

Lewetiracetam – pozycja kliniczna

Levetiracetam – clinical position

Ałbena Grabowska-Grzyb

Pracownia Elektroencefalografii, Szpital im. „Dzieci Warszawy” w Dziekanowie Leśnym



Ałbena Grabowska-Grzyb
Dr n. med., specjalista neurolog epileptolog, szczególnie zainteresowana stykiem neurologii i psychiatrii – zaburzeniami psychicznymi na podłożu padaczki. Obecnie pracuje w szpitalu w Dziekanowie Leśnym jako kierownik pracowni EEG. Autorka wielu publikacji naukowych z dziedziny padaczki, ostatnio również autorka poczytnych książek dla dzieci i dorosłych. Zainteresowania: film, teatr i muzyka.

STRESZCZENIE

U prawie 70% pacjentów z padaczką udaje się skutecznie kontrolować napady przy zastosowaniu monoterapii I rzutu, monoterapii alternatywnej bądź pierwszej politerapii. Wciąż jednak pozostaje grupa 30% chorych z napadami opornymi na leczenie. Lewetiracetam (S-enancjomer acetamidu α -etylo-2-okso-1-pirolidonu) jest lekiem przeciwpadaczkowym nowej generacji o szerokim spektrum działania, który skutecznie kontroluje napady o ogniskowym początku z wtórnym uogólnieniem lub bez niego oraz napady pierwotnie uogólnione, w tym mioklonie, napady nieświadomości typowe i nietypowe, toniczno-kloniczne oraz atoniczne. Jest skuteczny i dobrze tolerowany, dlatego z powodzeniem stosuje się go w grupach specjalnych, także u dzieci. Wysoka skuteczność tego środka farmakologicznego sprzyja powrotowi z politerapii. Ostatnio lewetiracetam został zarejestrowany jako lek wskazany w monoterapii I rzutu w padaczkach ogniskowych oraz pierwotnie uogólnionych, co umożliwi jego zastosowanie w szerszym niż dotychczas zakresie.

Słowa kluczowe: padaczka, lewetiracetam, monoterapia, terapia dodana

NAJWAŻNIEJSZE

Lewetiracetam wydaje się jednym z najbardziej bezpiecznych i skutecznych leków przeciwpadaczkowych.

HIGHLIGHTS

Levetiracetam appears to be one of the most safe and efficacious antiepileptic drugs.

ABSTRACT

Approximately 30% of patients with epilepsy do not experience satisfactory seizure control with antiepileptic drug monotherapy and often require polytherapy. Levetiracetam (LEV, [S]- α -ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine acetamide) is a novel antiepileptic drug that is indicated for clinical use as adjunctive therapy to treat patients with intractable partial-onset seizures with or without secondary generalization. The drug appears to have a broad spectrum of activity in that it is effective against juvenile myoclonic epilepsy; tonic-clonic, absence and myoclonic epilepsy, photosensitive epilepsy, as well as atypical absence or atonic seizures. Furthermore, increasing evidence suggests significant efficacy in children aged 10 years and younger with partial onset seizures and in those with myoclonic seizures. Levetiracetam is so efficacious as monotherapy that patients with refractory partial epilepsy can be successfully converted to monotherapy. Additionally, levetiracetam has been successfully used as a first-line drug to treat newly diagnosed patients with epilepsy.

Key words: epilepsy, levetiracetam, monotherapy, adjunctive therapy

WSTĘP

U większości pacjentów z padaczką (prawie 60%) udaje się zadowalająco kontrolować napady po wprowadzeniu pierwszego leku, ewentualnie alternatywnej monoterapii. Istnieje także grupa pacjentów (10%), która nie odpowiada na leczenie jednym preparatem wymagając stosowania dwóch, w tym leku podstawowego oraz kolejnego w terapii dodanej. Wciąż jednak występuje grupa pacjentów z padaczką lekooporną, potrzebujących wielokrotnych optymalizacji leczenia przeciwpadaczkowego, często bez powodzenia. Stąd konieczność poszukiwania kolejnych, skutecznych leków przeciwpadaczkowych o szerokim spektrum działania i dobrze tolerowanych przez pacjentów. Pamiętać należy, że leczenie padaczki jest terapią wieloletnią, a od skuteczności i tolerancji leku zazwyczaj zależy współpraca z pacjentem oraz, co naturalne, potencjalny sukces terapeutyczny. W leczeniu padaczki nowo rozpoznanej do niedawna można było wybierać między czterema lekami konwencjonalnymi, tj. karbamazepiną, kwasem walproinowym, fenytoiną i fenylobarbitalem. Ostatnio NFZ dopuścił lewetiracetam, preparat nowej generacji, do stosowania jako lek I rzutu, co znacznie poszerzyło możliwości terapeutyczne.

BUDOWA I MECHANIZM DZIAŁANIA

Lewetiracetam jest S-enancjomerem acetamidu α -etylo-2-okso-1-pirolidonu, pochodną piracetamu wykazującą aktywność przeciwdrgawkową.

Mechanizm działania lewetiracetamu nadal nie jest w pełni poznany; wydaje się różny od sposobu działania dostępnych obecnie leków przeciwpadaczkowych. Wyniki badań *in vitro* i *in vivo* wskazują, że lewetirace-

tam nie zmienia podstawowych właściwości komórki ani prawidłowych procesów neurotransmisji. Badania *in vitro* wykazały, że lek wpływa na stężenie Ca^{2+} w neuronach, częściowo hamując prądy Ca^{2+} typu N oraz ograniczając uwalnianie jonów Ca^{2+} zmagazynowanych wewnątrz neuronów. Dodatkowo częściowo znosi indukowane przez cynk i β -karboliny hamowanie prądów bramkowanych przez GABA (kwas γ -aminomasłowy) i glicynę. Ponadto w badaniach *in vitro* wykazano, że lewetiracetam wiąże się w określonym miejscu w tkance mózgowej gryzoni. Tym miejscem jest białko pęcherzyków synaptycznych 2A – uważa się, że bierze ono udział w procesie fuzji pęcherzyków i egzocytozy neurotransmiterów. Stopień powinowactwa lewetiracetamu i spokrewnionych analogów do białka 2A koreluje z mocą działania przeciwpadaczkowego tych substancji w modelu audiogennych napadów padaczkowych u myszy. To odkrycie wskazuje, że interakcja cząsteczki z białkiem pęcherzyków synaptycznych 2A wydaje się mieć wpływ na przeciwpadaczkowe działanie leku [1].

