

ISSN 2077-8333 (print)
ISSN 2311-4088 (online)

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2020 Том 12 №2



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2020 Vol. 12 №2

www.epilepsia.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.



Монотерапия леветирацетамом при впервые выявленной эпилепсии у взрослых с учетом индекса эпилептиформной активности

Карлов В.А.¹, Кожокару А.Б.², Власов П.Н.¹,
Самойлов А.С.², Удалов Ю.Д.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ул. Делегатская, д. 20-1, Москва 127473, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр
Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна»
ФМБА России (ул. Живописная, д. 46, Москва 123182, Россия)

Для контактов: Кожокару Ангела Борисовна, e-mail: angela.neural@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Введение. Леветирацетам (ЛЕВ) является одним из наиболее современных и часто назначаемых противосудорожных препаратов (ПЭП), однако исследований по оценке его эффективности и безопасности в корреляции с индексом эпилептиформной активности (ИЭА) в российской популяции не проводилось.

Цель. Оценка эффективности и переносимости монотерапии ЛЕВ у пациентов с впервые выявленной эпилепсией с учетом ИЭА.

Материалы и методы. В исследование включены 107 пациентов, из них 46 (43,0%) мужчин и 61 (57,0%) женщина. С фокальной эпилепсией (ФЭ) вошли 42 (39,3%) пациента и с идиопатической = генетической генерализованной эпилепсией (ИГЭ) – 65 (60,7%). При каждом посещении (исходное, через 1, 3, 6 и 12 мес. терапии) проводили видео-ЭЭГ-мониторинг. Лекарственный фармакомониторинг применяли при титровании препарата через 1 мес. терапии либо при коррекции терапии. Эффективность терапии оценивали по показателю отсутствия приступов (медикаментозная ремиссия), снижения их частоты более 50% (респондеры), менее 50% – недостаточный эффект, удержание на терапии, а также по увеличению частоты приступов относительно исходной и/или появлению нового типа приступов (аггравация). Нежелательные явления (НЯ) оценивали по шкале «Оценка побочных эффектов при лечении ПЭП» (SIDAED).

Результаты. Суммарный ИЭА у пациентов с ИГЭ до начала лечения ЛЕВ был в 5,2 раза выше, чем у пациентов с ФЭ (23,4±3,0 и 4,5±0,97 соответственно). Уже через 1 мес. после начала лечения он уменьшился до 3,4±1,1 при ИГЭ и 1,9±0,4 при ФЭ ($p<0,01$) и продолжал снижаться в течение всего периода наблюдения. Удержание на монотерапии было достигнуто у 88 (82,2%) пациентов, из них у 57 (87,6%) из 65 пациентов с ИГЭ и 31 (73,8%) из 42 пациентов с ФЭ. Суммарно непереносимые НЯ за период наблюдения составили всего 9 (8,4%) случаев.

Выводы. ЛЕВ является эффективным препаратом выбора для инициального лечения ФЭ и ИГЭ в монотерапии, на фоне приема которого наблюдается значимое снижение ИЭА. ИЭА является объективным показателем эффективности проводимой терапии ЛЕВ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Идиопатическая эпилепсия, генетическая генерализованная эпилепсия, фокальная эпилепсия, индекс эпилептиформной активности, леветирацетам, эффективность, переносимость.

Статья поступила: 06.05.2020 г.; в доработанном виде: 18.05.2020 г.; принята к печати: 27.05.2020 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Финансовая поддержка исследования отсутствует.

Вклад авторов

Разработка модели, анализ и интерпретация результатов, написание текста – Кожокару А.Б., Удалов Ю.Д.

Написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи – Карлов В.А., Власов П.Н., Самойлов А.С.

Для цитирования

Карлов В.А., Кожокару А.Б., Власов П.Н., Самойлов А.С., Удалов Ю.Д. Монотерапия леветирацетамом при впервые выявленной эпилепсии у взрослых с учетом индекса эпилептиформной активности. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2020; 12 (2): 93–104. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2020.024>.

Efficacy assessment of levetiracetam monotherapy in newly-diagnosed epilepsy in adults using epileptiform activity index

Karlov V.A.¹, Kozhokaru A.B.², Vlasov P.N.¹, Samoilov A.S.², Udalov Yu.D.²

¹ A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (20-1 Delegatskaya Str., Moscow 127473, Russia)

² State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency (46 Zhivopisnaya Str., Moscow 123182, Russia)

Corresponding author: Anzhela B. Kozhokaru, e-mail: angela.neural@gmail.com

SUMMARY

Abstract. Levetiracetam (LEV) is one of the most commonly prescribed antiepileptic drugs (AED). However, there were no studies on its efficacy and safety in terms of the correlation with epileptiform activity index (EAI) performed among the Russian population.

Aim. To evaluate the efficacy and tolerability of LEV monotherapy in patients with newly-diagnosed epilepsy using epileptiform activity index (EAI) assessment.

Materials and methods. The study included 107 patients (46 (43.0%) male and 61 (57.0%) female) with focal epilepsy (FE) (39.3%; n=42) or idiopathic generalized epilepsy (IGE) (60.7%; n=65). At each visit, video-electroencephalographic (video-EEG) monitoring was performed (baseline and in 1, 3, 6, and 12 months of the therapy). Therapeutic drug monitoring was performed at dose titration in 1 month of the therapy or in case of therapy correction. Treatment efficacy was assessed using the criteria of seizure absence (medically induced remission), seizure rate decrease by >50% (responders), seizure rate decrease by <50% – insufficient efficacy, a composite index of efficacy/tolerability (retention on treatment), and seizure rate increase compared to baseline and/or development of a new type of seizures (aggravation). Adverse events (AE) were assessed using the scale for side effects in AED treatment (SIDAED).

Results. Total EAI at baseline was 5.2-fold higher in patients with IGE compared to FE patients (23.4±3.0 and 4.5±0.97, respectively). After 1 month of LEV therapy, EAI decreased to 3.4±1.1 and 1.9±0.4 in patients with IGE and FE, respectively (p<0.01). The decrease continued during the whole follow-up period.

Retention on monotherapy was achieved in 82.2% (n=88/107) patients; in 87.6% (n=57/65) patients with IGE and in 73.8% (n=31/42) with FE. The rate of serious AEs during the follow-up period was 8.4% (n=9).

Conclusions. LEV is an effective drug of choice for the initial treatment of newly-diagnosed FE and IGE in monotherapy along with a significant decrease in EAI. EAI is an objective measure of LEV treatment efficacy.

KEY WORDS

Idiopathic epilepsy, genetic generalized epilepsy, focal epilepsy, epileptiform activity index, levetiracetam, efficacy, tolerability.

Received: 06.05.2020; **in the revised form:** 18.05.2020; **accepted:** 27.05.2020.

Conflict of interests

The authors declare about the absence of conflict of interest with respect to this publication.

There is no financial support for the study.

Contribution of authors

Study design, analysis and interpretation of the results, manuscript preparation – Kozhokaru A.V., Udalov Yu.D.

Manuscript preparation, editing, final approval of the manuscript – Karlov V.A., Vlasov P.N., Samoilov A.S.

For citation

Karlov V.A., Kozhokaru A.B., Vlasov P.N., Samoilov A.S., Udalov Yu.D. Efficacy assessment of levetiracetam monotherapy in newly-diagnosed epilepsy in adults using epileptiform activity index. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2020; 12 (2): 93–104 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2020.024>.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Эпилепсия занимает третье среди органических болезней мозга [1] и четвертое по бремени заболеваемости место после головной боли напряжения, мигрени и болезни Альцгеймера [2]. В настоящее время основным методом лечения эпилепсии является терапия противоэpileптическими препаратами (ПЭП), прием которых позволяет контролировать до двух третей всех эпилептических приступов [3].

