм дії, фармакокінетика і фармакодинаміка препарату

Леветирацетам — похідне піролідону (S-енантіомер альфа-етил-2-оксо-1-піролідин-ацетаміду), один із нових і перспективних ПЕП із принципово іншим механізмом дії, відмінним від інших антиконвульсантів.

Леветирацетам був синтезований в 90-ті рр. ХХ ст. на основі пірацетаму (препарату ноотропного ряду) шляхом впровадження етилової групи в родину піролідонів. Із 1999 року він почав застосовуватися в США, із 2000 р. — у Європі, із 2008 р. — в Україні.

У дослідженні E.A. Lukanetz et al. (2002) [8] було встановлено, що леветирацетам має здатність селективно інгібувати кальцієві канали N-типу в гіпокампі. У роботі M. Nouyer et al. (1995) [9] доведено, що в центральній нервовій системі існують певні місця зв'язування препарату, які включають такі структури, як кора головного мозку, мозочок і гіпокамп. Леветирацетам зв'язується з глікопротеїном синаптичних везикул SV2A, що містяться в сірій речовині головного і спинного мозку, за допомогою чого регулює викид нейротрансмітерів у синаптичну щілину, тим самим забезпечує зниження епілептичної активності нейронів.

Іншим механізмом дії леветирацетаму є модуляція ГАМКергічних і гліцинових рецепторів, які знижують збудливість нейронів, причому ГАМКергічна взаємодія є головним механізмом гальмування в мозку, що забезпечує лікувальний ефект багатьох ПЕП. Гальмівний ефект ГАМК і гліцину здійснюється значною мірою за рахунок активації припливу іонів хлору всередину нейрона, чим досягається ефект гальмівної гіперполяризації. У блокаді припливу хлоридів в ГАМКергічних і гліцинергічних рецепторах беруть участь цинк і R-карболіни. Леветирацетам є єдиним ПЕП, який протидіє блокуючому припливу іонів хлору, ефекту цинку і R-карболінів, тим самим відновлює приплив хлоридів через ГАМК- і гліцинові рецептори, що призводить до посилення гальмування в нейронах [2].

Крім активації гальмівних ефектів в мозку, леветирацетам блокує в культурі тканини епілептичні розряди, викликані бікукуліном і активацією NMDA-рецепторів, не впливаючи при цьому на нормальне проведення збудження [10]. Це може пояснювати хорошу переносимість препарату і відсутність істотних седативних ефектів при застосуванні терапевтичних доз. Надлишковий приплив іонів кальцію всередину клітини, що приводить до її надмірної імпульсної активності, є механізмом епілептичного збудження, а також спричиняє пластичне епілептогенне переродження нейронів і їх ексайтотоксичну загибель. Леветирацетам специфічно гальмує високовольтні кальцієві канали N- і частково P/Q-типу на відміну від інших ПЕП, що блокують T-канали. Ця дія леветирацетаму призводить до скорочення амплітуди і тривалості, що викликаються інтрацелюлярним припливом іонів кальцію, пароксизмальних деполяризаційних зрушень, характерних для епілептичних нейронів. A. Gorji et al. (2002) [11] показали вірогідне зниження пароксизмальних деполяризаційних зрушень і епілептичних спайкових розрядів нейронів під впливом леветирацетаму в культурі тканини ділянки CA1 гіпокампа, яке було обумовлене зниженням току в залежних від напруги калієвих каналів.

Також одним із механізмів епілептогенезу й виникнення некурабельної епілепсії є зміна генної експресії, що виникає за механізмом кіндлінгу в нейронах, що піддаються збудженню за допомогою епілептичної аферентації.

Дослідження сумарної спайкової епілептиформної активності в культурі тканини високоепілептогенної гіпокампальної зони CA3 показали унікальну здатність леветирацетаму пригнічувати епілептичну синхронізацію нейронів, на відміну від інших ПЕП, що використовувалися в тих самих експериментах [12].

Серед фармакокінетичних особливостей леветирацетаму необхідно відзначити: високу біодоступність при пероральному застосуванні (більше 90 %) незалежно від часу прийому їжі; досягнення пікової концентрації вже через 1,3 години; незначне зв'язування з білками плазми крові (менше 10 %); лінійну фармакокінетику; відсутність стимулювання мікросомальних ферментів печінки; відсутність впливу на інші препарати, у тому числі ПЕП; елімінацію через нирки в незміненому вигляді (більше 66 %), а частково — через гідроліз до неактивного метаболіту (зниження дози рекомендоване при хронічних захворюваннях нирок); період напіввиведення близько 8 годин, що робить адекватним дворазовий прийом препарату [13].

Фармакокінетика леветирацетаму порівняно з ідеальним протиепілептичним засобом, а також очікувані зміни концентрації леветирацетаму в плазмі крові при його застосуванні в комплексній схемі лікування наведені в табл. 1 і 2.

## Особливості фармакокінетики леветирацетаму в дітей

Особливості фармакокінетики леветирацетаму в неонатальному періоді були вивчені S. Merhar et al. (2011), які досліджували фармакокінетику препарату у 18 новонароджених з епілептичними нападами. Дози варіювали від 14,4 до 39,9 мг/кг. Були виявлені більш високий кліренс, більший об'єм розподілу та коротший період напіввиведення порівняно зі старшими дітьми та дорослими. Протягом 24 годин після введення не були виявлені зміни показників вітальних функцій і лабораторних даних. Тільки у кількох дітей відзначалася сонливість протягом доби після введення [14].