DZIAŁANIA FARMAKODYNAMICZNE

Lewetiracetam chroni przed drgawkami w wielu zwierzęcych modelach napadów padaczkowych częściowych i pierwotnie uogólnionych, nie działa natomiast drgawkotwórczo.

Główny metabolit jest nieaktywny. Działanie przeciwdrgawkowe u ludzi, zarówno w padaczce z napadami częściowymi, jak i uogólnionymi (wyładowania padaczkowe w EEG oraz odpowiedź świetlnonapadowa w EEG na przerywane bodźce świetlne), potwierdziło szeroki zakres farmakologicznego profilu lewetiracetamu [2].

WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOKINETYCZNE

Lewetiracetam jest związkiem dobrze rozpuszczalnym i przenikającym. Jego profil farmakokinetyczny ma charakter liniowy. Po wielokrotnym podaniu nie występuje zmiana klirensu. Badania nie dostarczyły dowodów na jakąkolwiek zmienność związaną z płcią, rasą i rytmem dobowym. Profil farmakokinetyczny jest porównywalny u zdrowych ochotników i u pacjentów z padaczką. Wchłanianie jest całkowite i ma przebieg liniowy, można więc przewidzieć stężenie leku w osoczu na podstawie dawki doustnej wyrażonej w mg/kg masy ciała. Z tego względu nie ma potrzeby monitorowania stężenia substancji w osoczu.

Lewetiracetam jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym. Całkowita biodostępność wynosi prawie 100%. Stężenie maksymalne w osoczu (C_{max}) jest osiągane po 1,3 h po podaniu. Stężenie w stanie stacjonarnym osiągane jest po dwóch dniach w przypadku schematu dawkowania dwa razy na dobę. Stopień wchłaniania nie zależy od dawki ani nie zmienia się pod wpływem pokarmu [3].

Nie ma dostępnych danych dotyczących przenikania leku do tkanek u ludzi. Zarówno lewetiracetam, jak i jego główny metabolit nie wiążą się w sposób istotny z białkami osocza (< 10%). Objętość dystrybucji leku wynosi ok. 0,5 do 0,7 l/kg i jest to wartość zbliżona do całkowitej objętości wody w organizmie [3, 4]. Główny szlak metabolizmu (24% dawki) stanowi enzymatyczna hydroliza grupy acetamidowej. Wytwarzanie głównego metabolitu nie zachodzi przy współudziale wątrobowych izoenzymów cytochromu P450. Zidentyfikowano także dwa inne metabolity. Jeden z nich powstaje przez hydroksylację pierścienia pirolidynowego (1,6% dawki), a drugi przez otwarcie tego pierścienia (0,9% dawki). Inne niezidentyfikowane składniki stanowią tylko 0,6% dawki.

Nie udowodniono przemiany enancjomerycznej *in vivo* ani dla lewetiracetamu, ani dla jego głównego metabolitu. *In vitro* wykazano, że lewetiracetam oraz jego główny metabolit nie hamowały aktywności głównych izomerów ludzkiego wątrobowego cytochromu P450 (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 1A2) glukuronylotransferazy (UGT1A1 i UGT1A6) ani aktywności hydroksylazy epoksydowej. Ponadto lewetiracetam nie wpływa *in vitro* na glukuronidację kwasu walproinowego. W hodowlach ludzkich hepatocytów lewetiracetam nie wywierał wpływu lub miał niewielki wpływ na CYP1A2, SULT1E1 i UGT1A1 [3].

Okres półtrwania u osób dorosłych wynosi 7 ± 1 h i nie zmienia się w zależności od dawki, drogi podania ani po podaniu wielokrotnym. Średni całkowity klirens wynosi 0,96 ml/min/kg mc. Główną drogę eliminacji stanowi wydalanie z moczem, średnio 95% dawki (ok. 93% dawki zostaje wydalone w ciągu 48 h). Klirens nerkowy wynosi odpowiednio 0,6 ml/min/kg mc. i 4,2 ml/min/kg mc., co wskazuje na to, że lek jest wydalany na drodze filtracji kłębuszkowej z następową reabsorpcją kanalikową oraz że jego główny metabolit jest również usuwany przez aktywne wydzielanie kanalikowe, niezależnie od filtracji kłębuszkowej. Wydalanie lewetiracetamu jest skorelowane z klirensem kreatyniny [3, 4].

WSKAZANIA

Rejestracyjnym wskazaniem leku jest **monoterapia** napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów powyżej 16. r.ż. z nowo rozpoznaną padaczką.

Jako **terapia wspomagająca** jest zarejestrowany w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i dzieci w wieku od 4. r.ż. z padaczką, w leczeniu napadów mioklonicznych u dorosłych i młodzieży w wieku od 12. r.ż. z młodzieńczą padaczką miokloniczną oraz w leczeniu napadów toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży powyżej 12. r.ż. z idiopatyczną padaczką uogólnioną [5, 6].

Lewetiracetam stosujemy w najniższej skutecznej dawce, tj. 1000–3000 mg/24 h w dawkach podzielonych. U dzieci początkowa dawka terapeutyczna wynosi 10 mg/kg mc. dwa razy na dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji, dawkę można zwiększyć do 30 mg/kg mc. dwa razy na dobę [2].

SKUTECZNOŚĆ W LECZENIU PADACZKI NOWO ROZPOZNANEJ I LEKOOPORNEJ

Choć leki konwencjonalne są bardziej znane wśród lekarzy oraz szeroko dostępne i mniej kosztowne, to przy wyborze pierwszego leku przeciwpadaczkowego należy pamiętać, że zostanie zastosowana terapia wieloletnia.

Badania dotyczące padaczki nowo rozpoznanej (stan po dwóch nieprovokowanych napadach padaczkowych) obejmują w większości pacjentów z napadami częściowymi oraz uogólnionymi. Na podstawie badań spełniających głównie kryteria wiarygodności klasy I określono

skuteczność i tolerancję nowych leków przeciwpadaczkowych w porównaniu z lekami konwencjonalnymi. Ogólne wyniki przedstawianych badań wskazują, że nowe leki przeciwpadaczkowe mają podobną skuteczność jak leki konwencjonalne, są jednak lepiej tolerowane przez pacjentów. Wśród badanych nowych leków przeciwpadaczkowych lewetiracetam był określany jako lek przełomowy, o wysokiej skuteczności działania, szerokim spektrum terapeutycznym oraz dobrze tolerowany [7].