Традиционные ПЭП, такие как карбамазепин и вальпроевая кислота, демонстрируют хороший терапевтический эффект при низкой стоимости лечения, однако возникающие нежелательные явления (НЯ), такие как индукция (карбамазепин) или ингибирование (вальпроат) микросомальных ферментов печени, изменение уровня стероидных половых гормонов, влияние на массу тела, тератогенез, оказывают серьезное влияние на переносимость лечения и комплаентность пациентов. По сравнению с традиционными «новые» ПЭП обладают более приемлемым профилем безопасности.

В соответствии с рекомендациями Международной Противозэпилептической Лиги леветирacetам (ЛЕВ) входит в группу ПЭП первой линии в терапии фокальной эпилепсии (ФЭ) наряду с карбамазепином, зонисамидом и фенитоином [4] и является одним из наиболее современных и часто назначаемых ПЭП [5]. Монотерапия данным препаратом продемонстрировала эффективность в отношении различных форм эпилепсии (фокальных и генерализованных) как у взрослых [5–7], так и у детей в возрасте старше 1 мес. [8,9]. Кроме того, внутривенная форма препарата может применяться в экстренной неврологии, в частности для купирования эпилептического статуса [10], так как обладает быстрым началом действия (пик плазменной концентрации достигается от 5 до 15 мин.) и минимальными побочными эффектами [11].

В Европе ЛЕВ был внедрен в клиническую практику в 1999 г., в РФ – в 2003 г. (оригинальный препарат – Кеппра компании UCSB, Бельгия). ЛЕВ является ПЭП с благоприятным фармакокинетическим профилем: высокой биодоступностью при пероральном назначении (>90%), быстрым достижением пиковой концентрации (уже через 1,3 ч), почти полным всасыванием на уровне тонкой кишки, низкой связываемостью с белками плазмы (<10%), линейной фармакокинетикой, практически полным отсутствием лекарственных взаимодействий (в т.ч. с другими ПЭП), почечной экскрецией и хорошей корреляцией

клиренса ЛЕВ, периодом полувыведения 6–8 ч у взрослых (8–11 ч у пожилых) [12–14].

В российской популяции проведены единичные исследования по оценке эффективности и безопасности ЛЕВ [5,14–21].

Цель – оценка эффективности и переносимости монотерапии ЛЕВ у пациентов с впервые выявленной эпилепсией с учетом индекса эпилептиформной активности (ИЭА).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ / MATERIALS AND METHODS

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

В данное неконтролируемое клиническое исследование включены 107 пациентов с фокальной (ФЭ) (39,3%; n=42) и идиопатической = генетической генерализованной (60,7%; n=65) эпилепсией (ИГЭ). Среди обследованных пациентов были 43,0% (n=46) мужчин и 57,0% (n=61) женщин в возрасте от 14 до 78 лет (средний возраст – 30,15±16,0 года). Пациентов с генетическими, возраст-зависимыми формами ФЭ в исследование не включали.

Длительность исследования составила 12 мес., в течение которых было пять контрольных посещений: терапию ЛЕВ начинали сразу после установки диагноза и согласия пациента начать терапию (1-й визит); 2-й визит пациента был через 1 мес. от приема стартовой до насыщающей дозы ПЭП-терапии; 3-й визит – через 3 мес. от приема насыщающей дозы ПЭП-терапии, 4-й и 5-й визиты – через 6 и 12 мес. от начала приема ПЭП-терапии соответственно. При необходимости смены терапии по причине недостаточной эффективности или возникновении побочных эффектов проводили внеочередное посещение врача.

Диагноз устанавливали в соответствии с рекомендациями Международной противозэпилептической лиги (ILAE, 2014, 2017) на основании типа приступов, критериев эпилептического синдрома, современного определения самого заболевания [22,23].

Всем пациентам проводили клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи до начала лечения, а также при повторных посещениях. Лекарственный фармакомониторинг (оценка уровня ЛЕВ в крови до приема препарата и через 2–2,5 ч по

сле приема утренней дозы) осуществляли при титровании препарата через 1 мес. терапии, смене схемы терапии в связи с ее неэффективностью или возникновении побочных эффектов.

Все пациенты были разделены на две подгруппы в соответствии с суточной дозой ЛЕВ: до 2000 мг/кг (43,0%; n=46) и более 2000 мг/кг (57,0%; n=61).

При каждом посещении проводили видео-ЭЭГ-мониторинг длительностью от 4 до 24 ч:

- в период бодрствования оценивали доминирующий ритм, показатели альфа-, бета-, тета- и дельта-активности, регионального замедления в тета-, дельта-диапазоне;
- во время сна – наличие/отсутствие фаз и стадий сна, физиологических паттернов сна;
- в бодрствовании до сна, во время сна, после сна и во время фрагментарных пробуждений – фокальная, диффузная и генерализованная эпилептиформная активность с расчетом усредненного количественного ИЭА, наличие эпилептических приступов (фокальных и генерализованных) и их субклинических паттернов.

Оценивали количественный ИЭА, который рассчитывали по следующей формуле:

$$\text{ИЭА} = \frac{\text{Количество разрядов}}{\text{Единица времени (продолжительность исследования)}} \times 100$$

Оценку НЯ проводили с использованием шкалы «Оценка побочных эффектов при лечении ПЭП» (SIDAED). При возникновении переносимых НЯ (менее 20 баллов по шкале SIDAED) либо корректировали дозу ЛЕВ, либо назначали дополнительные лекарственные препараты с целью симптоматического лечения. Если у пациента развивались непереносимые НЯ (более 20 баллов по шкале SIDAED), то препарат заменяли.

Все анализы, а также оценку НЯ проводили через 1, 3, 6 и 12 мес. после начала приема препарата. Если возникала необходимость смены терапии, то пациен-

ту назначали внеочередное посещение. Общая продолжительность исследования составила 12 мес.

Эффективность терапии ЛЕВ оценивали по показателям, представленным в **таблице 1**.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программного обеспечения SPSS 23.0 (IBM, США), Statistica 8.0 для Windows (StatSoft Inc, США). Описательная статистика для качественных учетных признаков представлена в виде абсолютных значений, процентных долей и 95% доверительных интервалов данных процентных долей. Сравнение значимости различий количественных учетных признаков между группами проводили с помощью критерия Манна-Уитни, а сравнение значимости различий качественных учетных признаков – с помощью критерия Хи-квадрат χ^2 . Различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

У пациентов с ИГЭ основным эпилептическим синдромом была ювенильная миоклоническая эпилепсия (81,3%; n=54), реже встречались эпилепсия с изолированными генерализованными судорожными приступами пробуждения (12,3%; n=8), а также ювенильная абсансная эпилепсия (4,6%; n=3). У пациентов с ФЭ чаще всего диагностирована височная эпилепсия (42,9%; n=18), реже – лобная (28,6%; n=12), затылочная (9,5%; n=4) и теменная (19,0%; n=8).

У большинства пациентов (43,9%; n=47) приступы были единичные (1 раз в полгода). Частые (≤ 3 в месяц) приступы отмечены в 22,4% (n=24), очень частые (> 3 в месяц) в 15,9% (n=17) и редкие (1 раз в 2–3 месяца) – в 17,8% (n=19).

При оценке кратности приступов было выявлено, что у большинства пациентов приступы были одиночные (n=80; 74,8%), реже встречались повторяющиеся (двукратные) (n=23; 21,5%), серийные (n=2; 1,9%) и эпилептический статус (n=2; 1,9%). Данные представлены в **таблице 2**.

Таблица 1. Показатели эффективности терапии [1].

Table 1. Treatment efficacy parameters [1].