У дослідженні C. Sharpe (2012) фармакокінетика леветирацетаму оцінювалась у 18 доношених новонароджених, які отримували леветирацетам у дозі 20–40 мг/кг болюсно, а далі підтримувалася доза 5–10 мг/кг/добу. Було виявлено, що кліренс збільшується майже у 2 рази протягом 1-го тижня життя [15]. Аналогічні дані були отримані і T. Glauser et al. (2007), які вивчали фармакокінетику леветирацетаму в 13 дітей віком менше від 4 років (від 2 до 44 міс.) після перорального прийому препарату в дозі 20 мг/кг [16].

Залежність кліренсу леветирацетаму від віку вивчалася також M. Dahlin (2010). Було показано, що кліренс леветирацетаму в 1,7 раза більше в дітей, мо-

Таблиця 1. Очікувані зміни концентрації в плазмі крові при додаванні протиепілептичного препарату до існуючої схеми протиепілептичних препаратів (адаптовано з Patsalos (1994))

Доданий ПЕП	Існуючий ПЕП													
	PB	PHT	PRM	ESM	GBP	CBZ	CZP	VPA	CLB	VGB	LTG	TRM	TGB	LEV
PB	AI	↓↓/↑PHT	NCP	↓ESM	0	↓CBZ	↓CZP	↓VPA	↓CLB	0	↓LTG	↓TRM	↓TGB	0
PHT	↑PB	AI	↓ESM PRM	↓ESM	0	↓CBZ	↓CZP	↓VPA	↓CLB	0	↓LTG	↓TRM	↓TGB	0
PRM	NCP	↓↓/↑PHT	?AI	↓ESM	0	↓CBZ	↓CZP	↓VPA	↓CLB	0	↓LTG	↓TRM	↓TGB	0
ESM	0	↑PHT	0	-	0	0	0	↓VPA	0	0	0	0	0	0
GBP	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CBZ	0	↓↓/↑PHT	↓PRM	↓ESM	0	AI	↓CZP	↓VPA	↓CLB	0	↓LTG	↓TRM	↓TGB	0
CZP	0	↓/↑PHT	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0
VPA	↑PB	↓↓/↑PHT	↑PRM	↓/↑ESM	0	↑CBZ-E	0	-	0	0	↑LTG	0	0	0
CLB	↑PB	↓/↑PHT	↓PRM	0	0	↓CBZ	0	↑VPA	-	0	0	0	0	0
VGB	↓PB	↓PHT	↑PRM	0	0	0	0	0	0	-	0	?	?	0
LTG	0	0	0	0	0	↑CBZ-E	0	0	0	0	AI	?	?	0
TRM	0	↑PHT	0	0	0	0	0	↓VPA	0	?	?	-	?	0
TGB	0	0	0	?	0	0	0	↓VPA	0	?	?	?	?	0
LEV	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-

Примітки: 0 — не передбачено; ↓ — нечасто спостерігається зниження концентрації; ↑ — часто спостерігається зниження концентрації; ↓↓ — часто спостерігається підвищення концентрації; ↑↑ — часто спостерігається підвищення концентрації; ? — взаємодія невідома або невивчена; AI — автоіндукція; CBZ-E — карбамазепін-епоксид; CZP — клоназепам; ESM — етосуксמיד; GBR — габапентин; LEV — леветирацетам; LTG — ламотриджин; NCP — зазвичай не призначають одночасно; PB — фенобарбітон; PHT — фенітоїн; PRM — примідон; TGB — тіагабін; TRM — топірамат; VGB — вігабатрин; VPA — вальпроєва кислота.

лодших від 4 років, ніж у дітей віком понад 12 років. Крім того, у цьому ж дослідженні встановлено, що леветирацетам не впливає на кліренс ламотриджину, вальпроатів, топірамату і клоназепаму [17]. Автори дослідження дійшли висновку, що особливість фармакокінетики леветирацетаму в новонароджених і дітей раннього віку може вимагати більшої кратності прийому препарату протягом доби.

У дослідженні J. Sinha et al. (2021) [18] оцінювалася фармакокінетика леветирацетаму та окскарбазепіну при одночасному застосуванні з фермент-індукуючими ПЕП. Із цією метою всі пацієнти поділялися на дві групи: у першій призначалися тільки леветирацетам або окскарбазепін, у другій — леветирацетам та окскарбазепін із фермент-індукуючими протиепілептичними препаратами. Ефект лікарської взаємодії оцінювався як різниця в оцінках кліренсу між групами 1 і 2. Було встановлено, що супутні фермент-індукуючі протиепілептичні препарати додатково збільшують кліренс леветирацетаму залежно від віку: у 2 роки — на 20 %, у підлітковому віці — до 30 %. Тому цей факт слід враховувати при поліфармакотерапії.

### Леветирацетам: доведена ефективність та безпека лікування епілепсії в дитячому віці

У лікуванні епілепсії ефективність та безпека леветирацетаму підтверджена в численних рандомізованих контрольованих багатоцентрових дослідженнях. Леветирацетам як монотерапія і як додатковий препарат знижує частоту нападів у дітей із нещодавніми або резистентними фокальними нападами, а також зменшує їх частку при ідіопатичній генералізованій епілепсії з міоклонічними і генералізованими судомними нападами [19].

М. Perry і М. Benatar (2007) провели аналіз 122 випадків застосування леветирацетаму в дітей віком менше від 4 років. За їх даними, ремісія була досягнута в 70 дітей (57 %). Тривалість ремісії не залежала від статі, віку пацієнта й типу епілептичних нападів. Єдиним значущим предиктором тривалості ремісії була доза леветирацетаму, при прийомі якої вдавалося досягнути ремісії. При дозі менше 30 мг/кг/добу середня тривалість ремісії становила 12,8 місяця, а при дозі більше 30 мг/кг/добу — 3 місяці. Побічні ефекти виникли в 34 % пацієнтів і в основному були представлені порушеннями поведінки [20].