Zalecenie sformułowane przez Amerykańską Akademię Neurologiczną brzmi: leczenie przeciwpadaczkowe u chorych ze świeżo rozpoznaną padaczką, wymagających leczenia, można rozpocząć za pomocą standardowego leku przeciwpadaczkowego, takiego jak karbamazepina, fenytoina, kwas walproinowy lub fenobarbital, albo nowego leku przeciwpadaczkowego, takiego jak lewetiracetam, okskarbazepina lub topiramát. Wybór leku przeciwpadaczkowego zależy od indywidualnych cech każdego chorego. Powyższe wyniki zostały również potwierdzone poprzez liczne badania otwarte prowadzone i publikowane także w Polsce.

Druga część Raportu Grupy Ekspertów dotyczy także oceny danych na temat skuteczności, tolerancji i bezpieczeństwa stosowania siedmiu nowych leków przeciwpadaczkowych (gabapentyny, lamotryginy, topiramatu, tiagabiny, okskarbazepiny, lewetiracetamu i zonisami-

du) w leczeniu dzieci i dorosłych z lekooporną padaczką częściową lub uogólnioną [8].

W trzech badaniach spełniających kryterium wiarygodności I klasy oceniano lewetiracetam w dawce 1000–3000 mg/24 h. Odsetek chorych, którzy osiągnęli ponad 50-procentową redukcję napadów padaczkowych, był odpowiednio wyższy w grupie otrzymującej większą dawkę leku. Również odsetek chorych, u których opisywano całkowitą redukcję napadów padaczkowych, był najwyższy w grupie otrzymującej lek w dawce 3000 mg/24 h i wynosił 8%. Tylko w przypadku lewetiracetamu istniała 8-procentowa grupa z padaczką lekooporną, w której uzyskano całkowitą kontrolę napadów padaczkowych. Wyodrębniona grupa przyjmowała lek w najwyższej badanej dawce, tj. 3000 mg/24 h. U części tych pacjentów udało się przejść z politerapii na monoterapię lewetiracetamem. Powyższe wyniki były statystycznie znamienne i potwierdzały skuteczność leku w długotrwałej obserwacji także po zakończeniu badań [9].

Na podstawie powyższych badań sformułowano zalecenie: w monoterapii lekoopornej padaczki częściowej można stosować okskarbazepinę oraz lewetiracetam (siła zalecenia A). Jest także uzasadnione stosowanie gabapentyny, lamotryginy, tiagabiny, topiramatu, okskarbazepiny, lewetiracetamu i zonisamidu w terapii do danej u chorych z lekooporną padaczką częściową [8].

Tabela 1. Poważne i mniej istotne działania niepożądane nowych leków przeciwpadaczkowych.

Lek przeciwpadaczkowy	Poważne działania niepożądane	Mniej istotne działania niepożądane
Gabapentyna	brak	wzrost masy ciała, obrzęki obwodowe, zmiany zachowania*
Lamotrygina	wysypka, zespół Stevensa–Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka, reakcje nadwrażliwości, w tym ryzyko niewydolności wątroby i nerek, DIC, zapalenie stawów	tiki i bezsenność*
Lewetiracetam	brak	brak
Okskarbazepina	hiponatremia, wysypka	brak
Tiagabina	osłupienie (stupor) lub osłupienie z falami ostrymi w EEG	osłabienie
Topiramát	kamica nerkowa, jaskra z otwartym kątem przesączania, zmniejszona potliwość*	kwasic metaboliczna, zmniejszenie masy ciała, zaburzenia mowy
Zonisamid	wysypka, kamica nerkowa, zmniejszona potliwość	drażliwość, nadwrażliwość na światło, zmniejszenie masy ciała

* głównie u dzieci

OBJAWY NIEPOŻĄDANE

Zsumowane dane z badań klinicznych prowadzonych u dorosłych z napadami częściowymi dotyczące bezpieczeństwa wykazały, że u 46,4% pacjentów leczonych lewetiracetamem i u 42,2% pacjentów przyjmujących placebo wystąpiły działania niepożądane. Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 2,4% pacjentów leczonych lewetiracetamem i u 2% pacjentów w grupie placebo. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: senność, astenia, zawroty głowy. W zbiorczej analizie bezpieczeństwa nie wykazano wyraźnego związku między dawką a reakcją, ale częstość i ciężkość działań niepożądanych ze strony centralnego układu nerwowego zmniejszały się z czasem wprowadzania dawki i były silniejsze u osób, u których szybko wprowadzano lek.

W monoterapii u 49,8% pacjentów wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane związane ze stosowaniem leku. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zmęczenie i senność [10].

Badanie prowadzone u pacjentów pediatrycznych (w wieku od 4. do 16. r.ż.) z napadami częściowymi wykazało, że u 55,4% przyjmujących lewetiracetam i u 40,2% przyjmujących placebo wystąpiły działania niepożądane. Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 0% pacjentów przyjmujących lek badany i u 1% pacjentów przyjmujących placebo. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w populacji pacjentów pediatrycznych były: senność, wrogość, nerwowość, chwiejność emocjonalna, pobudzenie ruchowe, jałowstręt, astenia i ból głowy [10, 11].

Podczas leczenia lewetiracetamem nie zaleca się uzupełniania jakichkolwiek pierwiastków, także Ca i Mg, ponieważ w żadnym z badań kontrolowanych spełniających kryteria wiarygodności I i II fazy ani w innych wielośrodkowych badaniach otwartych nie odnotowano hipomagnezemu i hipokalcemii jako objawów ubocznych. Przy zastosowaniu lewetiracetamu nie stwierdza się również zaburzeń rytmu serca, układu kostnego, narządu ruchu, zaburzeń wchłaniania ani pracy wątroby, które mogłyby uprawniać do poszukiwania ubytku pierwiastków jako przyczyny potencjalnych zaburzeń [11].

INTERAKCJE

Lewetiracetam w modelu zwierzęcym oraz *in vivo* nie wchodzi w interakcje z innymi lekami, w tym przeciwpadaczkowymi [12].

