



LEWETIRACETAM – ZNANE I MOŻLIWE ZASTOSOWANIA

Levetiracetam – known
and possible applications



Klaudia Walczak¹, Patrycja Walczak², Sylwia Zdun¹, Zuzanna Wesołowska¹, Weronika Gawęł¹, Przemysław Jędruszczak¹

1. Uniwersytet Medyczny w Lublinie (absolwent, lekarz), Polska
2. Uniwersytet Medyczny w Lublinie (student), Polska

Klaudia Walczak –  0000-0002-5156-2260
 Patrycja Walczak –  0000-0002-4151-9170
 Sylwia Zdun –  0000-0002-5359-3618
 Zuzanna Wesołowska –  0000-0003-2344-1696
 Weronika Gawęł –  0000-0003-4451-3193
 Przemysław Jędruszczak –  0000-0002-9248-4908

Streszczenie: Zastosowanie lewetiracetamu w leczeniu napadów padaczkowych jest dobrze znane w literaturze. W tym artykule dokonano przeglądu zastosowań danego leku w leczeniu schorzeń neurologicznych oraz potencjalnych kierunków badań nad tym lekiem a także literatury dostępnej w bazie PubMed, używając następujących słów kluczy: „lewetiracetam”, „padaczka”, „stan padaczkowy”, „choroba Alzheimera”, „migrena”, „ból neuropatyczny”.

Wyniki

Lewetiracetam jest lekiem przeciwpadaczkowym. Został zatwierdzony przez FDA (*Food and Drug Administration*) do leczenia adjuwantowego ogniskowych, mioklonicznych oraz toniczno-klonicznych napadów padaczkowych. Z literatury wynika, że jest także skuteczny w niezarejestrowanych wskazaniach: terapii migreny, epizodu manii w przebiegu choroby efektywnej dwubiegunowej. Pojedyncze badania wskazują na jego skuteczność w leczeniu choroby Alzheimera. Najczęstsze działania niepożądane występujące podczas leczenia lekiem są łagodne i szybko ustępują. Możemy zaliczyć do nich m.in.: senność, zawroty głowy, drażliwość, lęk czy zapalenia nosogardła. Lewetiracetam może być stosowany zarówno w populacji pediatrycznej, jak i u osób dorosłych.

Zastosowanie lewetiracetamu stanowi interesujący kierunek w leczeniu wielu schorzeń z zakresu neurologii. Opisane w literaturze zastosowania leku wymagają przeprowadzenia dodatkowych badań na większej grupie pacjentów.

Abstract:

Introduction

The use of levetiracetam in treatment of epileptic seizures is well established in the literature. The article reviews uses of the drug in treatment of neurological disorders and potential research directions for it.

Material and methods

The literature available in the PubMed database was reviewed using the following keywords: “levetiracetam”; “epilepsy”; “status epilepticus”; “Alzheimer’s disease”; “migraine”; “neuropathic pain”.

Results

Levetiracetam is an antiepileptic drug. It has been approved by the FDA (*Food and Drug Administration*) for adjuvant treatment of focal, myoclonic and tonic-clonic seizures. The literature indicates that it is also effective for off-label uses – treatment of migraine, a mania episode in the course of bipolar affective disorder. Single studies imply its efficacy in treatment of Alzheimer’s disease. The most common adverse effects occurring during treatment with the drug are mild and resolve quickly. They include, among others: drowsiness, dizziness, irritability, anxiety or nasopharyngitis. Levetiracetam can be used for both paediatric population and adults.

Conclusion

The use of levetiracetam represents an interesting direction in treatment of many neurological disorders. Drug uses described in the literature require additional research on a larger group of patients.

Słowa kluczowe: lewetiracetam, padaczka, stan padaczkowy, choroba Alzheimera.

Keywords: levetiracetam, epilepsy, status epilepticus, Alzheimer's disease.