**Таблиця 2. Порівняння фармакокінетики леветирацетаму з ідеальними характеристиками протиепілептичного препарату**

Параметр	Леветирацетам	Ідеальний ПЕП
Біодоступність	~ 100 %	100 %
Час досягнення стійкої концентрації	Швидко, < 48 год	Швидко
Ферментативна кінетика	Лінійна	Лінійна
Дозування	Двічі на день	Один або два рази на день
Зв'язування з білками	Мінімальне, < 10 %	Немає
Метаболізм	Немає метаболізму в печінці; мінімальний метаболізм у крові	Немає
Взаємодія з лікарськими засобами	Значні взаємодії невідомі	Немає
Титування дози	Легке; початкова доза = ефективна доза	Немає

Р. Krief (2008) навела результати ретроспективного одноцентрового дослідження ефективності леветирацетаму в дітей молодше 2 років, у якому взяли участь 28 пацієнтів віком від 2 тижнів до 22 місяців. Середня доза леветирацетаму була 39 мг/кг/добу при середній тривалості терапії 6,3 місяця. Значуще зниження частоти нападів було відзначено в 40 % пацієнтів, у 14 % випадків був досягнутий повний контроль над нападами. Терапія леветирацетамом добре переносилася, небажані явища у вигляді порушень поведінки виникли тільки у 2 хворих [21].

Дані високого класу доказовості про ефективність і переносимість додаткової терапії леветирацетамом у дітей із фокальними нападами віком від 1 місяця до 4 років були подані J. Pica-Garza et al. (2009, 2010). У багатоцентровому подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні за участю 116 пацієнтів була продемонстрована ефективність і безпека леветирацетаму в дозі 40–50 мг/кг/добу у 2 прийоми. Частка респондерів у групі леветирацетаму становила 43,1 % при зниженні частоти нападів в середньому на 43,6 % проти 19,6 і 7,1 % в групі плацебо відповідно. Найчастішими побічними ефектами були сонливість (13,3 % — у групі леветирацетаму; 1,8 % — у групі плацебо) та дратівливість (11,7 % — група леветирацетаму; 0 % — плацебо) [22].

У відкритій фазі цього дослідження брали участь 152 дитини, середній вік пацієнтів —  $23,5 \pm 12,4$  міс. Пацієнти протягом 48 тижнів отримували леветирацетам у дозі від 20 до 80 мг/кг/добу, середня підтримуюча доза становила  $56,1 \pm 16,2$  мг/кг/добу. Частка респондерів у цілому становила 53,8 % і не залежала від віку. У середньому частота нападів знизилася на 56 %. Хоча б одне небажане явище було зареєстровано в 94,1 % пацієнтів, але більша частина з них не була пов'язана з прийомом леветирацетаму: лихоманка (39,5 %) і інфекції верхніх дихальних шляхів (27,6 %). Найбільш частими небажаними явищами, що залучають нервову систему, були дратівливість (12,5 %) і сонливість (10,5 %). У більшості

випадків (77 %) побічні ефекти були легкими або помірно вираженими [23].

У рандомізованому контрольованому дослідженні N. Akter et al. (2018) порівнювалася ефективність та безпека монотерапії леветирацетамом із фенобарбіталом [24]. У дослідженні взяли участь 118 дітей віком 1–15 років із діагнозом епілепсії (ідіопатична фокальна, генералізована, фокальна з вторинною генералізацією), які були поділені на дві групи — прийому леветирацетаму ( $n = 50$ ) та фенобарбіталу ( $n = 68$ ). Усі вони спостерігалися протягом 12 місяців з інтервалом у 3 місяці для порівняння ремісії нападів і побічних ефектів леветирацетаму і фенобарбіталу.

За 3 місяці терапії 55,8 % дітей із групи леветирацетаму досягли 50–75 % ремісії нападів, тоді як у групі фенобарбіталу цей показник становив 44,2 %. Через 6 місяців 75–100 % ремісії нападів були зафіксовані у 57,4 % пацієнтів групи леветирацетаму порівняно з 42,6 % з групи фенобарбіталу, через 9 місяців — 55,9 та 44,1 % відповідно, через 12 місяців — поліпшення не спостерігалось.

Повідомлялося про поведінкові проблеми в 4 пацієнтів із групи фенобарбіталу без будь-яких ознак погіршення когнітивних функцій, тільки у 3 пацієнтів, які приймали леветирацетам, відзначали дратівливість, але жодна дитина з обох груп не припинила лікування через побічні ефекти.

Автори дослідження робили висновки, що монотерапія леветирацетамом більш ефективна та безпечна при контролі нападів при фокальній і генералізованій епілепсії порівняно з фенобарбіталом.

У ретроспективному аналізі двох рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень, проведених M.E. Johnson (2021), вивчалася ефективність леветирацетаму й лакозаміду як додаткової терапії в дітей та підлітків (4–16 років) протягом 10 тижнів. Результати дослідження продемонстрували зниження частоти фокальних епілептичних нападів на 34 % у групі леветирацетаму та лакозаміду порівняно з плацебо [25].

## Застосування леветирацетаму в неонатальному періоді

Дослідження ефективності та переносимості леветирацетаму в неонатальному періоді та ранньому дитячому віці демонструють його ефективність та безпеку. У невеликому дослідженні M. Shoemaker et al. (2007) застосування леветирацетаму в дітей віком від 2 днів до 3 місяців проходило з хорошим клінічним ефектом і відсутністю небажаних явищ. Препарат вводився через назогастральний зонд болюсно в дозі 60 мг/кг, підтримуюча доза становила 30 мг/кг/добу [26].