Показатель / Parameter	Характеристика / Characteristic
Медикаментозная ремиссия / Medically induced remission	Отсутствие приступов / No seizures
Респондеры / Responders	Снижение частоты приступов более чем на 50% / A decrease in the rate of seizures by $> 50\%$
Недостаточный эффект / Insufficient effect	Снижение частоты приступов менее 50% / A decrease in the rate of seizures by $< 50\%$
Удержание на терапии / Therapy retention	Комплексный показатель эффективности/переносимости // A complex index of the efficacy/tolerability
Фармакодинамическая аггравация / Pharmacodynamic aggravation	Увеличение частоты приступов относительно исходной и/или появление нового типа приступов // An increase in the rate of seizures in regards to baseline and/or appearance of new types of seizures

Таблица 2. Характеристика обследованных групп пациентов.

Table 2. Patient characteristics of the studied groups.

Показатель / Parameter	ФЭ / FE (n=42)	ИГЭ / IGE (n=65)	Всего / Total (n=107)
Возраст, годы / Age, years	42.2±18.4	22.4±7.0*	30.15±16.0
Возраст дебюта, годы / Onset age, years	41.5±18.4	20.3±6.4*	28.6±16.2
Пол (м:ж) / Sex (m:f)	21 (50.0%):21 (50.0%)	25 (38.5%):40 (61.5%)	46 (43.0%):61 (57.0%)
Частота приступов / Rate of seizures			
Единичные / Single	7 (16.7%)	40 (61.5%)*	47 (43.9%)
Редкие / Rare	7 (16.7%)	12 (18.5%)	19 (17.8%)
Частые / Often	17 (40.4%)	7 (10.8%)*	24 (22.4%)
Очень частые / Very often	11 (26.2%)	6 (9.2%)*	17 (15.9%)
Кратность приступов / Seizure frequency			
Единичные / Single	29 (69.0%)	51 (78.5%)	80 (74.8%)
Повторные (двукратные) / Repeated (two-times)	9 (21.4%)	14 (21.5%)	23 (21.5%)
Серийные / Serial	2 (4.8%)	–	2 (1.85%)
Эпилептический статус / Epileptic status	2 (4.8%)	–	2 (1.85%)

* $p<0,05$; значимые различия между пациентами с фокальной эпилепсией (ФЭ) и идиопатической = генетической генерализованной эпилепсией (ИГЭ).

* $p<0,05$; significant differences between patients with focal epilepsy (FE) and idiopathic generalized epilepsy (IGE).

ИЭА

До начала лечения ИЭА был высоким у пациентов как с ФЭ, так и с ИГЭ. Суммарный ИЭА у пациентов с ИГЭ до начала лечения ЛЕВ был в 5,2 раза выше, чем у паци-

ентов с ФЭ. Уже через 1 мес. после начала лечения он уменьшился в 6,9 и 2,4 раза при ИГЭ и ФЭ соответственно ($p<0,01$) и продолжал снижаться в течение всего периода наблюдения. Такую же тенденцию наблюдали и при оценке ИЭА до, во время и после сна (табл. 3).

Таблица 3. Индекс эпилептиформной активности (ИЭА) на фоне проводимой терапии леветирацетамом.

Table 3. Epileptic activity index (EAI) in patients during levetiracetam therapy.

ИЭА / EAI	До начала лечения (1-й визит) / Before therapy (1st visit)	Через 1 мес. терапии (2-й визит) / 1 month of therapy (2nd visit)	Через 3 мес. терапии (3-й визит) / 3 months of therapy (3rd visit)	Через 6 мес. терапии (4-й визит) / 6 months of therapy (4th visit)	Через 12 мес. терапии (5-й визит) / 12 months of therapy (5th visit)
ИГЭ / IGE (n=42)					
Суммарный / Total	23.4±3.0 [#]	3.4±1.1* [#]	1.6±0.4 [#]	1.2±0.5	0.6±0.2
До сна / Before sleeping	2.9±0.4 [#]	0.12±0.09*	0.04±0.003	0	0
Сон / During sleeping	1.98±0.2	0.8±0.1*	0.4±0.09	0.3±0.07	0.1±0.05
После сна / After sleeping	8.3±0.8 [#]	1.6±0.4*	1.12±0.3	0.6±0.3	0.5±0.2
ФЭ / FE (n=65)					
Суммарный / Total	4.5±0.97	1.9±0.4*	1.8±0.4	1.4±0.3	1.1±0.26
До сна / Before sleeping	0.8±0.3	0.3±0.2*	0.16±0.1	0.2±0.1	0.17±0.1
Сон / During sleeping	2.6±0.4	1.5±0.3*	1.5±0.3	1.2±0.3	0.89±0.2
После сна / After sleeping	0.74±0.3	0.14±0.1*	0.09±0.09	0	0

Примечание. ($M\pm m$) – среднее значение±стандартная ошибка средней.

* $p<0,05$ – значимые различия до и через 1 мес. после лечения; [#] $p<0,05$ – значимые различия между группами с фокальной эпилепсией (ФЭ) и идиопатической = генетической генерализованной эпилепсией (ИГЭ) в сходные периоды наблюдения.

Note. ($M\pm m$) – mean ± standard error of the mean.

* $p<0,05$ – significant differences before the treatment and 1 month after the treatment; [#] $p<0,05$ – significant differences between groups with focal epilepsy (FE) and idiopathic generalized epilepsy (IGE) during the same periods of observation.

При проведении корреляционного анализа выявлена взаимосвязь ИЭА во время сна и кратности приступов как при первом посещении ($r=0,330$; $p=0,002$), так и при последующих: на 2-м визите $r=0,388$ ($p<0,001$), на 3-м визите $r=0,365$ ($p<0,001$), на 4-м визите $r=0,283$ ($p=0,003$) и на 5-м визите $r=0,209$ ($p=0,031$).

Изменения схемы терапии

Коррекция схемы лечения по визитам представлена в **таблице 4**.

Как показывают данные таблицы 4, на другой препарат были переведены 10 (9,3%) пациентов: 6 (14,3%)

с ФЭ и 4 (6,2%) с ИГЭ; дуотерапия была назначена 7 (6,5%) больным: 3 (7,1%) с ФЭ и 4 (6,2%) с ИГЭ, в результате на монотерапии ЛЕВ остались 90 (84,1%) пациентов: 33 (78,6%) с ФЭ и 57 (87,7%) с ИГЭ.

Динамика частоты приступов на фоне приема ЛЕВ

Динамика частоты приступов при контрольных визитах на монотерапии ЛЕВ в зависимости от формы эпилепсии и принимаемой дозировки отражена в **таблице 5**. Следует отметить, что данные пациентов с единичными приступами ($n=47$) анализировали, начиная с 6-го месяца лечения.

Таблица 4. Коррекция терапии у обследованных пациентов.

Table 4. Treatment correction in studied patients.

Терапевтическая тактика / Therapeutic tactics	Через 1 мес. терапии / 1 month of therapy		Через 3 мес. терапии / 3 months of therapy		Через 6 мес. терапии / 6 months of therapy		Через 12 мес. терапии / 12 months of therapy	
	ФЭ / FE (n=42)	ИГЭ / IGE (n=65)	ФЭ / FE (n=42)	ИГЭ / IGE (n=65)	ФЭ / FE (n=42)	ИГЭ / IGE (n=65)	ФЭ / FE (n=42)	ИГЭ / IGE (n=65)
Смена препарата (монотерапия) / Change of medication (monotherapy)	5 (11.9%)	—	1 (2.4%)	3 (4.6%)	—	1 (1.5%)	—	—
Снижение дозы основного препарата и/или добавление второго препарата // A decrease in the dose of the main drug and/or introduction of the second drug	1 (2.4%)	2 (3.1%)	2 (4.8%)	1 (1.5%)	—	1 (1.5%)	—	—
Монотерапия левитирацетамом / LEV monotherapy	36 (85.7%)	63 (96.9%)	33 (78.6%)	59 (93.9%)	33 (78.6%)	57 (87.7%)	33 (78.6%)	57 (87.7%)

Примечание. ФЭ – фокальная эпилепсия; ИГЭ – идиопатическая = генетическая генерализованная эпилепсия.