DOI 10.53301/lw/159682

Praca wpłynęła do Redakcji: 20.12.2022

Zaakceptowano do druku: 23.01.2023

Autor do korespondencji:

lek. Klaudia Walczak

e-mail: klaudia.walczak100@gmail.com

Wprowadzenie

Lewetiracetam jest lekiem przeciwpadaczkowym o nazwie handlowej KEPPRA. Został dopuszczony do obrotu przez Agencję Żywności i Leków (*Food and Drug Administration* – FDA) w 1999 r. Jest on zatwierdzony przez FDA w leczeniu adjuwantowym częściowych napadów padaczkowych u chorych od 1. miesiąca życia. Dodatkowo może być stosowany w leczeniu napadów mioklonicznych u osób dorosłych i powyżej 12. roku życia z młodzieńczą padaczką miokloniczną. Zatwierdzony jest również w leczeniu napadów toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych u dorosłych i osób powyżej 6. roku życia z idiopatyczną padaczką uogólnioną [1]. Dokładny mechanizm działania tego leku nie jest poznany. Zakłada się, że lewetiracetam wpływa na stężenie jonów Ca^{2+} w neuronach. Dopro-wadza do hamowania prądów Ca^{2+} typu N, co powoduje zmniejszenie ilości jonów wapniowych wydzielanych do szczeliny synaptycznej. Ponadto wykazano, że łączy się on z białkami pęcherzyków synaptycznych 2A, co wpływa na wydzielanie neurotransmiterów, nasilając przewodnictwo GABA-ergiczne [2]. Biorąc pod uwagę główne interakcje lekowe, nie powinno się stosować go razem z m. in.: buprenorfiną, cynaryzyną, funaryzyną, dihydrokodeiną oraz kannabidiolami. Podczas ich wspólnego stosowania może dojść do nasilenia objawów niepożądanych, takich jak nadmierna senność w ciągu dnia, zaburzenia świadomości. Mogą też wystąpić zaburzenia oddychania oraz śpiączka. Nie powinno się też łączyć tego leku z metotreksatem, może to bowiem spowodować duży spadek poziomu erytrocytów, krwinek białek i płytek krwi. Dodatkowo może wystąpić uszkodzenie nerek i wątroby [1]. U części chorych zaleca się monitorowanie stężenia leku w surowicy krwi. Głównie dotyczy to kobiet w ciąży [3].

Cel pracy

Celem pracy jest przegląd poznanych do tej pory zastosowań lewetiracetamu w leczeniu schorzeń z różnych dziedzin medycyny oraz wskazanie kierunku potencjalnych dalszych badań naukowych.

Materiały i metody

Dokonano przeglądu literatury dostępnej w bazie danych PubMed, używając następujących słów kluczy: „lewetiracetam”; „padaczka”; „stan padaczkowy”; „choroba Alzheimera”; „migrena”; „ból neuropatyczny”.

Wyniki

Zastosowanie lewetiracetamu w zapobieganiu wystąpienia napadów padaczkowych ogniskowych i uogólnionych

Około 50 mln ludzi na świecie choruje na padaczkę – to jedna z najczęstszych chorób neurologicznych. Spowodowana jest synchronicznymi oraz nadmiernymi wyładowaniami neuronalnymi [4]. Można wyróżnić dwa szczyty zachorowania na tę chorobę. Pierwszy występuje u dzieci ok. 1. roku życia, wtedy główną jego przyczyną jest podłoże genetyczne. Drugi szczyt zachorowania przypada na ok. 65. rok życia. Wtedy do głównych przyczyn jej powstania możemy zaliczyć choroby naczyń krwionośnych, choroby metaboliczne oraz guzy mózgu [5]. Wykazano, że osoby chorujące na padaczkę są bardziej narażone na urazy fizyczne pod postacią złamań oraz podbiegnięć krwawych, występowania zaburzeń psychicznych – głównie depresji oraz lęku [4]. U 1/3 chorych występuje padaczka lekooporna. Działania niepożądane po lekach przeciwpadaczkowych występują u 20-30% osób [6].