У дослідницькій роботі A. Furwentsches et al. (2010) повідомляють про досвід застосування леветирацетаму перорально в 6 новонароджених із неонатальними судомами. У 5 з них судоми мали симптоматичний характер, і в 1 дитини очевидної причини нападів не виявили. Добова доза леветирацетаму варіювала від 10 до 50 мг/кг. У всіх 6 пацієнтів напади припинилися в терміні від прийому першої дози до 6 днів. У 5 пацієнтів тривав період ремісії до 3-го місяця прийому препарату, в 1 дитини з вродженою аномалією мозку розвинулася фармакорезистентна епілепсія. У жодному випадку не було серйозних небажаних явищ, і тільки в 1 дитини відзначений легкий седативний ефект [27].

У дослідженні O. Khan (2011) повідомляється про досвід застосування внутрішньовенних інфузій леветирацетаму у дозі 10–50 мг/кг у 22 новонароджених із нападами. У 19 випадках (86 %) купірування нападів відбулося в першу ж годину після введення. До кінця 3 діб судоми припинилися у всіх пацієнтів. Серйозних побічних ефектів не було. 19 дітей продовжили прийом леветирацетаму перорально. Автори роблять висновок, що леветирацетам може використовуватися в неонатальному періоді як для монотерапії, так і для додаткової терапії нападів [28].

У 2011 році G. Ramantani et al. опублікували дані про застосування леветирацетаму в 38 новонароджених з електрографічно верифікованими нападами й виключенням метаболічних причин для них. Пацієнти отримували першу дозу леветирацетаму 10 мг/кг в/в зі збільшенням до 30 мг/кг до 3-го дня і подальшим збільшенням дози до 45–60 мг/кг до кінця тижня. Якщо стан дитини дозволяв, то вона переводилася на пероральний прийом препарату. При цьому перехід із внутрішньовенного введення на пероральний прийом не відбувався на концентрації препарату в крові. Ефективність леветирацетаму виявилася значною: до кінця першого тижня терапії без нападів були 30 дітей, а до кінця четвертого тижня — 27 дітей. Серйозні небажані явища не виникали [29].

N. Abend (2011) повідомляє про застосування леветирацетаму при електрографічно підтверджених епілептичних нападах у 23 новонароджених. Ініціальна доза була представлена болюсним введенням препарату 10–20 мг/кг. Як навантажувальна, так і підтримуючі дози вводилися внутрішньовенно у вигляді розчину концентрацією 20 мг/мл протягом 15 хвилин. Початкова доза становила в середньому  $16 \pm 6$  мг/кг при діапазоні від

5 до 22 мг/кг. Максимальна досягнута доза в середньому становила  $45 \pm 19$  мг/кг/добу при діапазоні від 10 до 80 мг/кг/добу. Кардіопульмонарний моніторинг не виявив жодних значущих небажаних явищ, в жодному випадку не було нестерпних побічних явищ. Така терапія до кінця першої доби супроводжувалася зниженням частоти нападів більше ніж на 50 % у 8 пацієнтів (35 %), причому у 7 із них напади припинилися повністю. Ще у 4 дітей (17 %) ефект розвинувся протягом 24–72 годин після початку лікування і напади зникли у 2 із цих дітей. Таким чином, через 72 години від початку терапії леветирацетамом частка респондерів становила 52 %. До моменту виписки 17 з 21 пацієнта, що вижив, продовжували отримувати леветирацетам [30]. У цій роботі автори відзначили зручність застосування леветирацетаму в неонатальній практиці, оскільки не потрібно значних обсягів інфузії для введення препарату. Болюсне введення леветирацетаму може бути безпечним навіть у концентрації до 50 мг/мл [31].

У недавньому метааналізі літературних джерел, проведеному M.-Y. Qiao et al. (2021), з'ясовано, що при неонатальних нападах клінічна ефективність була однаковою для леветирацетаму і фенобарбіталу (який впродовж тривалого часу вважається препаратом першої лінії для новонароджених). Але вказані значно менша кількість побічних дій, включаючи гіпотензію і пригнічення дихання, та кращі результати розвитку нервової системи в пацієнтів, яким призначали леветирацетам [32].

## Ефективність леветирацетаму при резистентних фокальних нападах

Результати досліджень показують, що леветирацетам ефективний та безпечний при застосуванні в пацієнтів із рефрактерною епілепсією.

У відкритому дослідженні, проведеному M.J. Moggell et al. (2003), взяли участь понад 300 пацієнтів дитячого віку [33]. Автори вивчали безпеку та переносимість леветирацетаму в монотерапії, а також ефективність препарату як додаткового лікування епілептичних нападів. За їх даними, 57,9 % пацієнтів, які отримували леветирацетам, відзначали зниження частоти фокальних нападів на 50 % і більше, 40,1 % пацієнтів відзначали скорочення частоти нападів щонайменше на 75 %, а 20 % пацієнтів продемонстрували повну редукцію нападів.

У багатоцентровому проспективному дослідженні ефективності леветирацетаму, результати якого опубліковані S. Grosso et al. (2005), брали участь 110 дітей із рефрактерною епілепсією, 21 із них був молодшим за 4 роки. До 7-го місяця дослідження у 39 % дітей частота нападів знизилася більше ніж на 50 %. Відзначалася добра переносимість терапії. Основними побічними ефектами були сонливість і дратівливість, які зустрічалися в 14 % пацієнтів, проте їх вираженість була незначною [34].

У ретроспективне багатоцентрове обсерваційне дослідження D. Peake (2007) були включені 200 дітей у

віці від 3 місяців до 19 років із різними резистентними формами епілепсії. Доза леветирацетаму варіювала від 8 до 100 мг/кг/добу (середня доза — 39 мг/кг/добу). Позитивний ефект був досягнутий в 60 % випадків. Частка утримання на терапії через один рік становила 49 % (з урахуванням того, що дослідження включало тільки дітей із важкими резистентними формами епілепсії, даний показник дуже високий) [35].

