

# Lewetiracetam: zastosowanie w padaczce

## Levetiracetam: its use in epilepsy

**Maciej Martynowski**

Mazowieckie Specjalistyczne Centrum Zdrowia im. prof. Jana Mazurkiewicza



**Maciej Martynowski**  
Ordynator Oddziału  
Neurologicznego  
Mazowieckiego  
Specjalistycznego  
Centrum Zdrowia  
im. prof. Jana  
Mazurkiewicza.  
Zainteresowania:  
historia – od II Wojny  
Światowej do historii  
najnowszej.

### STRESZCZENIE

Lewetiracetam jest lekiem przeciwpadaczkowym nowej generacji. Został zarejestrowany w 1999 r., a wprowadzony do obrotu w 2000 r. Mechanizm działania lewetiracetamu nadal pozostaje w sferze hipotez. Jest powszechnie stosowany, zarówno w monoterapii, jak i w politerapii, w leczeniu różnych postaci napadów padaczkowych u dzieci i dorosłych.

**Słowa kluczowe:** lewetiracetam, padaczka, nowe leki przeciwpadaczkowe

### ABSTRACT

Levetiracetam is a new generation antiepileptic drug. It was registered in 1999, and introduced in 2000. The mechanism of action is still the subject of hypotheses. It is used both in children and adults, as the monotherapy or combined therapies, in various forms of epileptic seizures.

**Key words:** levetiracetam, epilepsy, new antiepileptic drugs

#### **NAJWAŻNIEJSZE**

**Levetiracetam jest lekiem coraz powszechniej stosowanym u pacjentów z różnymi postaciami napadów padaczkowych.**

#### **HIGHLIGHTS**

**Levetiracetam is being widely used in patients with various forms of epileptic seizures.**

## PRAWDOPODOBNE MECHANIZMY DZIAŁANIA LEWETIRACETAMU

Paradoksalnie, mechanizm działania lewetiracetamu, jednego z najważniejszych leków współczesnej epileptologii, nie został jednoznacznie określony. Lek ma unikalną budowę, trudno więc wyciągać wnioski na podstawie porównań z innymi środkami z klasy leków przeciwpadaczkowych. Lewetiracetam nie zmienia podstawowych właściwości komórki ani prawidłowych procesów neurotransmisji. Nie nasila przewodnictwa hamującego, nie blokuje kanałów sodowych ani wapniowych typu T [1, 2]. Poniżej przedstawiono szereg koncepcji działania, od najlepiej do najmniej zbadanych:

1. Oddziaływanie w mózgu na białko SV2A (*synaptic vesicle protein 2A*), do którego lek wykazuje selektywne powinowactwo i ma wysoką zdolność wiązania z nim. Białko SV2A jest zlokalizowane w błonie pęcherzyków synaptycznych części presynaptycznej neuronów. Hipotetyczną jego rolą jest regulacja uwalniania neuroprzekaźników. Nie wyjaśniono jednoznacznie, w jaki sposób lewetiracetam poprzez łączenie się z białkiem SV2A działa przeciwpadaczkowo. Wysoce prawdopodobne jest, że lek wywiera stabilizujący wpływ na białko SV2A, poprawiając jego funkcję modulującą neuroprzekaźnictwo [3, 4]. Badania przedkliniczne dowiodły, że lewetiracetam wnika do neuronów dzięki pęcherzykowemu transportowi wstecznemu i w efekcie łączenia się z białkiem SV2A blokuje jego udział w procesie wydzielania pęcherzyków, przez co zmniejsza łatwo uwalnianą pulę (RPP, *readily releasable pool*) pęcherzyków, przyczepionych przy resynaptycznej strefie aktywnej i bezpośrednio gotowych do uwalniania w odpowiedzi na pobudzenie neuronu [2, 5].
2. Częściowe blokowanie kanałów wapniowych typu N, skutkujące zmniejszeniem pobudliwości neuronalnej. Hamuje uwalnianie jonów wapnia, zmagazynowanych w siateczce śródplazmatycznej, do wnętrza komórki pod wpływem pobudzenia receptorów rianodynowych (RyR) i IP3R, prowadzące do nasilenia neurotransmisji. W istotny sposób zmniejsza aktywność głównych neuroprzekaźników: noradrenaliny, serotoniny, dopaminy, kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego oraz glutamianu w przestrzeni pozakomórkowej. Dodatkowo dzięki wpływowi na hamowanie indukowanego wapniem systemu uwalniania jonów wapnia (CICR, *calcium-induced calcium release*) lewetiracetam może działać neuroprotekcynie (przeciwzapalnie i przeciwutleniająco) na ośrodkowy układ nerwowy. Lewetiracetam ma normalizować przewodnictwo wywołane patologiczną hiperaktywacją neuronów,

przy braku wpływu na przewodnictwo w stanie spoczynku [1, 2, 6–10].