Note. FE – focal epilepsy; IGE – idiopathic generalized epilepsy.

Таблица 5. Изменение частоты приступов на фоне монотерапии левитирацетамом.

Table 5. Seizure frequency change in LEV monotherapy groups.

Частота приступов / Seizure frequency	Дозировка, мг/сут. // Dose, mg/day	Через 1 мес. терапии / In 1 month of therapy		Через 3 мес. терапии / In 3 months of therapy		Через 6 мес. терапии / In 6 months of therapy		Через 12 мес. терапии / In 12 months of therapy	
		FE	IGE	FE	IGE	FE	IGE	FE	IGE
Отсутствие приступов / No seizures	<2000	1 (3.8%)	6 (28.6%)	3 (11.5%)	6 (28.6%)	6 (18.2%)	29 (50.9%)	8 (24.2%)	32 (56.1%)
	>2000	8 (30.8%)	4 (19.0%)	8 (30.8%)	4 (19.0%)	15 (45.5%)	21 (36.8%)	22 (66.7%)	24 (42.1%)
Снижение частоты приступов на 50% и более / Decrease in the frequency of seizures by $\geq 50\%$	<2000	4 (15.4%)	7 (33.4%)	2 (7.7%)	7 (33.4%)	3 (9.1%)	3 (5.3%)	1 (3.0%)	—
	>2000	13 (50.0%)	4 (19.0%)	13 (50.0%)	4 (19.0%)	9 (27.2%)	4 (7.0%)	2 (6.1%)	1 (1.8%)
Итого / Total		26 (100%)	21 (100%)	26 (100%)	21 (100%)	33 (100%)	57 (100%)	33 (100%)	57 (100%)

Примечание. Меньшее суммарное число пациентов через 1 и 3 мес. терапии было связано с тем, что пациентов с очень редкими приступами анализировали с 6-го месяца лечения; ФЭ – фокальная эпилепсия; ИГЭ – идиопатическая = генетическая генерализованная эпилепсия.

Note. A lower number of patients in 1 and 3 months of the treatment was associated with the fact that patients with very rare seizures were included in the analysis from month 6 of the therapy; FE – focal epilepsy; IGE – idiopathic generalized epilepsy.

Эффективность терапии у всех пациентов за 12 мес. наблюдения

В **таблице 6** представлена динамика частоты приступов у всех включенных в исследование пациентов за период наблюдения 12 мес. При проведении монотерапии ЛЕВ ремиссия была достигнута у 71 (66,3%) пациента: при ФЭ – у 26 (61,9%), при ИГЭ – у 45 (69,2%); снижение частоты на 50% и более (респондеры) наблюдали у 17 (15,9%): при ФЭ у 5 (11,9%) и при ИГЭ у 12 (18,4%) пациентов; недостаточный эффект отмечен в 2 (4,8%) случаях при ФЭ. Показатель удержания на терапии является производным от эффективности и переносимости ЛЕВ. Он включает пациентов в ремиссии плюс респондеры, минус число пациентов, у которых ЛЕВ был отмен и/или пациентов перевели на дуотерапию (**табл. 7**). На монотерапии удалось удержать 88 (82,2%) из 107 пациентов, из них 31 (73,8%) из 42 пациентов с ФЭ и 57 (87,6%) из 65 пациентов с ИГЭ.

Динамика по удержанию на терапии при обеих формах эпилепсии за 12 мес. представлена на **рисунке 1**.

Переносимость терапии

У 9 (8,4%) из 107 пациентов на 2-м и 3-м визите на фоне лечения развились непереносимые НЯ, по-

требовавшие смены терапии (общие симптомы со стороны ЦНС, поведенческие нарушения, симптомы депрессии, когнитивные нарушения, нарушения координации, нарушения со стороны зрения, голов-

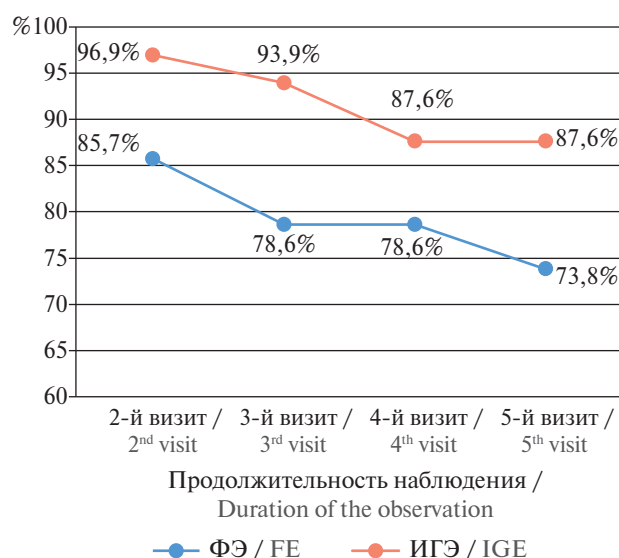


Рисунок 1. Удержание на терапии леветирацетамом.

Figure 1. LEV therapy retention.

Таблица 6. Эффективность терапии за 12-месячный период наблюдения во всей группе пациентов.

Table 6. Treatment efficacy during the 12-month follow-up period in the studied population.

Терапия / Therapy	Отсутствие приступов / No seizures		Снижение частоты на 50% и более (респондеры) / Decrease in frequency by $\geq 50\%$ (responders)		Снижение частоты до 50% (недостаточный эффект) / A decrease in frequency 50% (insufficient effect)		Всего / Total	
	ФЭ / FE (n=42)	ИГЭ / IGE (n=65)	ФЭ / FE (n=42)	ИГЭ / IGE (n=65)	ФЭ / FE (n=42)	ИГЭ / IGE (n=65)	ФЭ / FE (n=42)	ИГЭ / IGE (n=65)
<i>Монотерапия / Monotherapy</i>								
Леветирацетам / Levetiracetam	26 (61.9%)	45 (69.2%)	5 (11.9%)	12 (18.5%)	2 (4.8%)	–	33 (78.6%)	57 (87.7%)
Лакосамид / Lacosamide	1 (2.4%)	–	1 (2.4%)	–	–	–	2 (4.8%)	–
Вальпроевая кислота / Valproic acid	1 (2.4%)	1 (1.5%)	–	3 (4.6%)	–	–	1 (2.4%)	4 (6.1%)
Окскарбазепин / Oxcarbazepine	–	–	1 (2.4%)	–	2 (4.8%)	–	3 (7.1%)	–
<i>Дуотерапия / Dual agent therapy</i>								
Леветирацетам+вальпроевая кислота / Levetiracetam + Valproic acid	–	1 (1.5%)	–	1 (1.5%)	–	–	–	2 (3.1%)
Леветирацетам+Окскарбазепин / Levetiracetam + Oxcarbazepine	1 (2.4%)	–	1 (2.4%)	–	1 (2.4%)	–	3 (7.1%)	–
Леветирацетам+этоксуксимид / Levetiracetam + ethosuximide	–	1 (1.5%)	–	1 (1.5%)	–	–	–	2 (3.1%)
Всего по формам / Total by the forms	29 (69.1%)	48 (73.7%)	8 (19.1%)	17 (26.1%)	5 (12.0%)	–	–	–
Итого / Total	77 (72.0%)		25 (23.4%)		5 (4.6%)		107 (100%)	

Примечание. ФЭ – фокальная эпилепсия; ИГЭ – идиопатическая = генетическая генерализованная эпилепсия.

Note. FE – focal epilepsy; IGE – idiopathic generalized epilepsy.

Таблица 7. Эффективность и удержание на терапии.

Table 7. Treatment efficacy and retention on therapy.