S. Li et al. (2010) наводять результати додаткової терапії леветирацетамом резистентних форм епілепсії у 24 дітей, молодших від 4 років. Тривалість лікування в цьому дослідженні становила 40 тижнів, середня добова доза препарату — 38,85 мг/кг. Леветирацетам виявився ефективним у 58,3 % пацієнтів, досягнута повна ремісія у 20,8 % дітей. Побічні ефекти були зареєстровані в 37,5 % хворих, але в більшості випадків вони були незначними і зменшувалися з плином часу. Тільки у 2 дітей леветирацетам був скасований через непереносимість [36].

Більш численну серію спостережень подали Y. Hu et al. (2010). Під їх наглядом перебували 112 дітей віком до 4 років, які страждали від фармакорезистентної епілепсії. Ці хворі отримували додаткове лікування леветирацетамом в дозі 20–40 мг/кг/добу протягом не менше 6 місяців (середній період спостереження — 13 місяців). У результаті такої терапії у 43 (38,4 %) дітей частота нападів знизилася на 50 % і більше, а у 14 (12,5 %) дітей вони припинилися. Побічні ефекти, зареєстровані в цьому дослідженні, у більшості дітей були легкими, вираженість їх зменшувалася з часом при корекції дози, тільки в 3 випадках леветирацетам довелося відмінити через непереносимість [37].

Великий колектив авторів (Chhun S. et al., 2011) подав дані проспективного відкритого дослідження ефективності та безпеки леветирацетаму як додаткової терапії при педіатричних епілептичних синдромах. У дослідження були включені 102 дитини від 6 місяців до 15 років із фармакорезистентною формою епілепсії, включаючи синдроми Драве, Дуузе, Веста, Леннокса — Гасто. Частка респондерів становила 36 і 32 % на 3-му і 6-му місяцях терапії відповідно. Частота нападів у респондерів знижувалася на 66–79 %. Найкращий ефект був відзначений у дітей із феноменом електричного епілептичного статусу сну: частка респондерів становила 66,6 %, причому в половини з них була досягнута повна ремісія. Важливим позитивним фактом була відсутність агравації нападів навіть у пацієнтів з міоклонічно-астатичною епілепсією та синдромом Леннокса — Гасто [38].

Досить високу ефективність і хорошу переносимість додаткової терапії леветирацетамом при фармакорезистентних формах епілепсії в дітей раннього віку підтверджують M. Doumbia-Ouattara et al. (2012). За їх даними, із 42 дітей із резистентною епілепсією при включенні в терапію леветирацетаму в 10 пацієнтів (23,8 %) напади припинилися зовсім, у 16 осіб (38,1 %) їх частота знизилася більше ніж на 50 %. Автори особливо відзначають хорошу переносимість леветирацетаму в маленьких дітей [39].

Подібні дані щодо ефективності з акцентом на хорошій переносимості леветирацетаму як додаткової терапії при фармакорезистентній епілепсії саме в маленьких дітей подали Y. Lee et al. (2010). У їх дослідженні за участю 130 дітей із рефрактерними формами епілепсії терапія леветирацетамом у середній дозі 47 мг/кг/добу припинила напади у 28 (22 %) пацієнтів і знизила їх частоту більше ніж удвічі ще у 62 (48 %) пацієнтів. Найбільш частим побічним ефектом була дратівливість, яка відзначалася у 5 % пацієнтів. Серйозні небажані явища не виникали [40].

Слід зазначити, що при лікуванні дітей леветирацетамом легкі й помірні побічні явища у вигляді дратівливості та поведінкових розладів значно зменшуються при вживанні терапевтичної дози піридоксину, що було доведено під час рандомізованого інтервенційного дослідження A. Mahmoud et al. (2021). Автори вважають, що застосування піридоксину у відповідному до віку і ваги дозуванні може запобігти непотрібній зміні ефективного протиепілептичного препарату [41].

### **Леветирацетам: ефективність та безпека лікування ідіопатичної фокальної та генералізованої епілепсії в дитячому та підлітковому віці**

У відкритому проспективному пілотному випробуванні Verrotti et al. (2009) була проведена оцінка ефективності та переносимості леветирацетаму в ініціальній монотерапії при ідіопатичній фокальній потиличній епілепсії дитинства з пізнім дебютом (форма Гасто). У дослідження були включені 12 пацієнтів із синдромом Гасто. Середній вік дебюту нападів варіював від 6,1 до 16,2 року (з максимумом в  $10,54 \pm 2,77$  року). Лікування леветирацетамом починалося зі стартової дози 10 мг/кг/добу; терапевтична доза була досягнута після періоду титрування протягом 4 тижнів і становила 20,7–45,2 мг/кг/добу. Через 6 місяців лікування в 11 (91,6 %) із 12 пацієнтів спостерігалася ремісія, а в одного (8,3 %) зберігалися рідкісні поодинокі напади. При проведенні ЕЕГ нормальний результат був отриманий у 6 (54,5 %) дітей, у 2 результат не змінився (18,1 %) і у 4 (33,3 %) зберігалися спорадичні ЕЕГ-аномалії в потиличних відведеннях. Через 12 місяців терапії ремісія була досягнута у всіх випадках. У 4 пацієнтів (33,3 %) зберігалися незначно виражені зміни на ЕЕГ, тоді як у 8 (72,8 %) отримано нормальний результат. При обстеженні через 18 місяців лікування ремісія зберігалася у всіх пацієнтів, у 10 (83,3 %) відзначена повна нормалізація ЕЕГ. Результати дослідження показали високу ефективність і хорошу переносимість монотерапії леветирацетамом у дітей з ідіопатичною потиличною епілепсією.