3. Lewetiracetam przedłuża czas trwania hiperpolaryzacji oraz hamuje opóźniony prostowniczy prąd potasowy, co skutkuje zmniejszeniem pobudzenia neuronów i ograniczeniem rozprzestrzeniania się patologicznych pobudzeń. Wyniki badań przedklinicznych wykazały, że lewetiracetam hamuje uwalnianie neuroprzekaźników (NA, 5-HT, DA, GABA, glutamian) wywołane prądem potasowym [1, 2, 6, 8, 9, 11].
4. Ponadto lek częściowo znosi indukowane przez cynk i  $\beta$ -karboliny hamowanie prądów bramkowanych przez GABA i glicynę, pozwalając na napływ do komórki jonów chlorkowych, co powoduje wystąpienie hiperpolaryzacji i obniża pobudliwość neuronów [1, 12].
5. Lewetiracetam zwiększa kwasicę w pewnych obszarach mózgu, zmieniając w ten sposób środowisko funkcjonowania wielu białek, co w efekcie powodujące zahamowanie patologicznej aktywności neuronalnej [9].
6. Lewetiracetam prawdopodobnie wpływa też na przewodnictwo glutaminergiczne. Wykazano, że blokuje on nadmierne wyładowania w hipokampie, indukowane podaniem kwasu N-metylo-D-asparaginy. Zmniejsza także przewodnictwo wapniowe w obszarze kory mózgowej wywołane pobudzeniem receptora AMPA [2, 9, 13].

## WSKAZANIA

Lewetiracetam jest wskazany do stosowania:

1. w monoterapii
  - a) napadów częściowych
  - b) napadów częściowych wtórnie uogólnionych
    - u pacjentów od 16. r.ż.
    - także z nowo rozpoznaną padaczką
2. jako terapia wspomagająca
  - a) w napadach częściowych
  - b) napadach częściowych wtórnie uogólnionych
    - u dzieci od 1. miesiąca życia i u dorosłych
3. w politerapii w leczeniu napadów mioklonicznych u dorosłych i młodzieży od 12. r.ż. z młodzieńczą padaczką miokloniczną oraz w leczeniu napadów toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży od 12. r.ż. z idiopatyczną padaczką uogólnioną.

## DAWKOWANIE

Lek ma liniową farmakokinetykę w zakresie dawek terapeutycznych. Stabilne stężenie jest osiągnięte po dwóch dniach podawania 2 razy dziennie. Okres półtrwania

u dorosłych szacuje się na od 6 do 8 godzin, natomiast u starszych dzieci wynosi on 5–7 godzin. Ponieważ 95% leku jest wydalane z moczem, w przypadku zaburzeń czynności nerek konieczne jest dostosowanie dawki w zależności od klirensu kreatyniny.

- Monoterapię pacjentów dorosłych i młodzieży od 16. r.ż. z nowo rozpoznaną padaczką z napadami częściowymi lub częściowo wtórnie uogólnionymi należy rozpocząć od dawki 250 mg dwa razy na dobę, a po dwóch tygodniach zwiększyć ją do dawki terapeutycznej 500 mg dwa razy na dobę. Następnie dawkę można zwiększać o 250 mg dwa razy na dobę co dwa tygodnie. Dawka maksymalna wynosi 1500 mg dwa razy na dobę.
- W leczeniu wspomagającym dorosłych i młodzieży między 12. a 17. r.ż., o masie > 50 kg z napadami częściowymi lub częściowo wtórnie uogólnionymi, a także z napadami mioklonicznymi i napadami toniczno-klonicznymi pierwotnie uogólnionymi dawka wynosi 500 mg dwa razy na dobę. Podawanie tej dawki można rozpocząć już w pierwszym dniu. Dawkowanie można zwiększać (lub zmniejszać) o 500 mg dwa razy na dobę co dwa do czterech tygodni. Dawka maksymalna wynosi 1500 mg dwa razy na dobę.
- Początkowa dawka terapeutyczna w postaci roztworu doustnego u niemowląt i dzieci do 6. r.ż. wynosi 10 mg/kg m.c. dwa razy na dobę i można ją zwiększyć do 30 mg/kg m.c. dwa razy na dobę. Zmiany dawki stosowanego leku nie powinny przekraczać 10 mg/kg m.c. dwa razy na dobę co dwa tygodnie. Powyżej masy 50 kg dawkowanie leku jest takie samo jak u dorosłych.