Показатель / Parameter	ФЭ / FE (n=42)	ИГЭ / IGE (n=65)	Всего / Total (n=107)
Удержание на терапии леветирацетамом / Retention in levetiracetam therapy	31 (73.8%)	57 (87.6%)	88 (82.2%)
Ремиссия по приступам / Remission by seizures	26 (61.9%)	45 (69.2%)	71 (66.3%)
Снижение частоты приступов на 50% и более (респондеры) / Decrease in the rate of seizures by $\geq 50\%$ (responders)	5 (11.9%)	12 (18.4%)	17 (15.9%)
Снижение частоты приступов менее чем на 50% (недостаточный эффект) / Decrease in the rate of seizures by $< 50\%$ (insufficient effect)	2 (4.8%)	0	2 (1.9%)
Пациенты, переведенные на другой препарат / Patients that had their therapy changed	6 (14.3%)	4 (6.2%)	10 (9.3%)
Назначение дуотерапии / Dual agent therapy	3 (7.1%)	4 (6.2%)	7 (6.6%)

Примечание. ФЭ – фокальная эпилепсия; ИГЭ – идиопатическая = генетическая генерализованная эпилепсия.

Note. FE – focal epilepsy; IGE – idiopathic generalized epilepsy.

ная боль, жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта). Чаше НЯ отмечены при ФЭ (n=6; 14,3%), реже при ИГЭ (n=3; 4,6%); среди НЯ были нарушения когнитивных функций, депрессии и поведенческие нарушения, реже возникал цефалгический синдром, диспептические явления и аллергические реакции (табл. 8).

Фармакомониторинг ЛЕВ

При титровании ЛЕВ на 2-м визите пациентам проводили фармакомониторинг. У пациентов с ФЭ, получавших ЛЕВ в дозировке менее 2000 мг/сут., фоновая концентрация препарата составляла 19 [14,5; 22,5] мкг/мл, а после приема утренней дозы – 23 [21,0; 26,0] мкг/мл ($p < 0,001$). У пациентов с ФЭ, получающих ЛЕВ в дозировке более 2000 мг/сут., концентра-

ция препарата до приема составляла 24 [22,5; 26,5] мкг/мл, а после – 29,0 [27,0; 32,0] мкг/мл ($p < 0,001$).

У пациентов с ИГЭ концентрация ЛЕВ до приема составляла 16 [14,0; 19,5] мкг/мл и 24 [20,0; 27,0] мкг/мл у пациентов, получающих препарат в дозировке менее и более 2000 мг/сут. соответственно, а после – 21 [19,0; 25,5] мкг/мл и 29,5 [24,0; 33,0] мкг/мл у пациентов, получающих ЛЕВ в дозировке менее ($p < 0,001$) и более 20 мг/сут. ($p < 0,001$) соответственно (рис. 2).

Уровень концентрации ЛЕВ был достаточным, не превышал терапевтических границ и достоверно не отличался в группах пациентов с отсутствием приступов, респондеров, при недостаточном эффекте и при фармакодинамической аггравации. Проведенный корреляционный анализ между концентрацией ЛЕВ и эффективностью (у пациентов с медикамен-

Таблица 8. Характеристика непереносимых нежелательных явлений (НЯ).

Table 8. Intolerable AEs.

№ пациента / № of patients	Форма эпилепсии / Form of epilepsy	Дозировка леветирацетама, мг/сут. / A dose of levetiracetam, mg/day	Визит, на котором были зарегистрированы НЯ / Visit of registration of AE	SIDAED		
				Общий балл / Total score	Когнитивные функции / Cognitive functions	Физические функции / Physical functions
1	ФЭ / FE	2000	2-й / 2 nd	24	11	13
2	«	2000	«	24	12	12
3	«	2000	«	23	11	12
4	«	2000	«	22	11	11
5	«	2000	«	24	12	12
6	ИГЭ / IGE	1500	3-й / 3 rd	20	11	9
7	«	1750	«	21	12	9
8	ФЭ / FE	1500	«	22	11	11
9	ИГЭ / IGE	2500	«	21	11	10

Примечание. ФЭ – фокальная эпилепсия; ИГЭ – идиопатическая = генетическая генерализованная эпилепсия.

Note. FE – focal epilepsy; IGE – idiopathic generalized epilepsy.

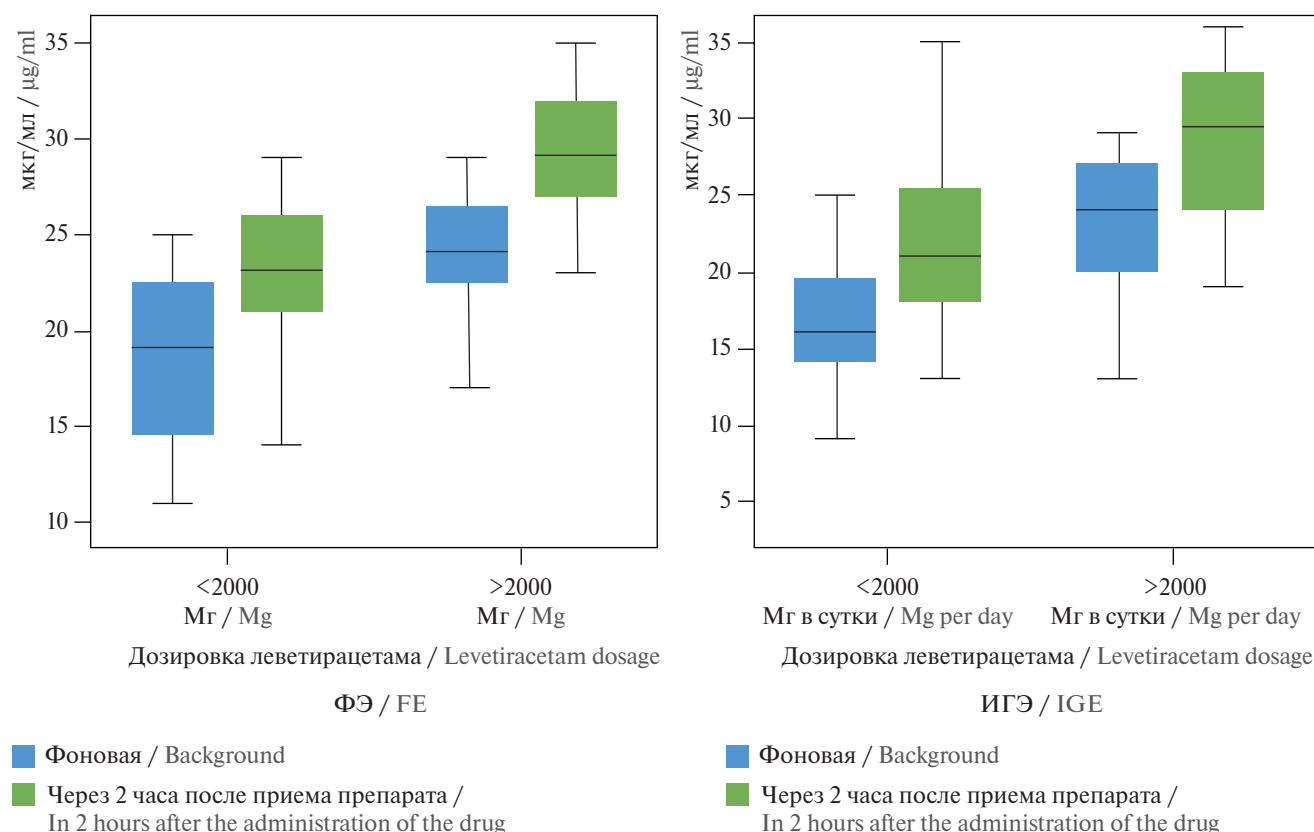


Рисунок 2. Фармакомониторинг леветирацетама.