Liczne badania kliniczne oraz metaanalizy wykazują, że lewetiracetam może być stosowany w zapobieganiu napadom padaczkowym zarówno ogniskowym, jak i uogólnionym.

W badaniu klinicznym przeprowadzonym przez Manreza et al. oceniono skuteczność oraz bezpieczeństwo terapii lewetiracetamem w zapobieganiu wystąpienia napadów padaczki ogniskowej w grupie dzieci i dorosłych. Do badania zakwalifikowano 114 osób. Kryteria włączenia obejmowały: obecność napadów padaczkowych przez okres minimum 2 lat z przynajmniej 12 napadami padaczkowymi w ciągu 12 tygodni poprzedzających badanie oraz brak udokumentowanego uszkodzenia mózgu. Dodatkowo badani musieli regularnie przyjmować do trzech leków przeciwpadaczkowych przez przynajmniej miesiąc. Kobiety musiały również uzyskać negatywny wynik testu ciążowego przed włączeniem do badania, a w czasie jego trwania musiały przyjmować środki antykoncepcyjne. Badanie trwało 30 tygodni i składało się z trzech części. Przez pierwsze 8 tygodni chorzy kontynuowali dotychczasowe leczenie przeciwpadaczkowe. Następnie przez 16 tygodni badani w sposób losowy zostali przydzieleni do grupy otrzymującej lewetiracetam oraz do grupy placebo. Na początku badania w grupie

pediatrycznej zastosowano lek w dawce 20 mg/kg mc./dobę, a w grupie dorosłych 1000 mg/dobę. Dawka leku była zwiększana co dwa tygodnie do czasu uzyskania dawki 60 mg/kg mc./dobę w grupie pediatrycznej oraz 3000 mg/dobę w grupie osób dorosłych. Jeżeli uczestnik nie tolerował wyższej dawki leku, stosowano najmniejszą jego skuteczną dawkę. W trzeciej części badania przez 6 tygodni utrzymywano leczenie odpowiednio dobraną dawką leku. Wykazano, że w grupie otrzymującej lewetiracetam uzyskano spadek o połowę średniej liczby napadów ogniskowych występujących w ciągu tygodnia - u 38,7% chorych. Częstość występowania działań niepożądanych oraz profil bezpieczeństwa tego leku był podobny jak w grupie placebo. Wykazano, że lewetiracetam jest skutecznym i bezpiecznym lekiem zarówno u dzieci, jak i dorosłych chorych z oporną na leczenie padaczką ogniskową [4].

Metaanaliza przeprowadzona na 3205 uczestnikach również wykazała, że lewetiracetam jest skutecznym lekiem przeciwpadaczkowym w zapobieganiu i leczeniu napadów częściowych, uogólnionych oraz opornych na leczenie innymi lekami. Skuteczna dawka lewetiracetamu dla dorosłych wynosi 1000-3000 mg/dobę, a u pacjentów pediatrycznych 60 mg/kg/dzień. Działania niepożądane w postaci senności, zawrotów głowy, drażliwości, lęku czy zapalenia nosogardła są łagodne i szybko ustępują. W porównaniu do placebo dany lek zmniejsza częstość występowania napadów padaczkowych o 50% oraz skraca czas ich trwania [6].

Przeprowadzono liczne badania i metaanalizy porównujące skuteczność i bezpieczeństwo lewetiracetamu do innych leków przeciwpadaczkowych.

Kharel et al. w metaanalizie przeprowadzonej na 574 osobach wykazał, że lewetiracetam wykazuje podobną skuteczność jak okskarbamazepina w zapobieganiu padacze ogniskowej [7].