Na mysim modelu analizowano potencjalne korzyści terapeutyczne oraz występowanie objawów ubocznych przy zastosowaniu lewetiracetamu wraz z innymi lekami przeciwpadaczkowymi. Celem pracy było odnalezienie w modelu doświadczalnym możliwie najkorzystniejszej kombinacji lekowej lewetiracetamu i innych leków przeciwpadaczkowych: karbamazepiny, fenytoiny, fenobarbitalu, kwasu walproinowego, lamotryginy, topiramatu i okskarbazepiny (CBZ, PHT, PB, VPA, LTG, TPM, OCBZ). W analizie izobolograficznej zastosowano model doświadczalny padaczki – maksymalnego szoku elektrycznego. Analizowano wpływ leków przeciwpadaczkowych w monoterapii oraz w terapii dodanej do lewetiracetamu. W przypadku kombinacji LEV + TPM stwierdzono synergizm addycyjny w teście MES, co oznacza, że suma działań dwóch połączonych leków jest większa niż każdego z nich stosowanego osobno. Podobnie korzystne interakcje stwierdzono w przypadku stosowania LEV + CBZ oraz LEV + OCBZ. Kombinacje lewetiracetamu z innymi wymienionymi lekami przeciwpadaczkowymi nie były tak korzystne pod względem farmakokinetycznym, ale nie stwierdzono wzajemnych oddziaływań między lewetiracetamem a fenytoiną, fenobarbitem, kwasem walproinowym i lamotryginą pod względem stężenia tych leków w surowicy [13]. W modelu doświadczalnym na myszach podobnie analizowano wpływ lewetiracetamu na stężenie karbamazepiny, fenytoiny, fenobarbitalu, kwasu walproinowego, lamotryginy, topiramatu, okskarbazepiny oraz felbamatu przy zastosowaniu wysokich, toksycznych dawek. Lewetiracetam dodany do topiramatu, karbamazepiny oraz okskarbazepiny pozwalał na obniżenie dawki leku, jaka musiała być zastosowana do podniesienia o 50% progu drgawkowego w teście MES. Wyniki te były statystycznie znamienne. Inne leki przeciwpadaczkowe nie odniosły podobnego skutku. Efekt ten nie był rezultatem wpływu lewetiracetamu na poziom topiramatu, karbamazepiny, okskarbazepiny. Lewetiracetam nie wpływał także na stężenie innych badanych leków przeciwpadaczkowych [12, 13].

W badaniu porównującym skuteczność monoterapii lewetiracetamem z monoterapią karbamazepiną w nowo rozpoznanej padaczce procent pacjentów przyjmujących inne leki (głównie kardiologiczne) był znikomy (1%). Nie stwierdzono jednak interakcji z lewetiracetamem. W przypadku karbamazepiny chory otrzymujący leki hipotensyjne został wyłączony z badania ze względu na wpływ karbamazepiny na stosowany lek. Biorące udział w badaniu pacjentki będące w wieku rozrodczym i przyjmujące antykoncepcję hormonalną oceniano pod kątem interakcji między doustnymi lekami antykoncepcyjnymi.

Tabela 2. Interakcje nowych leków przeciwpadaczkowych (AAN, II) [8, 9].

Lek przeciwpadaczkowy (lpp)	Doustne środki antykoncepcyjne	Warfaryna	Inne leki	Indukcja enzymów	Hamowanie enzymów	Uwagi kliniczne
Gabapentyna	(-)	(-)	↓ biodostępności podczas stosowania leków zobojętniających sok żołądkowy	(-)	(-)	brak znanych interakcji z innymi lpp
Lamotrygina	(+), ↓ stężenia lamotryginy w surowicy	(-)	(-)	(+/-)	(-)	↓ o 25% stężenia VPA w surowicy
Lewetiracetam	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	brak znanych interakcji z innymi lpp
Topiramát	(+), zależne od dawki (> 200 mg)	(-)	↑ stężenia haloperidolu w surowicy, ↓ stężenia litu w surowicy, ↓ stężenia digoksyny w surowicy	(+/-)	(+)	↑ stężenia fenytoiny w surowicy
Tiagabina	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	może wypierać leki z połączeń z białkami
Okскарbazepina	(+), ↓ stężenia etynyloestradiolu	(-)	↓ stężenia felodypiny w surowicy, ↓ stężenia aktywnego metabolitu OCBZ po podaniu werapamilu	(+/-)	(+)	↓ stężenia lamotryginy w surowicy, ↑ stężenia fenytoiny, ↑ stężenia fenobarbitalu
Zonisamid	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	lpp indukujące enzymy mogą spowodować ↑ klirensu zonisamidu

cyjnymi a lewetiracetamem oraz karbamazepiną [14]. W przypadku karbamazepiny odnotowano wpływ na zmniejszenie skuteczności antykoncepcji. Lewetiracetam nie wpływał na poziom stosowanych hormonów. Pierwsza część Raportu Grupy Ekspertów dotyczyła oceny danych na temat skuteczności i tolerancji nowych leków przeciwpadaczkowych, m.in. lewetiracetamu. Około 2% pacjentów przyjmowało inne leki, nieprzeciwpadaczkowe, głównie hormonalne. Nie stwierdzono interakcji leków przeciwpadaczkowych z innymi lekami [15].

Druga część Raportu Grupy Ekspertów również była poświęcona ocenie danych dotyczących skuteczności, to-

lerancji i bezpieczeństwa stosowania siedmiu nowych leków przeciwpadaczkowych w terapii dzieci i dorosłych z lekooporną padaczką częściową lub uogólnioną. Nie stwierdzono interakcji między lewetiracetamem a wcześniej stosowanymi lekami przeciwpadaczkowymi. Lek nie wpływał na ich stężenie w surowicy krwi [8, 9].