Wyniki badań farmakokinetycznych wskazują, że klirens większości leków przeciwpadaczkowych po podaniu doustnym obniża się z wiekiem i u osób starszych jest o 10–50% mniejszy niż u osób młodszych [14]. W praktyce klinicznej oznacza to, że aby uzyskać oczekiwane stężenie leku w surowicy, dawkę lewetiracetamu powinno się zmniejszyć w przybliżeniu o 30% u osób po 60. r.ż. i o blisko 50% u osób po 80. r.ż. w porównaniu z dawkami stosowanymi u dorosłych [15].

## SZCZEGÓLNE UWARUNKOWANIA KLINICZNE

### Dorośli

Lewetiracetam charakteryzuje się korzystnym profilem farmakologicznym, który obejmuje minimalne wiązanie z białkami, metabolizm niezależny od enzymów wątrobowych układu CYP oraz dawkowanie dwa razy na dobę

[16, 17]. Te i inne cechy powodują, że lek ten może być bardzo przydatny w leczeniu **padaczki u osób starszych**. Zgodnie ze wskazaniami lewetiracetam u dorosłych można stosować w monoterapii osób z **napadami ogniskowymi** (które są najczęstszym rodzajem napadów u pacjentów starszych) oraz w terapii dodanej osób z napadami pierwotnie uogólnionymi toniczno-klonicznymi i mioklonicznymi.

Skuteczność lewetiracetamu w leczeniu wspomagającym napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych wykazano w trzech badaniach porównawczych przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z udziałem grupy kontrolnej przyjmującej placebo. Do badań tych włączono pacjentów z **padaczką lekooporną**, leczonych jednocześnie jednym lekiem przeciwpadaczkowym lub dwoma. Odsetek chorych, u których stwierdzono co najmniej 50-procentową redukcję częstości napadów, wynosił 27,7%, 31,6% i 41,3% – odpowiednio dla dawek 1000 mg, 2000 mg i 3000 mg lewetiracetamu, natomiast w grupie otrzymującej placebo – 12,6% [18–20]. Z kolei odsetek pacjentów całkowicie wolnych od napadów wyniósł 4,7%, 6,3% i 8,6% dla lewetiracetamu w dawkach odpowiednio 1000 mg, 2000 mg i 3000 mg/24 h oraz 0,8% dla placebo. Oznacza to, że odpowiedź na leczenie jest zależna od dawki. Częstość występowania działań niepożądanych nie była związana z dawką lewetiracetamu [21].

Skuteczność lewetiracetamu w terapii dodanej napadów toniczno-klonicznych wykazano w różnych zespołach padaczek pierwotnie uogólnionych [22].

Lewetiracetam jest jedynym nowym lekiem przeciwpadaczkowym o potwierdzonej skuteczności w terapii dodanej napadów mioklonicznych [23].

### Dzieci i młodzież

Lewetiracetam jest skuteczny nawet w leczeniu opornych zespołów padaczkowych u dzieci, takich jak ciężka miokloniczna padaczka niemowląt (zespół Dravet), zespół Doose'a czy zespół Lennox–Gastauta [24, 25].

### Funkcjonowanie poznawcze

Lewetiracetam poza kontrolą napadów może wpływać na stabilność funkcji poznawczych i poprawę w zakresie zachowania i emocji u dzieci [26]. Przywraca to możliwość ich normalnego rozwoju. Również u osób starszych lewetiracetam może się przyczyniać do poprawy funkcji poznawczych [27]. Wiemy, że lek wpływa korzystnie na czyn-

ność bioelektryczną mózgu rejestrowaną w zapisie EEG:

- powoduje zahamowanie wyładowań międzyna-  
dowych i czynności napadowej, co zwykle łączy się  
z redukcją liczby napadów padaczkowych
- nie prowadzi do zwolnienia czynności podstawowej,  
a jednocześnie zwiększa udział pasma szybkich czę-  
stotliwości  $\beta$ , co odzwierciedla brak negatywnego  
działania na funkcje poznawcze [2].

## Stan padaczkowy

Komisja do Spraw Europejskich Międzynarodowej Ligi  
Przeciwpadaczkowej zatwierdziła lewetiracetam w infuzji  
jako opcję leczenia w stanie padaczkowym [28–30]. Lewe-  
tiracetam stosowano w stanie padaczkowym różnych ty-  
pów napadów oraz w stanie padaczkowym o różnej etio-  
logii jako lek drugiego rzutu po benzodiazepinach.