Również w badaniu SANAD II porównano skuteczność lewetiracetamu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi. Do badania zakwalifikowano chorych w wieku powyżej 5 lat, u których w przeszłości wystąpiły minimum dwa napady padaczkowe oraz dodatkowo wymagają regularnego przyjmowania leków przeciwpadaczkowych. Do badania zakwalifikowano 990 uczestników z padaczką ogniskową. Badani zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej lewetiracetam (332 osoby), lamotryginę (330 osób) oraz zonisamid (328 osób). Wykazano, że stosowanie lewetiracetamu oraz zonisamidu u chorych wiąże się z wyższymi kosztami terapii oraz mniejszą skutecznością w zapobieganiu ogniskowych napadów padaczkowych w porównaniu do lamotryginy. Działania niepożądane wystąpiły u 33% badanych przyjmujących lamotryginę, 44% przyjmujących lewetiracetam oraz u 45% osób leczonych zonisamidem.

W grupie osób z padaczką uogólnioną oraz niesklasyfikowaną losowo przydzielono 260 osób do grupy leczonych walproinianem, a pozostałe 260 osób przyjmowało lewetiracetam. Chorzy z padaczką uogólnioną stanowili grupę 397 osób, a z padaczką niesklasyfikowaną 123 osoby. Wykazano, że walproinian jest lepszym lekiem pod względem skuteczności w zapobieganiu napadów pa-

daczkowych uogólnionych i niesklasyfikowanych, a koszty terapii tym lekiem są mniejsze. Działania niepożądane wystąpiły u 37,4% uczestników przyjmujących walproinian oraz u 41,5% otrzymujących lewetiracetam [8].

Zastosowanie lewetiracetamu w przerywaniu stanu padaczkowego

Według definicji stan padaczkowy jest to nieprzerwany, utrzymujący się minimum 30 minut napad padaczkowy lub powtarzające się epizody napadu, pomiędzy którymi osoba nie odzyskuje w pełni świadomości. Lekiem pierwszego rzutu stosowanym w przerywaniu napadu padaczkowego są benzodiazepiny stosowane dożylnie (iv). Wykazano, że 80% chorych reaguje na leczenie pierwszego rzutu, jeżeli otrzyma lek w ciągu 30 minut od momentu wystąpienia drgawek. Śmiertelność spowodowana stanem padaczkowym wynosi około 26% [5]. Dlatego tak ważne jest stosowanie odpowiedniego leczenia oraz wprowadzania nowych form terapii i leków u pacjentów opornych na leczenie pierwszego rzutu.

Wykazano, że lewetiracetam może być stosowany w leczeniu stanu padaczkowego u chorych.

W metaanalizie przeprowadzonej przez Yasiry et al. oceniono skuteczność stosowania różnych leków przeciwpadaczkowych w leczeniu stanu padaczkowego u osób nie reagujących na leczenie pierwszego rzutu czyli benzodiazepinami. Wykazano, że stosowanie fenobarbitalu, walproinianu oraz lewetiracetamu może stanowić skuteczną formę terapii przerywania napadu padaczkowego. Terapia pierwszego rzutu lewetiracetamem była skuteczna u 68,5% chorych [9].

Natomiast w badaniu EclIPSE przeprowadzonym przez Appleton et al. na 286 uczestnikach oceniono skuteczność stosowania lewetiracetamu w dawce 40 mg/kg mc. po iv. oraz fenytoiny w dawce 20 mg/kg mc. iv. w przerywaniu napadu padaczkowego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 miesięcy do 17 lat 11 miesięcy, którzy nie reagowali na leczenie pierwszego rzutu. Wykazano, że stosowanie lewetiracetamu nie przynosi większych korzyści pod względem liczby przerwanych napadów padaczkowych oraz czasu jaki upłynął od przyjęcia leku do czasu zakończenia napadu drgawkowego a także liczby występujących działań niepożądanych w porównaniu do zastosowania fenytoiny [10].