Wydaje się, że połączenie lewetiracetamu z kwasem walproinowym jest korzystne pod względem farmakokinetycznym. Leki mają różne mechanizmy działania oraz powodują różne objawy uboczne. W przedstawianej pracy porównywano interakcje między lewetiracetamem a kwasem walproinowym *in vitro* oraz *in*

vivo, badając zdrowych ochotników. Leki podawane były jednorazowo. Lewetiracetam nie wpływał na poziom kwasu walproinowego. Podobnie nie było różnicy w farmakokinetyce lewetiracetamu między pacjentami przyjmującymi go wraz z kwasem walproinowym a chorymi stosującymi go w monoterapii [6]. Pamiętać jednak należy o wpływie kwasu walproinowego na poziom hormonów – w trakcie długotrwałej terapii opisywano zespół policystycznych jajników oraz hiperandrogenizm. Lewetiracetam wydaje się wolny od takich wpływów. W badaniu porównującym wpływ obu leków na komórki jajnika u sów w wieku przed wystąpieniem *menarche* stwierdzono podczas stosowania kwasu walproinowego wpływ na testosteron, estradiol oraz FSH. W przypadku lewetiracetamu było to wyłącznie obniżenie konwersji testosteronu do estradiolu pod wpływem stymulacji FSH. Powyższy efekt wystąpił jedynie w przypadku stosowania wysokich, nieterapeutycznych dawek lewetiracetamu. Nie miał on wpływu na hormony płciowe. Wydaje się zatem, że jest to kolejny dowód braku wpływu leku na poziom hormonów endogennych [16].

Niekorzystną interakcję lewetiracetamu z kwasem walproinowym opisano w przypadku pacjenta z pierwotnie uogólnioną padaczką idiopatyczną, u którego do terapii kwasem walproinowym (2000 mg/24 h) dodano lewetiracetam w dawce 3000 mg/24 h. Liczba napadów zwiększyła się z jednego do sześciu na miesiąc. W badaniu EEG opisano zwolnienie zapisu pod postacią fal 5 Hz z uogólnionymi wysokonapięciowymi wyładowaniami fal wolnych. W badaniach neuropsychologicznych stwierdzono obniżenie fluencji słownej, napędu psychoruchowego oraz procesów pamięciowych. Po odstawieniu lewetiracetamu objawy ustąpiły, stan pacjenta i liczba napadów pozostały podobne jak przed włączeniem tego leku [17].

POPRAWA ZAPISU EEG JAKO MIERNIK SKUTECZNOŚCI LEWETIRACETAMU

Leki przeciwpadaczkowe poprzez działanie na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) mają wpływ także na zapis EEG. Zasada, że nie leczymy zapisu EEG, tylko pacjenta, jest słuszna. Badanie EEG w padaczce, choć odgrywa kluczową rolę, jest tylko badaniem dodatkowym, wspomagającym rozpoznanie, monitorowanie leczenia, a także decyzję o ewentualnym odstawieniu leku.

Istnieją jednak doniesienia na temat wpływu lewetiracetamu na zapis EEG, które wydają się potwierdzać jego skuteczność jako leku przeciwdrgawkowego. W badaniu prospektywnym u chorych poddanych monoterapii

oraz terapii dodanej lewetiracetamu u 36,6% pacjentów stwierdzono poprawę zapisu EEG w trakcie leczenia, wyrażającą się zwiększeniem czynności fal beta oraz zmniejszeniem napadowych wyładowań u pacjentów, u których opisywano je przed włączeniem lewetiracetamu do terapii. Analiza zapisu była analizą jakościową, oceny dokonywało dwóch niezależnych od siebie elektroencefalografistów [18].

Podobnie znaczną poprawę zapisu EEG w analizie jakościowej stwierdzono u 41% pacjentów z padaczką pierwotnie uogólnioną, u których po wprowadzeniu leczenia lewetiracetamem wystąpiła ponad 50-procentowa redukcja napadów padaczkowych [19].

Najciekawszym doniesieniem jest praca dotycząca wpływu lewetiracetamu na śródnapadowy oraz ponapadowy zapis EEG u pacjentów z padaczką lekooporną leczonych lewetiracetamem. W analizie ilościowej zapisów wideo EEG stwierdzono znaczną poprawę zapisu po leczeniu lewetiracetamem, wyrażającą się zwiększeniem odcinków rytmu podstawowego alfa i beta, zmniejszeniem liczby fal theta i delta. Nawet podczas napadów padaczkowych stwierdzono znaczne skrócenie napadowych wyładowań fal ostrych oraz zmniejszenie ich amplitudy. Szczególny wpływ na zapis EEG stwierdzono u pacjentów z ogniskiem w płacie skroniowym. Wyniki były statystycznie znamienne. U pacjentów po leczeniu lewetiracetamem stwierdzono znamienne statystycznie redukcję iglic w ognisku padaczkowym [20].

WPŁYW LEWETIRACETAMU NA CIĄŻĘ

Lewetiracetam jest stosunkowo niedawno wprowadzonym lekiem przeciwpadaczkowym. Niewielka liczba ciąży oraz ograniczone zastosowanie tego środka farmakologicznego u ciężarnych w monoterapii nie upoważniają do zalecania lewetiracetamu u pacjentek w wieku rozrodczym, aczkolwiek na podstawie analizy rejestru ciąży nie stwierdzono zwiększonego wpływu leku na występowanie wad u płodów [21].

ZABURZENIA PSYCHICZNE INDUKOWANE LEWETIRACETAMEM

W przebiegu leczenia lekami przeciwpadaczkowymi często obok typowych objawów niepożądanych, takich jak bóle i zawroty głowy, osłabienie, charakterystycznych nie tylko dla leków ośrodkowo czynnych, ale dla wszystkich badanych leków, pojawiają się typowe objawy uboczne z grupy objawów psychopatologicznych.

Leki ośrodkowo czynne mają więcej działań niepożądanych związanych z zaburzeniami funkcji OUN, co wynika ze specyfiki ich działania, głównie punktu uchwytu w OUN.

Jednym z groźniejszych działań niepożądanych jest wywoływanie obniżenia nastroju lub pełnoobjawowej depresji przez lek ośrodkowo czynny. W przypadku depresji, która pojawia się u ok. 50% pacjentów z padaczką, dodatkowe pogłębienie obniżenia nastroju jest czynnikiem powodującym ryzyko podjęcia próby samobójczej [22]. Opisywano przypadki występowania nagłej, pełnoobjawowej depresji u pacjentów w trakcie terapii lewetiracetamem [23]. W badaniu wielośrodkiem wśród osób z nowo rozpoznaną padaczką przyjmujących lewetiracetam bądź karbamazepinę opisano występowanie depresji pełnoobjawowej (obniżenie nastroju, adynamia, myśli samobójcze, zespół cech somatycznych) u 6,3% badanych pacjentów przyjmujących lewetiracetam. Wyłącznie na bezsenność, bez obniżenia nastroju, cierpiało 6% badanych przyjmujących ten lek. Z powodu obniżenia nastroju i zgłaszanych przez pacjentów myśli samobójczych z badania wyłączonych zostało 5 pacjentów (1,8%). Wszyscy powyżsi pacjenci mieli w wywiadzie rozpoznaną depresję (co najmniej jeden opisany epizod depresyjny), a u jednego z nich choroba ta występowała także w najbliższej rodzinie. Pacjenci, którzy wyjściowo nie mieli obniżonego nastroju, mieli mniejsze skłonności do objawów afektywnych, obniżenia nastroju oraz agresji niż leczeni karbamazepiną [10].