Ефективність леветирацетаму в лікуванні практично всіх форм генетичних і генералізованих епілепсій показана в численних дослідженнях. Так, при генералізованих епілепсіях з міоклонічними нападами A. Labate et al. (2006) у 40 % пацієнтів зазначили зменшення частоти нападів на  $\geq 50$  % і у 43 % — повне припинення

нападів [42]. Група цього дослідження складалась із 35 хворих, з них 8 осіб з уперше діагностованою ювенільною міоклонічною епілепсією були на монотерапії леветирацетамом, 27 пацієнтам із резистентністю до інших ПЕП був додатково призначений леветирацетам; клінічні типи епілепсії в пацієнтів: юнацька міоклонічна епілепсія, тяжка міоклонічна епілепсія дитинства, синдром Леннокса — Гасто, епілепсія з міоклоніко-асатичними нападами, з міоклонічними абсансами, з доброякісною міоклонічною епілепсією дитинства [42].

## Леветирацетам у лікуванні юнацької міоклонічної епілепсії

У дослідженні N. Sreschio et al. (2008) вивчався вплив леветирацетаму на інтеріктальну епілептиформну активність і фотопароксизмальну відповідь на ЕЕГ у хворих на юнацьку міоклонічну епілепсію (ЮМЕ) [43]. Були обстежені 48 пацієнтів, із них 10 з уперше встановленим діагнозом ЮМЕ. Середня доза леветирацетаму становила 2200 мг/добу, середній період спостереження — 19,3 місяця. До початку лікування міжнападна епілептиформна активність на ЕЕГ констатована у 91 % хворих, а фотопароксизмальна відповідь — у 35 %. На тлі терапії леветирацетамом повна нормалізація ЕЕГ мала місце в 56 % випадків, блокування або виражена редукція фотопароксизмальної реакції — у 76 %. У результаті дослідження було зроблено висновок про високу ефективність леветирацетаму в блокуванні або вираженому зменшенні інтеріктальних епілептиформних розрядів і фотопароксизмальної відповіді на ЕЕГ.

У роботі Sharpe et al. (2008) леветирацетам призначали 30 пацієнтам із ЮМЕ [44]. Середня тривалість терапії становила 27 місяців, доза леветирацетаму — 500–3000 мг/добу. У результаті монотерапії леветирацетамом у 24 (80 %) із 30 хворих була досягнута стійка медикаментозна ремісія і ще у 2 — істотне зниження частоти нападів. Побічне явище при прийомі леветирацетаму у вигляді порушення поведінки спостерігалось лише в одному випадку з 30.

## Місце леветирацетаму у міжнародних рекомендаціях

Міжнародна протиепілептична ліга (ILAE, 2017) рекомендує ініціальну монотерапію леветирацетамом при фокальних нападах, генералізованих тоніко-клонічних судомах та абсансах у дітей. Інші зареєстровані показання до застосування препарату включають монотерапію фокальних нападів з переходом у двобічні тоніко-клонічні напади й без них, додаткову терапію міоклонічних нападів при юнацькій міоклонічній епілепсії, а також лікування ізольованих генералізованих тоніко-клонічних нападів при ідіопатичній генералізованій епілепсії [43].

## Висновки

1. Леветирацетам — протиепілептичний препарат, який має принципово інший механізм дії серед усіх препаратів цієї групи. Дослідження *in vitro* показали, що леветирацетам зв'язується з глікопротеїном синаптичних

везикул SV2A, що містяться в сірій речовині головного і спинного мозку. Таким чином він впливає на внутрішньонейрональну концентрацію іонів  $Ca^{2+}$ , частково гальмуючи потік  $Ca^{2+}$  через канали N-типу і знижуючи вивільнення кальцію з внутрішньонейрональних депо. Крім того, леветирацетам частково відновлює потоки через GABA- і гліцин-залежні канали, знижені цинком і  $\beta$ -карболінами. Завдяки цьому леветирацетам пригнічує надлишкову синхронізацію нейронів і реалізує протисудомний ефект.

2. Особливості фармакокінетики леветирацетаму в неонатальному періоді характеризуються більш високим кліренсом, більшим об'ємом розподілу та коротшим періодом напіввиведення порівняно зі старшими дітьми та дорослими.

3. У лікуванні епілепсії ефективність та безпека леветирацетаму підтверджена в численних рандомізованих контрольованих багатоцентрових дослідженнях. Леветирацетам як монотерапія і додатковий препарат припиняє напади, знижує їх частоту в дітей із резистентними фокальними нападами, а також зменшує їх частку при ідіопатичній генералізованій епілепсії з міоклонічними і генералізованими судомними нападами, юнацькій міоклонічній епілепсії. Також у дослідженнях відзначається добра переносимість леветирацетаму в дітей, навіть у новонароджених. Серед побічних ефектів найбільш поширеними були сонливість та дратівливість. Їх можна зменшити шляхом додавання до протіепілептичної терапії піридоксину.

4. Міжнародна протиепілептична ліга (2017) рекомендує ініціальну монотерапію леветирацетамом при фокальних нападах, генералізованих тоніко-клонічних судомах та абсансах у дітей. Інші зареєстровані показання до застосування препарату включають монотерапію вогнищевих нападів з переходом у двобічні тоніко-клонічні судоми або без них, додаткову терапію міоклонічних нападів при юнацькій міоклонічній епілепсії, а також лікування ізольованих генералізованих тоніко-клонічних нападів при ідіопатичній генералізованій епілепсії.