Lewetiracetam w dawce 15 mg/kg m.c. na dobę skutecz-  
nie przerywa lekooporny stan padaczkowy u dzieci [31].  
U starszych osób, zwłaszcza gdy konieczna jest inten-  
sywna terapia powtarzających się napadów toniczno-  
-klonicznych, lewetiracetam podawano w dawce 1000–  
4000 mg/24 h. Okazało się, że podany wcześniej, był sta-  
tystycznie znamienne bardziej skuteczny [32].

## DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Działania niepożądane podczas leczenia lewetira-  
cetamem zwykle występują na początku leczenia i mają  
charakter przemijający. Najczęściej wymienia się: sen-  
ność, bóle głowy, zmęczenie, nudności, ataksję i zabu-  
rzenia chodu, zaburzenia zachowania, apatię, chwiej-  
ność emocjonalną, depresję, depersonalizację, psychozy,  
anoreksję, wysypkę, bóle głowy, dystonię i objawy rze-  
komogrypowe [2, 3, 33–37]. Zgodnie z informacją pro-  
ducenta leku oryginalnego najczęstszymi działaniami  
niepożądanymi u dorosłych są astenia, senność oraz  
ból i zawroty głowy, występujące u 9–15% chorych  
[37]. W badaniach klinicznych odnotowywano działania  
uboczne u 39–55% pacjentów, ale równocześnie u 30–  
42% przyjmujących placebo [36, 38–40]. Odstawienie  
leku, zarówno u dorosłych, jak i u dzieci, było konieczne  
u 10,8% chorych na padaczkę i u 1,7–9,3% pacjentów  
otrzymujących placebo [36].

## Działania uboczne zależne od dawki lewetiracetamu

W wielu badaniach nie stwierdzono zależności między  
pojawieniem się działań niepożądanych a wielkością  
dawki lewetiracetamu zastosowanej w granicach dawek

terapeutycznych 1000–3000 mg/24 h [3, 33, 41]. Jednak  
w niektórych doniesieniach podkreślano, że objawy de-  
presji, nerwowość, drażliwość, niechęć, wrogość czy la-  
bilność emocjonalna występowały u osób, u których sto-  
sowano większe dawki lewetiracetamu, a stężenie tego  
leku w surowicy krwi przekraczało 25 mg/l [42].

W otwartych badaniach z 16-tygodniową obserwacją  
chorych z napadami padaczki częściowej najczęstszymi  
działaniami niepożądanymi były senność (u 12,3–30,3%),  
zawroty głowy (u 13,7%), astenia (u 8,3%) i bóle głowy  
(u 5,9–10,3%) [43, 44].

Według raportu [45] opisującego grupę 222 osób w wie-  
ku 2–39 lat, które przyjęły lewetiracetam w celach nie-  
terapeutycznych w średniej jednorazowej dawce 4250  
mg (2250–11 000 mg), stwierdzono: senność, zaburze-  
nia równowagi, zawroty głowy, pobudzenie, zaburzenia  
żołądkowo-jelitowe i wymioty, a u jednej osoby obser-  
wowano drgawki i tachykardię. Stopień nasilenia tych  
działań określono jako znaczny, umiarkowany lub lekki.  
W grupie tej nie doszło do żadnego zgonu.

## Objawy neuropsychiatryczne związane ze stosowaniem lewetiracetamu

W przebiegu leczenia lewetiracetamem mogą wystąpić  
następujące zaburzenia psychiczne:

1. Zaburzenia o typie psychoz. Występowały one u osób  
z następujących grup ryzyka:
  - u chorych z częstymi napadami przed optymalizacją
  - u poddanych politerapii
  - z wieloletnią terapią benzodiazepinami
  - z ogniskiem w płacie skroniowym półkuli domi-  
nującej
  - u osób z zaburzeniami psychicznymi w wywia-  
dzie
  - u osób z zaburzeniami psychicznymi w bliskiej ro-  
dzinie.

Powikłania te były ściśle związane ze zmniejszoną sku-  
tecznością lewetiracetamu w kontroli napadów. Ge-  
neralnie objawy psychotyczne występują rzadko [46].  
Skutecznym postępowaniem jest odstawienie leku  
bądź zmniejszenie jego dawki do takiej, która zapew-  
nia najlepszą kontrolę napadów przy braku zaburzeń  
psychotycznych, lub dodanie do leczenia lamotrygi-  
ny przy zachowanej dawce lewetiracetamu [47, 48].