Oprócz objawów afektywnych stosunkowo groźne są także objawy o typie psychotycznym. Szczególnym typem psychozy indukowanym włączeniem do terapii u danego pacjenta nowego leku prowadzącego do kontroli napadów padaczkowych jest „psychoza alternatywna”. Wystąpienie tego typu zaburzeń u chorego wynika ze skuteczności środka przeciwpadaczkowego, jest jego wyrazem, czego dowodzi ustępowanie zaburzeń psychotycznych wraz z odstawianiem wprowadzonego leku i powrotem napadów padaczkowych. Zależność typu nowego skutecznego leku–brak napadów–zaburzenia psychotyczne dotyczy środków farmakologicznych silnie hamujących napady odogniskowe. Przyczyną wystąpienia zaburzeń psychotycznych po terapii lekiem przeciwpadaczkowym może być sama zmiana aktywności ogniska padaczkowego. Wprowadzenie skutecznego leku przeciwpadaczkowego hamuje propagację wyładowań padaczkowych (zmniejszenie liczby napadów odogniskowych, zwiększenie liczby napadów ogniskowych). Zogniskowanie iglic w ognisku padaczkowym prowadzi do zaburzeń liczby i pracy neurotransmiterów, głównie

szlaków dopaminergicznych oraz noradrenergicznych. Klinicznie może się manifestować jako zaburzenia psychotyczne lub afektywne. Niejasne jest, dlaczego u niektórych chorych zaburzenia te prowadzą do objawów wytwórczych, podczas gdy u innych manifestują się jako określone zaburzenia afektywne [23].

Podczas stosowania lewetiracetamu opisywano „psychozy alternatywne” z wymuszoną normalizacją w zapisie EEG. Wydaje się, że zaburzenia te powstały u pacjentów z istniejącą predyspozycją, zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie oraz zaburzeniami psychicznymi w bliskiej rodzinie. Zwykle były to także osoby z grupy ryzyka wystąpienia podobnych zaburzeń (ognisko w płacie skroniowym półkuli dominującej, duża częstość napadów przed optymalizacją, politerapia, wieloletnia terapia benzodiazepinami [25]).

Zespoły psychotyczne inne niż alternatywne opisywano u chorych po nieskutecznym leczeniu operacyjnym padaczki (3 pacjentów po resekcji płata skroniowego), następnie skutecznie leczonych lewetiracetamem [26]. Nasilenie objawów nadpobudliwości ruchowej opisywano u pacjentów autystycznych ze współwystępującą padaczką leczonych lewetiracetamem [27].

Zmiany osobowości z dominacją zachowań agresywnych i pobudzenia opisywano u 2 pacjentów leczonych lewetiracetamem. U powyższych pacjentów także opisywano dobrą kontrolę napadów oraz wycofywanie się zaburzeń po zmniejszeniu dawki leku. Dodac należy, że przed włączeniem do terapii lewetiracetamu chorzy ci byli leczeni sedatywnymi środkami farmakologicznymi, które po wprowadzeniu lewetiracetamu zredukowano lub odstawiano. Być może była to kolejna przyczyna pobudzenia [28].

Uwagę zwraca także fakt, że opisywano zmniejszenie agresji po leczeniu lewetiracetamem. Opisywano również redukcję zaburzeń zachowania po terapii tym lekiem u 30 z 40 dzieci, u których poprawiały się zachowania społeczne, cofała się agresja w stosunku do siebie i otoczenia. U niektórych pacjentów objawy psychotyczne wycofywały się nie po zmniejszeniu dawki lewetiracetamu, ale po dodaniu do leczenia lamotryginy, leku stosowanego w mono- i politerapii jako stabilizator nastroju. Wydaje się także, że z punktu widzenia farmakokinetyki takie połączenie może być bardzo korzystne [29, 30].

W porównaniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi nowej generacji lewetiracetam jest obciążony większym

ryzykiem wystąpienia niepożądanych objawów psychiatrycznych. I tak po leczeniu gabapentyną opisywano 0,6% przypadków depresji, po leczeniu lamotryginą – 4,8% (w przypadku lewetiracetamu u 15,7%–8,8% pacjentów lek odstawiano z powodu wystąpienia psychiatrycznych objawów ubocznych). Z terapią wigałatryną, felbamatem, okskarbazepiną wiąże się obniżenie nastroju mniejsze niż 0,5%. Wyższy procent zaburzeń psychicznych (średnio 2,5%) dotyczy terapii tiagabiną, część jednak to zapewne zaburzenia psychiczne w przebiegu niedrgawkowych stanów padaczkowych. Średnie wartości 1–1,5% objawów psychicznych (w tym do 0,5% obniżenia nastroju) opisywano po leczeniu zarówno topiramatem, jak i zonisamidem. W analizowanym badaniu stwierdzono także, że spośród pacjentów zgłaszających objawy uboczne z kręgu zaburzeń psychicznych 23% miało zaburzenia psychiczne w wywiadzie, a dla 12% był to pierwszy tego typu epizod [31].

Wydaje się, że wprowadzenie do leczenia lewetiracetamu powinno się odbywać pod szczególnym nadzorem u pacjentów, u których występują czynniki ryzyka wystąpienia depresji. W przypadkach, gdy została rozpoznana pełnoobjawowa depresja, szczególnie nieleczona, i w wywiadzie odnotowano próbę samobójczą, nie powinno się wprowadzać leku do terapii [23, 31].