Примечание. Данные сравнительного анализа представлены в виде интегративного 95% размаха показателя без экстремальных значений и контуров, срединного диапазона, ограниченного значениями 25% и 75% квантиля, медианы.

ФЭ – фокальная эпилепсия; ИГЭ – идиопатическая = генетическая генерализованная эпилепсия.

Figure 2. Therapeutic drug monitoring for LEV.

Note. The results of the comparative analysis are presented as 95% CI without extreme values and contours, median range limited by 25% and 75% quartile, median.

FE – focal epilepsy; IGE – idiopathic generalized epilepsy.

тозной ремиссией и респондеров при ФЭ и ИГЭ), а также ЛЕВ и ИЭА взаимосвязи не выявил.

Определена положительная корреляция между развитием НЯ на 2-м визите у пациентов, которые получали ЛЕВ в дозировке менее 2000 мг/сут: $r=0,494$ ($p<0,001$) до приема очередной утренней дозы ЛЕВ и через 2 ч после приема препарата $r=0,486$ ($p<0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ / DISCUSSION

ЛЕВ является одним из наиболее часто назначаемых эпилептологами ПЭП в связи с широким спектром действия и отсутствием клинически значимых взаимодействий как с другими ПЭП, так и с препаратами, назначаемыми параллельно по соматическим показаниям [24]. Препарат обладает уникальным механизмом действия и фармакологическим профилем по сравнению с традиционными ПЭП. В эксперименте выявлено значительное подавление ЛЕВ эпилептиформной активности даже через 5 нед. после

прекращения лечения ЛЕВ у крыс со спонтанной эпилепсией, что указывает на возможные антиэпилептогенные свойства препарата [25].

В Кохрейновском обзоре за 2017 г. показано, что в последние годы эпилептологи статистически чаще выбирают ЛЕВ препаратом первой линии, чем традиционные карбамазепин и ламотриджин. ЛЕВ также чаще используется в качестве альтернативного препарата первой линии у женщин репродуктивного возраста, особенно в свете тератогенного влияния препаратов вальпроевой кислоты [6].

Анализ динамики ИЭА в настоящем исследовании показал, что через 1 мес. после старта терапии ИЭА уменьшился в 6,9 при ИГЭ и в 2,4 раза при ФЭ ($p<0,001$), которая продолжала сохраняться на протяжении всего периода наблюдения. Такую же тенденцию наблюдали и при оценке ИЭА «до», «во время» и «после сна», которые через 1 мес. монотерапии ЛЕВ у пациентов с ИГЭ снизились в 24,2, 2,5 и 5,2 раза соответственно ($p<0,001$), а при ФЭ – в 2,7 ($p=0,014$),

1,7 ($p=0,047$) и 5,3 ($p<0,001$) раза. Была выявлена прямая корреляционная связь между ИЭА во время сна и кратностью приступов на 1-м ($r=0,300$; $p=0,002$), 2-м ($r=0,388$; $p<0,001$), 3-м ($r=0,365$; $p<0,001$), 4-м ($r=0,283$; $p=0,003$) и 5-м ($r=0,209$; $p=0,031$) визитах, то есть у пациентов с высокой частотой приступов отмечался высокий ИЭА.

Структура ИЭА существенно отличалась у пациентов с ФЭ и ИГЭ: до начала терапии у пациентов с ИГЭ суммарный ИЭА был достоверно выше, а в бодрствовании до сна и во сне – достоверно ниже, чем у пациентов с ФЭ. Через 1 мес. после начала терапии ЛЕВ суммарный индекс уменьшился более чем в 6 раз также в обеих подгруппах пациентов и продолжал плавно понижаться с минимальным значением к 12 мес. терапии. Суммарный ИЭА через 1 мес. терапии был выше у пациентов с ИГЭ. Также через 1 и 3 мес. терапии у пациентов с ИГЭ были выявлены достоверно более высокие ИЭА во время фрагментарных пробуждений и после сна. Различий по индексам через 6 и 12 мес. выявлено не было. Динамика ИЭА при монотерапии ЛЕВ ИГЭ практически повторяет динамику, выявленную нами ранее при применении вальпроата в инициальной монотерапии при ИГЭ [Карлов В. А. и соавт., 2020 г. (Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова), в печати].

Показатель удержания на терапии составил 82,2% ($n=88/107$) пациентов, из них в 73,8% ($n=31/42$) при ФЭ и в 87,6% ($n=57/65$) при ИГЭ, среди которых ремиссия по приступам была достигнута у 71 (66,3%): с ФЭ – 61,9% ($n=26/42$) и ИГЭ 69,2% ($n=45/65$); снижение частоты приступов на 50% и более, респондеры – 17 (15,9%): с ФЭ – 11,9% ($n=5/42$) и с ИГЭ – 18,4% ($n=12/65$). При этом во всех случаях доза ЛЕВ была средней терапевтической с достаточными концентрациями препарата в крови. Сходные показатели были получены в исследовании В. А. Карлова и соавт. (2018), результаты которого продемонстрировали высокую эффективность и безопасность монотерапии ЛЕВ: ремиссия была достигнута у 82,5% ($n=118/143$) [5].

Повседневный клинический опыт показывает, что измерение уровня концентрации «старых» и «новых» ПЭП может иметь значимую роль при наблюдении за пациентом, в частности позволяет регулировать режим дозирования ПЭП, что обеспечивает большую эффективность и безопасность длительного лечения [26]. При проведении фармакомониторинга у пациентов (на 2-м визите) с ФЭ, получавших ЛЕВ в дозировке как менее, так и более 2000 мг/сут., концентрация препарата через 2 ч после приема утренней дозы увеличивалась в 1,2 раза, а при ИГЭ – в 1,5 и 1,4 раза соответственно. Выявленная корреляционная взаимосвязь развития НЯ и концентрацией препарата до ($r=0,494$; $p<0,001$) и после ($r=0,486$; $p<0,001$) у пациентов с уровнем ЛЕВ, не превышающим референсные значения после приема препарата, вероятнее всего, связана с индивидуальными особенностями фармакокинетики.

В проведенном исследовании у 9 (8,4%) пациентов – с ФЭ 6 (14,3%), с ИГЭ 3 (4,6%) – были выявлены непереносимые НЯ, потребовавшие смены препарата, среди которых наиболее частыми были депрессии, поведенческие нарушения, цефалгический синдром, диспептические явления и аллергические реакции. По данным литературы, чаще всего нейроповеденческие НЯ (утомляемость, нервозность, общая слабость, раздражительность, возбуждение, эмоциональная лабильность, депрессия, колебания настроения, головокружение, тревога, неустойчивость, нарушения памяти, агрессия и увеличение риска суицида) становятся причиной отмены препарата [6] и регистрируются с частотой 10–15%. В одном из исследований нейроповеденческие НЯ были выявлены у 17,2% ($n=17/99$) пациентов и были представлены раздражительностью и сонливостью [27]. По результатам Г. Г. Торопиной (2017) частота развития НЯ при терапии ЛЕВ составила 12,8% [18].