**Конфлікт інтересів.** Не заявлений.

## Список літератури

1. Fisher R.S., van Emde Boas W., Blume W. et al. *Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE)*. *Epilepsia*. 2005. 46. 470–472.
2. Pellock J.M., Bourgeois Blaise F.D., Edwin Dodson W. et al. *Pediatric Epilepsy. Diagnosis and treatment, third edition*. NY: Demos, 2008. 895 p.
3. Хаузер В.А. *Описательная эпидемиология эпилепсии*. В кн.: *Современная эпилептология: проблемы и решения*. Под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт. М., 2015. С. 33–104.
4. Хобзей М.К., Зінченко О.М., Голубчиков М.В., Міщенко Т.С. *Стан неврологічної служби України у 2009 році*. *Новости медицины и фармации*. 2010. 10.
5. Marik P.E., Varon J. *The Management of Status Epilepticus*. *Chest*. 2004. 126. 582–591.

6. Lyseng-Williamson K.A. Spotlight on levetiracetam in epilepsy. *CNS Drugs*. 2011. 25(10). 901-5.
7. Гузева В.И., Гузева В.В., Гузева О.В. Профилактика осложненных и оценка безопасности антиэпилептической терапии у детей. В кн.: Современная эпилептология: проблемы и решения. Под ред. Е.И. Гузева, А.Б. Гехт. М., 2015. 471-89.
8. Lukyanetz E.A., Shkryl V.M., Kostyuk P.G. Selective blockade of N-type calcium channels by levetiracetam. *Epilepsia*. 2002. 43. 1. 9-18.
9. Noyer M., Gillard M., Matagne A. et al. The novel antiepileptic drug levetiracetam (UCB LO59) appears to act via a specific binding site in CNS membranes. *Eur. J. Pharmacol.* 1995. 286. 137-146.
10. Perucca E. Clinical pharmacokinetics of new-generation antiepileptic drugs at the extremes of age. *Clinical Pharmacokinetics*. 2006. 45. 351-363.
11. Gorji A., Hohling J.M., Madeja M. et al. Effect of levetiracetam on epileptiform discharges in human neocortical slices. *Epilepsia*. 2002. 43. 12. 1480-1487.
12. Patsalos P.N. Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. *Pharmacol Ther.* 2000. 85. 77-85.
13. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Эффективность и переносимость леветирацетама в лечении эпилепсии. *НейроNEWS*. 2014. 7 (62).
14. Merhar S., Schibler K., Sherwin C., Meinzen-Derr J., Shi J., Balmakund T., Vinks A. Pharmacokinetics of levetiracetam in neonates with seizures. *J. Pediatr.* 2011. 159(1). 152-154.
15. Sharpe C., Capparelli E., Mower A., Farrell M., Soldin S., Haas R. A seven-day study of the pharmacokinetics of intravenous levetiracetam in neonates: marked changes in pharmacokinetics occur during the first week of live. *Pediatric Research*. 2012. 72. 43-49.
16. Glauser T., Mitchell W., Weinstock A., Bebin M., Chen D., Coupez R., Stockis A., Lu Z. Pharmacokinetics of levetiracetam in infants and young children with epilepsy. *Epilepsia*. 2007. 48(6). 1117-1122.
17. Dahlin M., Wide K., Ohman I. Age and comedication influence levetiracetam pharmacokinetics in children. *Pediatr. Neurol.* 2010. 43(4). 231-235.
18. Sinha J., Karatza E., Gonzalez D. Physiologically-based pharmacokinetic modeling of oxcarbazepine and levetiracetam during adjunctive antiepileptic therapy in children and adolescents. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* 2021 Nov 23. doi: 10.1002/psp4.12750.
19. Lyseng-Williamson K.A. Levetiracetam: a review of its use in epilepsy. *Drugs*. 2011. 71(4). 489-514.
20. Perry M., Benatar M. Efficacy and tolerability of levetiracetam in children younger than 4 years: a retrospective review. *Epilepsia*. 2007. 48(6). 1123-1127.
21. Krief P., Kan L., Maytal J. Efficacy of Levetiracetam in Children with Epilepsy Younger Than 2 Years of Age. *J. Child Neurol.* 2008. 23. 582-58.
22. Pica-Garza J., Nordli D., Rating D., Yang H., Schiemann-Delgado J., Duncan B. Adjunctive levetiracetam in infants and young children with refractory partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2009. 50(5). 1141-1149.
23. Pica-Garza J., Schiemann-Delgado J., Yang H., Duncan B., Hadac J., Hunter S. Adjunctive levetiracetam in patients aged 1 month to < 4 years with partial-onset seizures: subpopulation analysis of a prospective, open-label extension study of up to 48 weeks. *Clin. Ther.* 2010. 32(11). 1935-1950.
24. Akter N., Rahman M.M., Akhter S., Fatema K. A Randomized Controlled Trial of Phenobarbital and Levetiracetam in Childhood Epilepsy. *Mymensingh Med. J.* 2018 Oct. 27(4). 776-784. PMID: 30487494.
25. Johnson M.E., McClung C., Bozorg A. Analyses of seizure responses supportive of a novel trial design to assess efficacy of antiepileptic drugs in infants and young children with epilepsy: Post hoc analyses of pediatric levetiracetam and lacosamide trials. *Epilepsia Open*. 2021. 6(2). 359-368.
26. Shorvon S., Perucca E. *The Treatment of Epilepsy*. 2009. 559-574.
27. Furwentsches A., Bussmann C., Ramantani G. et al. Levetiracetam in the treatment of neonatal seizures: A pilot study. *Seizure*. 2010. 19. 185-189.
28. Khan O., Chang E., Cipriani C., Wright C., Crisp E., Kirmani B. Use of intravenous levetiracetam for management of acute seizures in neonates. *Pediatr. Neurol.* 2011. 44(4). 265-269.
29. Ramantani G., Ikonomidou C., Walter B., Rating D., Dinger J. Levetiracetam: safety and efficacy in neonatal seizures. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2011. 15(1). 1-7.
30. Abend N., Gutierrez-Colina A., Monk H., Dlugos D., Clancy R. Levetiracetam for Treatment of Neonatal Seizures. *J. Child Neurol.* 2011. 26(4). 465-470.
31. Wheless J., Clarke D., Hovinga C. et al. Rapid infusion of a loading dose of intravenous levetiracetam with minimal dilution: a safety study. *J. Child Neurol.* 2009. 24. 946-951.
32. Qiao M.Y., Cui H.T., Zhao L.Z., Miao J.K., Chen Q.X. Efficacy and Safety of Levetiracetam vs. Phenobarbital for Neonatal Seizures: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Neurol.* 2021 Nov 18. 12. 747745. doi: 10.3389/fneur.2021.747745. PMID: 34867732; PMCID: PMC8636327.
33. Morrell M.J., Leppik I., French J., Ferrendelli J., Han J., Magnus L. The KEEPER trial: Levetiracetam adjunctive treatment of partial-onset seizures in an open-label community-based study. *Epilepsy Res.* 2003. 54. 153-61.
34. Grosso S., Franzoni E., Coppola G., Iannetti P., Verrotti A., Cordelli D., Marchiani V., Pascotto A., Spalice A., Acampora B., Morgese G., Balestri P. Efficacy and safety of levetiracetam: an add-on trial in children with refractory epilepsy. *Seizure*. 2005. 14(4). 248-53.
35. Peake D., Mordekar S., Gosalakal J. et al. Retention rate of levetiracetam in children with intractable epilepsy at 1 year. *Seizure*. 2007. 16(2). 185-9.
36. Li S., Cao J., Xiao N., Cai F. Efficacy and safety of levetiracetam as an add-on therapy in children aged less than 4 years with refractory epilepsy. *J. Child Neurol.* 2010. 25(5). 609-613.
37. Hu Y., Liao J., Chen L., Huang T., Li B. Efficacy and safety of adjunctive levetiracetam in children younger than 4 years with refractory epilepsy. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2010. 12(4). 256-258.
38. Chhun S., Troude P., Villeneuve N., Soufflet C., Napuri S., Motte J., Pouplard F., Alberti C., Helfen S., Pons G., Dulac O., Chiron C. A prospective open-labeled trial with levetiracetam in pediatric epilepsy syndromes: continuous spikes and waves during sleep is definitely a target. *Seizure*. 2011. 20(4). 320-325. DOI: 10.1016/j.seizure. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21256770/
39. Dombia-Ouattara M. et al. Experience with levetiracetam in the treatment of childhood refractory epilepsy. *Arch. Pediatr.* 2012. 19(1). 3-8.