Istnieje konieczność przeprowadzenia większej liczby badań klinicznych na większych grupach, w celu zatwierdzenia lewetiracetamu jako skutecznej formy terapii pierwszego rzutu w przerywaniu napadów padaczkowych u chorych.

Zastosowanie lewetiracetamu w leczeniu drgawek noworodkowych

Drgawki noworodkowe występują z częstością od 1 do 3 na 1000 żywych urodzeń. Najczęściej są spowodowane krwotokiem dokomorowym (IVH) lub encefalopatią hipoksyjną (HIE) [11]. W celu przerwania napadu drgawek noworodkowych często podaje się pacjentom fenobarbital i fenytoinę. Z praktyki klinicznej wynika, że stosowanie fenobarbitalu i fenytoiny w leczeniu tej choroby

u noworodków jest mało skuteczne [12]. FDA zatwierdziła lewetiracetam w terapii uzupełniającej w leczeniu ogniskowych napadów drgawkowych u niemowląt powyżej 1. miesiąca życia. Dany lek jest często stosowany poza wskazaniami w pierwszej linii terapii leczenia danego schorzenia [13].

W badaniu klinicznym przeprowadzonym przez Gowda et al. porównano skuteczność lewetiracetamu z fenobarbitem w leczeniu drgawek noworodkowych. Jeśli po wyrównaniu zaburzeń m.in. hipoglikemii czy hipokalcemii napad drgawek nie ustąpił, uczestnicy badania byli losowo przydzielani do grup otrzymujących lewetiracetam w dawce 20 mg/kg mc. lub fenobarbitalu w takiej samej dawce. Gdy napady utrzymywały się, powtarzano dawkę tego samego leku. Wykazano, że napady drgawkowe ustąpiły u 86% noworodków leczonych lewetiracetamem oraz u 62% leczonych fenobarbitem. Dodatkowo w grupie leczonej fenobarbitem występowały działania niepożądane pod postacią hipotensji i bradykardii, podczas gdy u grupy leczonej lewetiracetamem działania niepożądane nie wystąpiły. Zaobserwowano, że noworodki urodzone o czasie oraz z masą urodzeniową ciała między 2,5-2,7 kg najlepiej odpowiadały na terapię lewetiracetamem [14].

Sharpe et al. w przeprowadzonym badaniu klinicznym wykazała również, że terapia lewetiracetamem wiąże się z mniejszą częstością występowania działań niepożądanych niż terapia fenobarbitem. Dodatkowo dowiedziono, że zwiększenie dawki lewetiracetamu z 40 do 60 mg/kg mc. powoduje wzrost jego skuteczności w leczeniu danej choroby [12]. Inne badanie wskazuje, że bezpieczna dla tej grupy chorych dawka lewetiracetamu wynosi do 100 mg/kg mc. [15].

Dodatkowo badania kliniczne przeprowadzone na zwierzętach potwierdzają mniejszą neurotoksyczność lewetiracetamu niż fenobarbitalu. W badaniu przeprowadzonym przez Kaushal et al. oceniano wpływ leków przeciwpadaczkowych, w tym lewetiracetamu, na apoptozę neuronów w obrębie istoty białej u gryzoni. Udowodniono, że stosowanie fenobarbitalu i fenytoiny doprowadza do znacznego wzrostu apoptozy neuronów, podczas gdy stosowanie lewetiracetamu jej nie zwiększa [11].

Liczne badania kliniczne dowodzą wyższej skuteczności lewetiracetamu w porównaniu z fenobarbitem w leczeniu napadu drgawkowego u noworodków. Istnieje potrzeba przeprowadzenia dalszych badań w celu zatwierdzenia przez FDA lewetiracetamu w leczeniu danego schorzenia jako leku stosowanego w pierwszej linii terapii.