2. Pełnoobjawowa **depresja** z myślami samobójczymi  
[37]. U osób ze skłonnością do depresji (w wywiadzie,  
w rodzinie etc.) wskazana jest ostrożność przy poda-  
waniu leku.

3. Zmiany **zachowania**, zachowania agresywne, pobudzenie, lęk, drażliwość – wycofujące się po zmniejszeniu dawki leku [49]. Zaburzenia zachowania zwykle opisuje się na początku leczenia lewetiracetamem i niekiedy lek jest wówczas odstawiany [33]. Ponadto te działania uboczne częściej pojawiały się u chorych z wcześniejszymi zaburzeniami zachowania, dodatnim wywiadem psychiatrycznym, także rodzinnym, lub u pacjentów z drgawkami gorączkowymi w wywiadzie.

## Działania uboczne u dzieci i młodzieży

Zgodnie z informacją dotyczącą leku oryginalnego najczęstszymi działaniami niepożądanymi u dzieci są: wymioty (11,2%), pobudzenie (11,2%), wahania nastroju (2,1%), chwiejność emocjonalna (1,7%), agresja (8,2%), zaburzenia zachowania (5,6%), ospałość (3,9%) [37]. Mają one charakter odwracalny i pojawiają się u tych dzieci, u których już wcześniej występowały podobne zaburzenia; ich pojawienie się mogłoby być związane ze zbyt szybkim nasyceniem lewetiracetamem, przy czym nie odbiegają one od problemów związanych ze stosowaniem innych leków przeciwpadaczkowych nowej generacji [38, 50–53].

## Inne działania niepożądane

Według Food and Drug Administration lek należy do kategorii C, co oznacza, że nie należy podawać go pacjentkom w ciąży ani kobietom niestosującym antykoncepcji, chyba że jest to zdecydowanie konieczne. Zgodnie z informacjami z rejestrów ciąż EURAP [54, 55], Australii [56, 57] oraz Wielkiej Brytanii (dane z 2009 r.) [49] monoterapia lewetiracetamem u kobiet w ciąży niesie za sobą niewielkie ryzyko wystąpienia wad rozwojowych płodu.

Włączając do leczenia lewetiracetam, zwłaszcza u pacjentów z lekooporną padaczką częściową, zarówno u dorosłych, jak i u dzieci, należy się liczyć z zwiększeniem częstości napadów padaczkowych. Mogą się też pojawić stany padaczkowe, szczególnie u chorych z upośledzeniem umysłowym [58].

Podczas leczenia lewetiracetamem nie obserwowano poważnych skórnych reakcji alergicznych [36, 59]. Lek ten nie powoduje zaburzeń pracy serca [60]. W badaniach postmarketingowych nie odnotowano przypadków jego wpływu na gospodarkę wapniową [2].

Należy podkreślić, że zmiany masy ciała przy stosowaniu lewetiracetamu nie są charakterystyczne dla tego typu terapii, co wykazano w analizie zmian tego parametru w 970-osobowej grupie chorych [61].

## INTERAKCJE LEWETIRACETAMU

Obecnie brak przekonujących dowodów na występowanie interakcji lewetiracetamu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi, takimi jak: karbamazepina, kwas walproinowy, fenytoina, fenobarbital, gabapentyna, lamotrygina, okskarbazepina, topiramata, wigabatryna, zonisamid i tiagabina, oraz z benzodiazepinami, takimi jak: diazepam, klonazepam, klobazam [62–64].

Zastosowanie induktorów CYP450 może spowodować niezbyt nasilony spadek stężenia lewetiracetamu, zwiększenie jego klirensu oraz skrócenie okresu półtrwania [65].

W przypadku interakcji farmakodynamicznych zauważono, że łączne podawanie lewetiracetamu z karbamazepiną lub topiramatem skutkowało niekiedy wystąpieniem objawów neurotoksyczności bez zmian parametrów farmakokinetycznych tych leków. Po odstawieniu lewetiracetamu objawy te ustępowały [66]. Jest to o tyle ważne, że lewetiracetam stopniowo wypiera z zastosowań klinicznych karbamazepinę i topiramata, a więc występuje zwiększone ryzyko obecności tych leków u tych samych pacjentów.