Феномен фармакодинамической аггравации, или парадоксальное учащение частоты приступов, может возникнуть при приеме или увеличении дозы ПЭП. В одном из исследований было выявлено парадоксальное учащение приступов у 18% ($n=14/78$) взрослых и у 43% ($n=19/44$) детей, принимавших ЛЕВ, более чем у 25% (из которых 3 взрослых и 3 детей) отмечены развитие эпилептического статуса, когнитивные нарушения в течение первых 2 мес. терапии (при высоких дозах препарата). Авторы рекомендуют использование инициальных низких доз ЛЕВ с медленным титрованием с целью исключения возможного развития аггравации [28]. В другом исследовании учащение приступов на этапе титрования ЛЕВ наблюдали в 23,2% ($n=23/99$) случаев [27]. В настоящем исследовании в 2 (1,8%) наблюдениях на 2-м визите (на этапе титрования) была отмечена фармакодинамическая аггравация в виде учащения миоклонических приступов при юношеской миоклонической эпилепсии. Указанный феномен может возникать при назначении любого ПЭП (даже при правильной тактике терапии и на любом этапе лечения), однако на сегодняшний день его причины возникновения недостаточно изучены [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Таким образом, ЛЕВ является эффективным препаратом для инициального лечения ФЭ и ИГЭ в монотерапии, на фоне приема которого наблюдается значимое снижение ИЭА ($p<0,001$). ИЭА является объективным показателем эффективности проводимой терапии ЛЕВ. Удержание на монотерапии было достигнуто у 82,2% ($n=88/107$) пациентов, из них у 87,6% ($n=57/65$) с ИГЭ и 73,8% ($n=31/42$) с ФЭ. Суммарная частота развития непереносимых НЯ за период наблюдения составила всего 8,4% ($n=9$).

ЛИТЕРАТУРА:

- Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. Руководство для врачей. Второе издание. М.: Издательский дом БИНОМ. 2019; 896 С.
- Beghi E. Addressing the burden of epilepsy: many unmet needs. *Pharmacol Res.* 2016; 107: 79–84.
- Giussani G., Enia G., Bianchi E., et al.; EPINEEDS Study Group. The management of epilepsy in clinical practice: Do the needs manifested by the patients correspond to the priorities of the caring physicians? Findings from the EPINEEDS Study. *Epilepsy Behav.* 2020; 102: 106641. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106641>.
- Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B., et al.; ILAE Subcommission on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia.* 2013; 54 (3): 551–63. <https://doi.org/10.1111/epi.12074>.
- Ito S., Yano I., Hashi S., et al. Population Pharmacokinetic Modeling of Levetiracetam in Pediatric and Adult Patients With Epilepsy by Using Routinely Monitored Data. *Therapeutic drug monitoring.* 2016; 38: 371–378. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000291>.
- Карлов В.А., Власов П.Н., Жидкова И.А. Открытое проспективное клиническое исследование эффективности и переносимости препарата леветирацетам в монотерапии фокальной эпилепсии у взрослых при применении референтной и воспроизведенной форм препарата. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018;10(1S):12-17. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1S-12-17>.
- Nevitt S. J., Sudell M., Weston J. et al. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 6: CD011412. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011412.pub2>.
- Mazur R. D., Wang Ba Q., Kato Bs K., et al. Effectiveness of Levetiracetam Monotherapy in Pediatric Patients With Epilepsy. *J Child Neurol.* 2019; 34 (10): 593–597. <https://doi.org/10.1177/0883073819846804>.
- Arıcan P., Gencpinar P., Cavusoglu D., Olgac Dundar N. Levetiracetam monotherapy for the treatment of infants with epilepsy. *Seizure.* 2018; 56: 73–77. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.02.006>.
- Wright C., Downing J., Mungall D., et al. Clinical pharmacology and pharmacokinetics of levetiracetam. *Frontiers in neurology.* 2013; 4, 192. <https://doi.org/10.3389/fneur.2013.00192>.
- Nei S. D., Wittwer E. D., Kashani K. B., Frazee E. N. Levetiracetam Pharmacokinetics in a Patient Receiving Continuous Venovenous Hemofiltration and Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Pharmacotherapy.* 2013; 35: 127–30. <https://doi.org/10.1002/phar.1615>.
- Noyer M., Gillard M., Matagne A., et al. The novel antiepileptic drug levetiracetam (ucb L059) appears to act via a specific binding site in CNS membranes. *Eur. J. Pharmacol.* 1995; 286 (2): 137–46. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(95\)00436-0](https://doi.org/10.1016/0014-2999(95)00436-0).
- Johannessen Landmark C., Patsalos P. N. Drug interactions involving the new second and third generation antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother.* 2010; 10: 119–40. <https://doi.org/10.1586/ern.09.136>.
- Patsalos P. N., Spencer E. P., Berry D. J. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Epilepsy: A 2018 Update. *Ther Drug Monit.* 2018; 40 (5): 526–548. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000546>.
- Рудакова И.Г., Котов А.С., Котов С.В., Белова Ю.А., Лаврентьева Н.С. Леветирацетам (Кеппра) в лечении различных эпилептических синдромов у взрослых. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2009; 109 (10): 25–29.
- Мухин К.Ю., Тысячина М.Д., Петрухин А.С. Леветирацетам в лечении юношеской миоклонической эпилепсии (предварительные результаты). *Русский журнал детской неврологии.* 2009; 4 (1): 3–11.
- Прохорова А.В., Абидов И.А., Бабаджанова Н.П. Эффективность леветирацетама в лечении симптоматической височной эпилепсии у взрослых. *Журнал теоретической и клинической медицины.* 2014; 5: 129–132.
- Торопина Г.Г. Леветирацетам в лечении эпилепсии собственный опыт применения у взрослых пациентов. *Медицинский совет.* 2017; 10: 60–64.
- Власов П.Н., Карлов В.А., Камелькова Е.Г. Результаты монотерапии леветирацетамом парциальной эпилепсии у взрослых. *Журнал невропатологии и психиатрии.* 2010; (11): 15–20.
- Власов П.Н., Карлов В.А., Камелькова Е.Г., Шахабасова З.С. Длительная монотерапия леветирацетамом при парциальной эпилепсии у взрослых. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2012; 4 (1S): 43–47. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2012-2498>.
- Боровкова Н.А., Малов А.Г. Эффективность леветирацетама в монотерапии эпилепсий, ассоциированных с доброкачественными эпилептиформными разрядами детства на ЭЭГ. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2019; 11 (1): 63–68. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2019.11.1.63-68>.
- Fisher R. S., Acevedo C., Arzimanoglou A., et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 2014; 55 (4): 475–82. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>.
- Scheffer I. E., Berkovic S., Capovilla G., et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017; 58 (4): 512–521. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>.
- Alrabiah H. Levetiracetam. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol.* 2019; 44: 167–204. <https://doi.org/10.1016/bs.podrm.2019.02.003>.
- Yan H. D., Ji-qun C., Ishihara K. et al. Separation of antiepileptogenic and antiseizure effects of levetiracetam in the spontaneously epileptic rat (SER). *Epilepsia.* 2005; 46 (8): 1170–7. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.35204.x>.
- Sourbron J., Chan H., Wammes-van der Heijden E. A., et al. Review on the relevance of therapeutic drug monitoring of levetiracetam Jo Sourbron. *Seizure.* 2018; 62: 131–135. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.09.004>.
- Coppola G., Mangano S., Tortorella G., et al. Levetiracetam during 1-year follow-up in children, adolescents, and young adults with refractory epilepsy. *Epilepsy Res.* 2004; 59 (1): 35–42.
- Nakken K. O., Eriksson A. S., Lossius R., Johannessen S. I. A paradoxical effect of levetiracetam may be seen in both children and adults with refractory epilepsy. *Seizure.* 2003; 12 (1): 42–6.