Zastosowanie lewetiracetamu w leczeniu padaczki u kobiet w ciąży

Europejski Rejestr Ciąg (EURAP) podaje, że częstotliwość napadów padaczkowych podczas ciąży pozostaje niezmieniona u 63,6% pacjentek, wzrasta u 17,3% oraz spada u 15,9% ciężarnych [16]. Konwencjonalne leki przeciwpadaczkowe wykazują działanie teratogenne u płodu. Zwiększają one ryzyko wystąpienia poważnych wad wrodzonych z 1-2% do 4-9% [17].

Badanie kliniczne przeprowadzone przez Tabrizi et al. dowiodło, że lewetiracetam powinien być stosowany jako zamiennik dla walproinianu szczególnie u kobiet w wieku rozrodczym i planujących zajście w ciążę [18]. Kilka międzynarodowych rejestrów tj. EURAP, NAAPR czy *UK and Ireland Pregnancy Register* wykazało, że stosowanie lewetiracetamu wiąże się z niższym ryzykiem wystąpienia poważnych wad wrodzonych u płodu. W badaniach retrospektywnych przeprowadzonych przez Marini et al. oraz Sharma et al. wykazano zmniejszenie częstości napadów padaczkowych u kobiet w ciąży leczonych w monoterapii lewetiracetamem [16, 17]. Polskie Towarzystwo Ginekologiczne (PTG) zaleca stosowanie lewetiracetamu u kobiet ciężarnych chorujących na padaczkę. Ze względu na zmiany w farmakokinetyce stężenie danego leku w surowicy może ulec zmniejszeniu o 30-50%, co może przyczynić się do nasilenia objawów. Przez co PTG zaleca monitorowanie stężenia danego leku w krwi zarówno przed ciążą, jak i przynajmniej raz w każdym trymestrze [3].

Zastosowanie lewetiracetamu w leczeniu migreny

Około 1 mld ludzi na świecie cierpi na migrenowe bóle głowy. Skuteczność stosowania leków przeciwpadaczkowych, w tym lewetiracetamu, w leczeniu migrenowego bólu głowy wynika z podobnej patofizjologii padaczki i migreny. W obu tych chorobach dochodzi do nadpobudliwości neuronów w korze mózgowej. FDA zatwierdziła jedynie kwas walproinowy oraz topiramát w zapobieganiu napadu migrenowego bólu głowy. Jednak ze względu na działania niepożądane kwas walproinowy jest obecnie rzadko stosowany w leczeniu danej jednostki chorobowej [2].

W metaanalizie przeprowadzonej przez Po-Hua et al. oceniono wpływ lewetiracetamu na przebieg migreny. Wykazano, że dany lek powoduje znaczące zmniejszenie częstotliwości i nasilenia bólu głowy w porównaniu z placebo. Podobne efekty wywołuje on zarówno w populacji pediatrycznej, jak i u osób dorosłych. Po terapii lewetiracetamem u części pacjentów napady migrenowego bólu głowy nie wystąpiły ponownie [2].

W badaniu klinicznym przeprowadzonym przez Montazerlofelahei et al. oceniono bezpieczeństwo oraz skuteczność stosowania lewetiracetamu w zapobieganiu wystąpienia migrenowych bólów głowy u dzieci. W przeprowadzonym badaniu przydzielono w sposób losowy 31 osób do grupy otrzymującej lewetiracetam oraz 31 osób do grupy placebo. Do badania zakwalifikowano chorych w wieku od 4 do 17 lat, u których występują miesięcznie minimum cztery epizody migrenowego bólu głowy lub ból występujący podczas epizodu jest bardzo silny i uniemożliwia codzienne funkcjonowanie. Wykazano, że lewetiracetam jest skutecznym lekiem mogącym być stosowanym w profilaktyce migrenowych bólów głowy poprzez spadek częstości i intensywności napadów. Działania niepożądane pod postacią drażliwości, senności w ciągu dnia oraz łagodnych tików występowały rzadko [19].