## PODSUMOWANIE

Lewetiracetam jest jednym z bardziej przydatnych leków przeciwpadaczkowych nowej generacji. Wynika to z jego następujących właściwości:

1. Szerokie spektrum działania lewetiracetamu powoduje dobrą kontrolę wielu typów napadów padaczkowych.
2. Brak kolizyjnego metabolizmu wątrobowego i istotnych klinicznie interakcji lekowych umożliwia jego stosowanie w politerapii padaczki oraz u osób przyjmujących wiele innych leków.
3. Brak wpływu na gospodarkę hormonalną, w tym interakcji z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, sprawia, że jest on najbardziej przydatny u kobiet w okresie rozrodczym.
4. Brak istotnego wpływu na funkcje poznawcze sprawia, że lewetiracetam powinien być lekiem podstawowym u chorych na padaczkę w każdym wieku.

## PIŚMIENICTWO

1. Lyseng-Williamson KA. Spotting on levetiracetam in epilepsy. *CNS Drugs* 2011; 25: 901-905.
2. Mazurkiewicz-Beldzińska M (red). *Polski Przegląd Neurologiczny; Via Medica, Gdańsk* 2012.
3. Shorvon SD, Lowenthal A, Janz RD, Bielen D, Loiseau P. European Levetiracetam – Study Group. Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia* 2000; 41: 1179-1186.
4. Stahl SM. Psychopharmacology of anticonvulsants: levetiracetam as asynaptic vesiculoprotein modulator. *J Clin Psychiatry* 2009; 65: 1162-1163.
5. Meehan AL, Yang X, McAdams BD, Yuan L, Rothman SM. A new mechanism for antiepileptic drug action: vesicular entry may mediate the effects of levetiracetam. *J Neuro-physiol* 2011; 106: 1227-1239.
6. Fukujama K, Tanahashi S, Nakagawa M et al. Levetiracetam inhibits neurotransmitter release associated with CICR. *Neurosci Letters* 2012; 518: 69-74.
7. Lyseng-Williamson KA. Levetiracetam: a review of its use in epilepsy. *Drugs* 2011; 71: 489-514.
8. Update on levetiracetam's mechanism of action: modulation of potassium and calcium channels. Annual Meeting of The American Epilepsy Society, Philadelphia (USA), 30 listopada – 5 grudnia 2001.
9. Surges R, Volynski K, Walker M. Is levetiracetam different from other antiepileptic drugs? Levetiracetam and its cellular mechanism of action in epilepsy revisited. *Ther Adv Neurol Disord* 2008; 1: 13-24.
10. Stettner M, Dehmel T, Mausberg AK, Kohne A, Rose CR, Kieseier BC. Levetiracetam exhibits protective properties on rat Schwann cells in vitro. *J Peripher Nerv Syst* 2011; 16: 250-260.
11. Madeja M, Margineau DG, Gorji A et al. Reduction of voltage-operated potassium currents by levetiracetam; a novel anti-epileptic mechanism of action? *Neuropharmacology* 2003; 45: 661-671.
12. Update on levetiracetam's mechanism of action: Part I. 56 Annual Meeting of The American Epilepsy Society; Seattle (USA), 6–11 grudnia 2002.
13. Carunchio I, Pieri M, Ciotti MT, Albo F, Zona C. Modulation of AMPA receptors in cultured cortical neurons induced by the antiepileptic drug levetiracetam. *Epilepsia* 2007; 48: 654-662.
14. Perucca E. Clinical pharmacokinetics of new-generation antiepileptic drugs at the extremes of age. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45: 351-363.
15. Contin M, Mohamed S, Albani F, Baruzzi A. Levetiracetam clinical pharmacokinetics in elderly and very elderly patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 2012; 98: 130-134.