REFERENCES:

- Karlov V. A. Epilepsy in children and adults, women and men. A guide for doctors. Second edition. Moscow: Publishing House BINOM. 2019; 896 p. (in Russ).
- Beghi E. Addressing the burden of epilepsy: many unmet needs. *Pharmacol Res.* 2016; 107: 79–84.
- Giussani G., Enia G., Bianchi E., et al.; EPINEEDS Study Group. The management of epilepsy in clinical practice: Do the needs manifested by the patients correspond to the priorities of the caring physicians? Findings from the EPINEEDS Study. *Epilepsy Behav.* 2020; 102: 106641. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106641>.
- Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B., et al.; ILAE Subcommission on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia.* 2013; 54 (3): 551–63. <https://doi.org/10.1111/epi.12074>.
- Ito S., Yano I., Hashi S., et al. Population Pharmacokinetic Modeling of Levetiracetam in Pediatric and Adult Patients With Epilepsy by Using Routinely Monitored Data. *Therapeutic drug monitoring.* 2016; 38: 371–378. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000291>.
- Karlov V. A., Vlasov P. N., Zhidkova I. A. An open-label prospective clinical study of the efficacy and tolerability of brand-name and generic levetiracetam in the monotherapy of focal epilepsy in adults. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018;10(1S):12-17. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1S-12-17>.
- Nevitt S. J., Sudell M., Weston J. et al. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 6: CD011412. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011412.pub2>.
- Mazur R. D., Wang Ba Q., Kato Bs K., et al. Effectiveness of Levetiracetam Monotherapy in Pediatric Patients With Epilepsy. *J Child Neurol.* 2019; 34 (10): 593–597. <https://doi.org/10.1177/0883073819846804>.
- Arıcan P., Gencpinar P., Cavusoglu D., Olgac Dundar N. Levetiracetam monotherapy for the treatment of infants with epilepsy. *Seizure.* 2018; 56: 73–77. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.02.006>.

10. Wright C., Downing J., Mungall D., et al. Clinical pharmacology and pharmacokinetics of levetiracetam. *Frontiers in neurology*. 2013; 4, 192. <https://doi.org/10.3389/fneur.2013.00192>.
11. Nei S. D., Wittwer E. D., Kashani K. B., Frazee E. N. Levetiracetam Pharmacokinetics in a Patient Receiving Continuous Venovenous Hemofiltration and Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Pharmacotherapy*. 2013; 35: 127–30. <https://doi.org/10.1002/phar.1615>.
12. Noyer M., Gillard M., Matagne A., et al. The novel antiepileptic drug levetiracetam (ucb L059) appears to act via a specific binding site in CNS membranes. *Eur. J. Pharmacol.* 1995; 286 (2): 137–46. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(95\)00436-0](https://doi.org/10.1016/0014-2999(95)00436-0).
13. Johannessen Landmark C., Patsalos P. N. Drug interactions involving the new second and third generation antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother.* 2010; 10: 119–40. <https://doi.org/10.1586/ern.09.136>.
14. Patsalos P. N., Spencer E. P., Berry D. J. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Epilepsy: A 2018 Update. *Ther Drug Monit.* 2018; 40 (5): 526–548. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000546>.
15. Rudakova I. G., Kotov A. S., Kotov S. V., Belova Yu. A., Lavrent'eva N. S. Levetiracetam (Keppra) in the treatment of various epileptic syndromes in adults. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. C. C. Korsakova*. 2009; 109 (10): 25–29. (in Russ).
16. Mukhin K. Yu., Tsyachina M. D., Petrukhin A. S. Levetiracetam in the treatment of juvenile myoclonic epilepsy (preliminary results). *Russkii zhurnal detskoi nevrologii*. 2009; 4 (1): 3–11. (in Russ).
17. Prokhorova A. V., Abidov I. A., Babadzhanova N. P. Effectiveness of levetiracetam in the treatment of symptomatic temporal lobe epilepsy in adults. *Zhurnal teoreticheskoi i klinicheskoi meditsiny*. 2014; 5: 129–132. (in Russ).
18. Toropina G. G. Levetiracetam in the treatment of epilepsy own experience of use in adult patients. *Meditsinskii sovet*. 2017; 10: 60–64. (in Russ).
19. Vlasov P. N., Karlov V. A., Kamel'kova E. G. Results of monotherapy with levetiracetam for partial epilepsy in adults. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii*. 2010; (11): 15–20. (in Russ).
20. Vlasov P. N., Karlov V. A., Komelkova E. G., Shakhbasova Z. S. Long-term levetiracetam monotherapy for partial epilepsy in adults. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012; 4 (1S): 43–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2012-2498>.
21. Borovkova N. A., Malov A. G. Efficacy of levetiracetam monotherapy in epilepsy associated with benign epileptiform discharges of childhood. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2019; 11 (1): 63–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2019.11.1.63-68>.
22. Fisher R. S., Acevedo C., Arzimanoglou A., et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014; 55 (4): 475–82. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>.
23. Scheffer I. E., Berkovic S., Capovilla G., et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017; 58 (4): 512–521. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>.
24. Alrabiah H. Levetiracetam. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol*. 2019; 44: 167–204. <https://doi.org/10.1016/bs.podrm.2019.02.003>.
25. Yan H. D., Ji-qun C., Ishihara K. et al. Separation of antiepileptogenic and antiseizure effects of levetiracetam in the spontaneously epileptic rat (SER). *Epilepsia*. 2005; 46 (8): 1170–7. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.2035204.x>.
26. Sourbron J., Chan H., Wammes-van der Heijden E. A., et al. Review on the relevance of therapeutic drug monitoring of levetiracetam. *Seizure*. 2018; 62: 131–135. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.09.004>.
27. Coppola G., Mangano S., Tortorella G., et al. Levetiracetam during 1-year follow-up in children, adolescents, and young adults with refractory epilepsy. *Epilepsy Res*. 2004; 59 (1): 35–42.
28. Nakken K. O., Eriksson A. S., Lossius R., Johannessen S. I. A paradoxical effect of levetiracetam may be seen in both children and adults with refractory epilepsy. *Seizure*. 2003; 12 (1): 42–6.

Сведения об авторах:

Карлов Владимир Алексеевич – заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета МГМСУ им. А. И. Евдокимова; Президент Российской Противосудорожной Лиги (РПЭЛ). Scopus ID: 7103065003; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5344-6178>; РИНЦ SPIN-код: 2726-9790.

Кожокару Анжела Борисовна – к.м.н., заведующая лабораторией клинической нейрофизиологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России; доцент кафедры неврологии, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации. ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9306-1686>; Scopus Author ID: 28367717700; РИНЦ SPIN-код: 1019434. E-mail: angela.neural@gmail.com.

Власов Павел Николаевич – д.м.н., проф. кафедры нервных болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8321-5864>; Scopus Author ID: 7101688064; РИНЦ SPIN-код: 701071.

Самойлов Александр Сергеевич – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, генеральный директор ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9241-7238>; Scopus Author ID: 57200643078. РИНЦ SPIN-код: 738843.

Удалов Юрий Дмитриевич – д.м.н., доцент, зам. генерального директора по медицинской части, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9739-8478>; Scopus Author ID: 57194193916; РИНЦ SPIN-код: 912296.

About the authors:

Vladimir A. Karlov – Honored Scientist of the Russian Federation, Associate Member of the Russian Academy of Sciences, MD, Dr Sci Med; Professor of Chair of Neurology, Department of General Medicine, Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; President of the Russian League Against Epilepsy (RLAE) – ILAE Russian Chapter. Scopus ID: 7103065003; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5344-6178>; SPIN RSCI: 2726-9790.

Angela B. Kozhokaru – MD, PhD, Head of the laboratory of clinical neurophysiology, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency; Associate Professor, Department of Neurology, Central state medical Academy of the Presidential administration of the Russian Federation. ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9306-1686>; SPIN RSCI: 1019434; Scopus Author ID: 28367717700. E-mail: angela.neural@gmail.com.

Pavel N. Vlasov – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Nervous Diseases, Faculty of Medicine, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8321-5864>; SPIN RSCI: 701071; Scopus Author ID: 7101688064.

Alexander S. Samoilov – MD, Dr Sci Med, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, General Director of the State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9241-7238>. SPIN RSCI: 738843. Scopus Author ID: 57200643078.

Yuri D. Udalov – MD, Dr Sci Med, Associate Professor, Deputy General Director for Medical Affairs, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9739-8478>; Scopus Author ID: 57194193916; SPIN RSCI: 912296.