ZASTOSOWANIE LEWETIRACETAMU WE WSKAZANIACH INNYCH NIŻ PADACZKA

Porfiria

Opisano skuteczne leczenie przewlekłe lewetiracetamem pacjenta z napadami pierwotnie uogólnionymi drgawkowymi oraz współwystępującą porfirią [32]. Odnotowano także przypadek pacjenta leczonego lewetiracetamem z powodu napadów ogniskowych, u którego w wyniku wcześniejszego zastosowania kwasu walproinowego oraz primidonu doszło do nasilenia koproporfirii. W wyniku przeprowadzonego leczenia napady ustąpiły, nie obserwowano objawów choroby zasadniczej [33]. Kwestię bezpieczeństwa stosowania lewetiracetamu wydaje się potwierdzać przypadek terapii stanu padaczkowego w przebiegu ostrej porfirii przerywanej. Zastosowano lewetiracetam dożylnie wraz z magnezem, również parenteralnie, osiągając sukces terapeutyczny [34].

Tiki

Istnieją doniesienia na temat zastosowania lewetiracetamu w leczeniu tików u pacjentów z zespołem Tou-

rette'a. Przedstawiono przypadek 23-letniej pacjentki z tikami niepoddającymi się leczeniu przy użyciu haloperidolu oraz klonidyny. Po zastosowaniu lewetiracetamu w dawce 2000 mg/dzień wystąpiła znacząca poprawa utrzymująca się w czasie 25-tygodniowej obserwacji. Nie zanotowano objawów ubocznych [35]. Do leczenia tików u 60 pacjentów z zespołem Tourette'a zastosowano lewetiracetam w dawce 1000–2000 mg. Wyniki oceniano za pomocą skal *Clinical Global Impression Scale*, *Yale Global Tic Severity Scale*, *Revised Conners' Parent Rating Scale* i były one bardzo obiecujące. U wszystkich 60 pacjentów zauważono poprawę w zakresie występowania tików, dodatkowo u 43 dzieci stwierdzono także poprawę w zachowaniu [36]. Badanie za pomocą podwójnie ślepej próby, z kontrolą placebo, dotyczące wpływu lewetiracetamu (dawka maksymalna 30 mg/kg/24 h) na średnio nasilone i ciężkie tiki u dzieci z zespołem Tourette'a. Prowadzono obserwację 4-, 6–8-tygodniową, oceny dokonywano przy użyciu *Yale Global Tic Severity Scale*, *The Total Tic Score*, *The Total Overall Score*. Wśród 22 pacjentów biorących udział w badaniu nie stwierdzono różnicy w zakresie skuteczności między lekiem a placebo [37]. Badania skuteczności lewetiracetamu w leczeniu tików wymagają badań randomizowanych na dużej liczbie pacjentów – zarówno dzieci, jak i dorosłych.

Lewetiracetam, jako środek skuteczny w leczeniu mioklonii, może być także efektywny w zmniejszeniu nasilenia innych ruchów mimowolnych. Interesujące jest doniesienie o zastosowaniu lewetiracetamu u 2 pacjentek z połowicznym kurczem twarzy. Obydwie pacjentki nie zgodziły się na dalsze stosowanie toksyny botulinowej ze względu na brak jej skuteczności oraz objawy uboczne (ból w miejscach wstrzyknięcia, niedowład mięśni twarzy). Zastosowano dawkę 1500 mg/24 h. W ciągu 2 tygodni objawy ustąpiły. W trakcie 5-miesięcznej obserwacji objawy się nie powtórzyły. Na podstawie badań prądkowia u szczurów wydaje się, że mechanizmem działania lewetiracetamu jest wybiórcze hamowanie kanałów wapniowych typu N. Lewetiracetam może mieć także wpływ na układ GABA-ergiczny oraz układy zależne od innych neuroprzekaźników, stąd jego skuteczność w hamowaniu ruchów mimowolnych innego pochodzenia niż padaczkowe mioklonie [38]. Podobne doniesienie w zakresie skuteczności lewetiracetamu w terapii skurczów mięśni twarzy w zespole Meige'a dotyczy przypadku kobiety efektywnie leczonej lewetiracetamem [39].

Innym ciekawym doniesieniem mogącym sugerować tonizujący wpływ na skurcz mięśni jest opis 12 przy-

padków pacjentów ze stwardnieniem rozsiałym leczonych lewetiracetamem z powodu spastyczności. Lek był dobrze tolerowany i skuteczny w poprawie funkcjonowania pacjentów z napadowymi skurczami mięśni. Nie osłabiał spastyczności ciągłej. Ocena skuteczności w leczeniu napadowych skurczów mięśni w stwardnieniu rozsiałym wymaga naturalnie badań kontrolowanych [40].

PODSUMOWANIE

Wybierając sposób leczenia świeżo rozpoznanej padaczki, należy uwzględnić działania niepożądane oraz bezpieczeństwo długotrwałej terapii. Szybkie i trwałe opóźnienie napadów pod wpływem lewetiracetamu oraz jego dobra tolerancja przez dorosłych i dzieci stawia lek na czele wybieranych przez neurologów środków farmakologicznych w padaczce nowo rozpoznanej. Szeroki profil działania pozwala z sukcesem zastosować lek w terapii zarówno napadów z początkiem ogniskowym, jak i pierwotnie uogólnionych, także padaczce odpornej na leczenie. Korzystny profil farmakokinetyczny, nieindukowanie enzymów oraz praktycznie brak interakcji wskazują, że lewetiracetam jest lekiem nie tylko skutecznym, ale i bezpiecznym. Pewną ostrożność należy zachować u pacjentów z wywiadem w kierunku zaburzeń psychicznych, przede wszystkim depresji. Możliwości terapeutyczne lewetiracetamu wciąż poszerzają się o kolejne zaburzenia napadowe, które z powodzeniem mogą być kontrolowane przy jego zastosowaniu.