16. French J. Use of levetiracetam in special populations. *Epilepsia* 2001; 42: 40-43.
17. Patsalos PN. Pharmacokinetic of levetiracetam: toward ideal characteristics. *Pharmacol Ther* 2000; 85: 77-85.
18. Ben-Manachem E, Falter U, European Levetiracetam Study Group. Efficacy and tolerability of levetiracetam 3000 mg/d in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. *Epilepsia* 2000; 41: 1276-1283.
19. Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khali BL, Dreifuss F, Gauer LJ, Lepik I, The United States Levetiracetam Study Group. Levetiracetam for partial seizures. Results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology* 2000; 55: 236-242.
20. Shorvon SD, Lowenthal A, Janz D, Bielen E, Loiseau P, European Levetiracetam Study Group. Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures *Epilepsia* 2000; 41: 1179-1186.
21. Meencke HJ, Buyle S. Assessment of a dose-response relationship of levetiracetam. *Eur J Neurol* 2006; 13: 942-946.
22. Berkovic SF, Knowlton RC, Leroy RF, Schiemann J, Falter U, Levetiracetam N01057 Study Group. Placebo-controlled study of levetiracetam in idiopathic generalized epilepsy. *Neurology* 2007; 69: 1751-1760.
23. Noachtar S, Andermann E, Meyvisch P, Levetiracetam Study Group. Levetiracetam for the treatment of idiopathic generalized epilepsy with myoclonic seizures. *Neurology* 2008; 70: 607-616.
24. Striano P, Coppola A, Pezzella M, Ciampa C, Specchio N. An open-label trial of levetiracetam in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Neurology* 2007; 69: 250-254.
25. Labate A, Colosimo E, Gambardella A, Leggio U, Ambrosio R, Quattrone A. Levetiracetam in patients with generalized epilepsy and myoclonic seizures: an open label study. *Seizure* 2006; 15: 214-218.
26. Scheimann-Dalgado J, Yang H, Loge Cde L et al. A long-term open-label extension study assessing cognition and behavior, tolerability, safety, and efficacy of adjunctive levetiracetam in children aged 4 to 16 years with partial-onset seizures. *J Child Neurol* 2012; 27: 80-89.
27. Lippa C, Rosso A, Heper M et al. Levetiracetam: a practical option for seizure management in elderly patients with cognitive impairment. *J Am Alzheimer Dis Other Demen* 2010; 25: 149-154.
28. Trinka E, Döbesberger J. New treatment options in status epilepticus: a critical review on intravenous levetiracetam. *Ther Adv Neurol Disord* 2009; 2: 79-91.
29. Shorvon S, Bulac M, Cross H, Trinka E, Walker M. The drug treatment of status epilepticus in Europe: consensus document from a workshop at the first London Colloquium on status epilepticus. *Epilepsia* 2008; 49: 1277-1285.
30. Trinka E. What is evidence to use new intra venous AEDs in status epilepticus? *Epilepsia* 2011; 52: 35-38.
31. Gallentine WB, Hunnicutt AS, Husain AM. Levetiracetam in children with refractory status epilepticus. *Epilepsy Behav* 2009; 14: 215-218.
32. Aiquabella M, Falip M, Villanueva V et al. Efficacy of intravenous levetiracetam as an add-on treatment in status epilepticus: a multicentric observational study. *Seizure* 2011; 20: 60-64.
33. Harden CL. Safety profile of levetiracetam. *Epilepsia* 2001; 42(supl 4): 36-39.