40. Lee Y., Kang H., Kim H., Lee J. Efficacy and safety of adjunctive levetiracetam therapy in pediatric intractable epilepsy. *Pediatr. Neurol.* 2010. 42(2). 86-92.

41. Mahmoud A., Tabassum S., Al Enazi S., Lubbad N., Al Wadei A., Al Otaibi A., Jad L., Benini R. Amelioration of Levetiracetam-Induced Behavioral Side Effects by Pyridoxine. A Randomized Double Blind Controlled Study. *Pediatr. Neurol.* 2021 Jun. 119. 15-21. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.02.010. Epub 2021 Mar 8. PMID: 33823377.

42. Labate A., Colosimo E., Gambardella A., Leggio U., Ambrosio R., Quattrone A. Levetiracetam in patients with generalised epilepsy and myoclonic seizures: an open label study. *Seizure.* 2006 Apr. 15(3). 214-8. doi: 10.1016/j.seizure.2005.12.004. Epub 2006 Jan 18. PMID: 16420982.

43. Specchio N., Boero G., Michelucci R. et al. Effects of levetiracetam on EEG abnormalities in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia.* 2008. 49(4). 663-9.

44. Sharpe D.V., Patel A.D., Abou-Khalil B., Fenichel G.M. Levetiracetam monotherapy in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure.* 2008. 17(1). 64-8.

45. Lagae L., Buysse G., Ceulemans B. Clinical experience with levetiracetam in childhood epilepsy: an add-on and monotherapy trial. *Seizure.* 2005. 14. 6671.

UA-LEVI-PUB-022022-078

Отримано/Received 19.01.2022

Рецензовано/Revised 03.02.2022

Прийнято до друку/Accepted 14.02.2022 ■

#### Information about authors

L. Maryenko, MD, PhD, Professor at the Department of neurology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine  
K. Marienko, PhD, Associate Professor at the Department of neurology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

**Conflicts of interests.** Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

L.B. Maryenko, K.M. Marienko

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

### Levetiracetam is a modern solution to the problem of epilepsy in neuropediatric practice

**Abstract.** Levetiracetam is an antiepileptic drug, which has a fundamentally different mechanism of action among all drugs in this group. In vitro studies have shown that levetiracetam binds to the synaptic vesicles glycoprotein 2A contained in the gray matter of the brain and spinal cord. Thus, it affects the intraneuronal concentration of  $Ca^{2+}$  ions, partially inhibiting the  $Ca^{2+}$  flow through N-type channels and reducing the release of calcium from intraneuronal depots. In addition, levetiracetam partially restores flow through GABA- and glycine-dependent channels reduced by zinc and  $\beta$ -carbolines. Due to this, levetiracetam inhibits exces-

sive neuronal synchronization and has an anticonvulsant effect. In neuropediatric practice, there is evidence that levetiracetam may be used as monotherapy to treat focal seizures with or without bilateral tonic-clonic seizures, as well as adjunctive therapy for myoclonic seizures in patients with juvenile myoclonic and idiopathic generalized epilepsy. At the same time, levetiracetam is characterized by rapid achievement of therapeutic effect and good tolerability in children and adolescents, as proven in many randomized clinical trials.

**Keywords:** levetiracetam; epilepsy; seizures; children