PIŚMIENNICTWO

1. Lynch BA, Lambeng N, Nocka K et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 9861-9866.
2. Wright C, Downing J, Mungall D et al. Clinical pharmacology and pharmacokinetics of levetiracetam. *Front Neurol* 2013 Dec 4; 4:192.
3. Carreno M. Levetiracetam. *Drugs Today (Barc)* 2007; 43(11): 769-794.
4. Bialer M. Clinical pharmacology of parental use of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2007; 48 (suppl. 8): 46-48.
5. Kwan P, Brodie MJ. Effectiveness of first antiepileptic drug. *Epilepsia* 2001; 42:1255-1260.
6. French JA, Kanner AM, Bautista J et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs. [W]: *Treatment of refractory epilepsy: report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Epilepsia* 2004; 45(5): 410-423.
7. French JA, Kanner AM, Bautista J et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs. [W]: *Treatment of new onset epilepsy. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee, Quality Standards Subcommittee of American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurology* 2004; 62: 1252-1260.
8. French JA, Kanner AM, Bautista J et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs. [W]: *Treatment of refractory epilepsy. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurology* 2004; 62: 1261-1273.
9. Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B et al. Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology* 2000; 55: 236-242.
10. Brodie et al: Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2007; 68; 402-408.
11. Sirven JI, Drazkowski JF. *Levetiracetam. [W]: The treatment of epilepsy – Principles & Practice*, Wyllie E. Lippincott Williams & Wilkins 2006.
12. Luszczki JJ, Andres MM, Czuczwar P et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic characterization of interactions between levetiracetam and numerous antiepileptic drugs in the mouse maximal electroshock seizure model: an isobolographic analysis. *Epilepsia* 2006; 47(1): 10-20.
13. Luszczki JJ, Andres MM, Czuczwar P et al. Levetiracetam selectively potentiates the acute neurotoxic effects of topiramate and carbamazepine in the rotarod test in mice. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15(6): 609-616.
14. Taubol E, Gregoraszczyk EL, Tworzydo A et al. Comparison of reproductive effects of levetiracetam and valproate studies in prepubertal porcine ovarian follicular cells. *Epilepsia* 2006; 47(9): 1580-1583.
15. Patsalos PN, Froscher W, Pisani F, van Rijn CM. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia* 2002; 43: 365-385.
16. Coupez R, Nicolas JM, Browne TR. Levetiracetam, a new antiepileptic agent: lack of in vitro and in vivo pharmacokinetic interaction with valproic acid. *Epilepsia* 2003; 44(2): 171-178.
17. Bauer J. Encephalopathy induced by levetiracetam added to valproate. *Acta Neurol Scand* 2007; 12: 123-130.
18. Livoti P, Falla M, Pro S et al. Effect of Levetiracetam on EEGs: an Inspective and Quantative Stusy in Patient with Epilepsy. *Materiały zjazdowe* 2005.
19. Patel DK, Andriola MR, Bhachawat RK et al. Efficacy of Levetiracetam to normalize EEG in patient with primary generalized epilepsy. *Materiały zjazdowe* 2006.
20. Tilz C, Stefan H, Hopfengaertner R et al. Influence of Levetiracetam on ictal and postictal EEG in patients with partial seizures. *Eur J Neurol* 2006; 13: 1352-1358.

21. Grupa badawcza EURAP. Opanowanie i leczenie napadów padaczkowych w czasie ciąży. Obserwacje pochodzące z rejestru EURAP dotyczącego kobiet w ciąży chorych na padaczkę. *Neurology* 2006; 66: 354-360.
22. Boylan LS, Flint LA, Labovitz DL et al. Depression but not seizure frequency predicts quality of life treatment-resistant epilepsy. *Neurology* 2004; 62(2): 258-261.
23. Bird JM, Joseph ZA. Levetiracetam in clinical use – a prospective observational study. *Seizure* 2003; 12: 613-616.
24. Krishnamoorthy ES, Trimble MR. Forced normalisation: clinical and therapeutic relevance. *Epilepsia* 1999; 40 (suppl. 10): 57-64.
25. Majkowski J. Psychoza schizofrenopodobna z wymuszoną normalizacją EEG u chorej z odogniskową padaczką w przebiegu leczenia LEV. *Epileptologia* 2005; 13: 57-69.
26. Motamedi M, Ngyyen DK, Zaatren M et al. Levetiracetam efficacy in refractory partial-onset seizures, especially after failed epilepsy surgery. *Epilepsia* 2003; 44: 211-214.
27. Martien KM. Levetiracetam utility in autistic children limited by behavioural side effects. *Epilepsia* 2003; 44(9): 238.
28. Nakken KO, Eriksson AS, Loussius R, Johanessen SI. A paradoxical effect of levetiracetam may be seen in both children and adults with refractory epilepsy. *Seizure* 2003; 12: 42-46.
29. Gustafson MC, Ritter FJ, Frost MD et al. Behavioral and emotional effects of levetiracetam in children with intractable epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43(7): 58-59.
30. Kaufman KR. Monotherapy treatment of bipolar disorder with levetiracetam. *Epilepsy Behav* 2004; 5: 1017-1020.
31. Weintraub D, Buchsbaum R, Resor SR Jr, Hirsch LJ. Psychiatric and behavioral side effects of the newer antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007; 10(1): 105-110.
32. Bilo L, Meo R, Fulvia de Leva M. Levetiracetam in idiopathic generalized epilepsy and porphyria cutanea tarda. *Clin Drug Investig* 2006; 26: 357-359.
33. Paul F, Meencke HJ. Levetiracetam in focal epilepsy and hepatic porphyria: a case report. *Epilepsia* 2004; 45(5): 559-560.
34. Zaatreh MM. Levetiracetam in porphyric status epilepticus: a case report. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28(5): 243-244.
35. Oulis P, Karapoulos E, Masdrakis VG et al. Levetiracetam in the treatment of antipsychotics-resistant Tourette syndrome. *World J Biol Psychiatry* 2008; 9(1): 76-77.
36. Awaad Y, Michon AM, Minarik S et al. Use of levetiracetam to treat tics in children and adolescents with Tourette syndrome. *Mov Disord* 2005; 20(6): 714-718.
37. Smith-Hicks CL, Bridges DD, Paynter NP et al. A double blind randomized placebo control trial of levetiracetam in Tourette syndrome. *Mov Disord* 2007; 22(12): 1764-1770.
38. Deleu D. Levetiracetam in the treatment of idiopathic hemifacial spasm. *Neurology* 2004; 62(11): 2134-2135.
39. Yardimci N, Karatas M, Kilinc M et al. Levetiracetam in Meige's syndrome. *Acta Neurol Scand* 2006; 114(1): 63-66.
40. Hawker K, Frohman E, Racke M. Levetiracetam for phasic spasticity in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2003 Dec; 60(12): 1772-1774.

Adres do korespondencji:

Ałbena Grabowska-Grzyb
Pracownia Elektroencefalografii,
Szpital im. „Dzieci Warszawy”
w Dziekanowie Leśnym