34. Dinkelacker V, Widman G. Aggressive behavior of epilepsy patients in the course of levetiracetam add-on therapy: report of 33 mild to severe cases. *Epilepsy Behav* 2003; 4: 537-547.
35. Zaccara G, Gangemi PF, Cincotta M. Central nervous system adverse effects of new antiepileptic drugs. A meta-analysis of placebo-controlled studies. *Seizure* 2008; 17: 405-421.
36. Lyseng-Williamson KA. Levetiracetam: a review of its use in epilepsy. *Drugs* 2011; 71: 489-514.
37. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Keppra 052012.
38. Glauser TA, Ayala R, Elterman RD et al. N159 Study Group Double-blind, placebo controlled trial of adjunctive levetiracetam in pediatric partial seizures. *Neurology* 2006; 66: 1654-1660.
39. Wu XY, Hong Z, Wu X et al. Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in Chinese patients with refractory partial-onset seizures. *Epilepsia* 2009; 50: 398-405.
40. Berkovic SF, Knowlton RC, Leroy RF, Schiemann J, Falter U, Levetiracetam N01057 Study Group. Placebo-controlled study of levetiracetam in idiopathic generalized epilepsy. *Neurology* 2007; 69: 1751-1760.
41. Meencke HJ, Buyle S. Assessment of a dose-response relationship of levetiracetam. *Eur J Neurol* 2006; 13: 942-946.
42. Cramer JA, De Rue K, Deinsky O, Edrich P, Trimble MR. A systematic review of the behavioral effects of levetiracetam in adults with epilepsy, cognitive disorders, or anxiety disorders during clinical trials. *Epilepsy Behav* 2003; 4: 124-132.
43. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT et al. Definition of drug resistant epilepsy. *Epilepsia* 2010; 51: 1069-1077.
44. Steinhoff B, Somerville ER, Van Paesschen W. The SKATE study: an open-label community-based study of levetiracetam as add-on therapy for adults with uncontrolled partial epilepsy. *Epilepsy Res* 2007; 76: 6-14.
45. Bodmer M, Monte AA, Kokko J, Yin S. Safety of non-therapeutic levetiracetam ingestions – a poison center based study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 20: 366-369.
46. Uges JWF, Vecht CJ. Levetiracetam. W: Panayiotopoulos CP (red). Atlas of epilepsies. Springer London-Dordrecht-Heidelberg-New York 2010: 1775-1781.
47. Kaufman KR. Monotherapy treatment of bipolar disorder with levetiracetam. *Epilepsy Behav* 2004; 5: 1017-1020.
48. Toublanc N, Sargentini-Maier ML, Lacroix B, Jacqmin P, Stockis A. Retrospective population pharmacokinetic analysis of levetiracetam in children and adolescents with epilepsy: dosing recommendations. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47: 333-341.
49. Nakken KO, Erikson AS, Lossius R. A paradoxical effect of levetiracetam may be seen in both children and adults with refractory epilepsy. *Seizure* 2003; 12: 42-46.
50. Glauser TA, Pellock JM, Bebin EM. Efficacy and safety of levetiracetam in children with partial seizures: an open label trial. *Epilepsia* 2002; 43: 518-524.
51. Wheless JW. Levetiracetam in refractory pediatric epilepsy. *J Child Neurol* 2002; 17: 413-415.
52. Kossoff EH, Bergery GK, Freeman JM, Vining EP. Levetiracetam psychosis in children with epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42: 1611-1613.
53. Glauser TA. Behavioral and psychiatric adverse events associated with antiepileptic drugs commonly used in pediatric patients. *J Child Neurol* 2004; 19(supl 1): 525-538.
54. Merry L, Martim KL, Chen T. Major birth defects after exposure to newer-generation antiepileptic drugs. *JAMA* 2011; 306: 826.
55. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol* 2011; 10: 609-617.
56. Vajda FJ. The Australian Pregnancy Register of Anti-epileptic Drugs: 10 years of progress. *J Clin Neurosci* 2010; 17: 1485-1488.
57. Vajda FJ, Graham J, Roten A, Lander CM, O'Brien TJ, Eadie M. Teratogenicity of the newer antiepileptic drugs – the Australian experience. *J Clin Neurosci* 2012; 19: 57-59.
58. Nakken KO, Eriksson AS, Lossius R, Johannessen SI. A paradoxical effect of levetiracetam may be seen in both children and adults with refractory epilepsy. *Seizure* 2003; 12: 42-46.
59. Zaccara G, Franciotta D, Perucca E. Idiosyncratic adverse reactions to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2007; 48: 1223-1244.
60. Shah RR. Cardiac effects of antiepileptic drugs. W: Panayiotopoulos CP (red). Atlas of epilepsies. Springer; London-Dordrecht-Heidelberg-New York 2010: 1479-1486.
61. Perrucca E, Gidal BE, Baltas E. Effects of antiepileptic co-medication on levetiracetam pharmacokinetics: a pooled analysis of data from randomized adjunctive therapy trials. *Epilepsy Res* 2003; 53: 47-56.
62. Browne TR, Szabo GK, Leppik IE et al. Absence of pharmacokinetic drug interaction of levetiracetam with phenytoin in patients with epilepsy determined new technique. *J Clin Pharmacol* 2000; 40: 590-595.
63. Otoul C, De Smedt H, Stockis A. Lack of pharmacokinetic interaction of levetiracetam on carbamazepine, valproic acid, topiramate, and lamotrigine in children with epilepsy. *Epilepsia* 2007; 48: 2111-2115.
64. Perrucca E, Bialer M. The clinical pharmacokinetics of the newer antiepileptic drugs. Focus on topiramate, zonisamide and tiagabine. *Clin Pharmacokinet* 1996; 31: 29-46.
65. Freitas-Lima P, Alexandre V Jr, Pereira LR, Perucca E, Sakamoto AC. Influence of enzyme inducing antiepileptic drugs on the pharmacokinetics of levetiracetam in patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 2011; 94: 117-120.
66. Luszczki JJ, Andres MM, Czuczwar P et al. Levetiracetam selectively potentiates the acute neurotoxic effects of topiramate and carbamazepine in the rotator test in mice. *Eur Neuro-psychopharmacol* 2005; 15: 609-616.

**Adres do korespondencji:**

Maciej Martynowski  
Oddział Neurologiczny  
Mazowieckie Specjalistyczne Centrum Zdrowia  
05-802 Pruszków, Partyzantów 2/4