Również Verma et al. w przeprowadzonym badaniu klinicznym na 65 osobach dorosłych wykazał, że stosowanie lewetiracetamu zmniejsza częstość oraz nasilenie epizodów migrenowych bólów głowy u dorosłych. Pacjenci zgłaszali też konieczność przyjmowania mniejszej

ilości leków w porównaniu do grupy placebo potrzebnych do kontroli objawów migrenowego bólu głowy [20].

Wyniki danego badania dają nadzieję na skuteczną terapię migrenowego bólu głowy lekiem niepowodującym uciążliwych działań niepożądanych.

Zastosowanie lewetiracetamu w leczeniu bólu neuropatycznego

Przewlekły ból neuropatyczny jest najczęściej spowodowany neuropatią cukrzycową oraz bólem pooperacyjnym. Częstość jego występowania szacuje się na około 10% chorych. Wykazano, że pacjenci odczuwający przewlekły ból neuropatyczny mają obniżoną jakość życia, częściej wymagają konsultacji lekarskich oraz hospitalizacji, co wpływa na większe koszty opieki zdrowotnej. Wykazano, że dostępne obecnie metody leczenia pomagają w zmniejszeniu odczucia bólu neuropatycznego u około 30% chorych z neuropatią cukrzycową [21].

W badaniu klinicznym przeprowadzonym przez Ling et al. wykazano, że lewetiracetam nie powinien być stosowany w leczeniu bólu neuropatycznego z powodu jego niskiej skuteczności w tym zakresie [22].

Również w metaanalizie Crawford-Faucher et al. przeprowadzonej na podstawie sześciu badań klinicznych zrealizowanych na 344 osobach wykazano, że terapia lewetiracetamem nie przynosi korzyści u chorych z bólem neuropatycznym. Dodatkowo u 67% badanych zauważono wystąpienie działań niepożądanych pod postacią: zmęczenia, bólu głowy, zawrotów głowy, nudności oraz zaparc [21].

Zastosowanie lewetiracetamu w leczeniu epizodu maniakalnego

W leczeniu epizodu maniakalnego stosuje się głównie stabilizatory nastroju, do których możemy zaliczyć: lit, lamotryginę, karbamazepinę, walproinian sodu oraz leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji, do których należą: olanzapina, aripiprazol, rysperydion oraz kwetiapina. Główną przyczyną rezygnacji pacjentów z zastosowanego leczenia wyżej wymienionymi lekami są niepożądane działania uboczne występujące podczas ich stosowania [23].

Badanie kliniczne przeprowadzone przez Keshavarzi et al. oceniało wpływ lewetiracetamu na przebieg afektywnej choroby dwubiegunowej u pacjentów z epizodem maniakalnym. Badani zostali podzieleni na dwie grupy. Grupa pierwsza otrzymywała lewetiracetam jako dodatek do terapii litem w dawce od 250 do 1500 mg, grupa druga leczona była samym litem. Chorzy uzupełniali kwestionariusze samooceny oraz oceniające sen na początku i 12. dnia trwania badania. Dodatkowo oceniano nasilenie epizodu maniakalnego na podstawie skali *Young Rating Scale for Mania* (YMRS) na początku, w 12. i 24. dniu badania. Dowiedziono, że stosowanie lewetiracetamu z litem zmniejsza nasilenie przebiegu epizodu maniakalnego oraz poprawia jakość snu pacjentów [23].

W badaniu klinicznym przeprowadzonym przez Zarezadeh et al. oceniono bezpieczeństwo, skuteczność

oraz tolerancję stosowania lewetiracetamu oraz kwetiapiny u chorych w ostrej fazie maniakalnej. Do badania zakwalifikowano 44 osoby z wynikiem YMRS \geq 20 punktów. Badani w sposób losowy zostali przydzieleni do grupy otrzymującej lewetiracetam i kwetiapinę lub do grupy placebo przyjmującej jedynie kwetiapinę przez 6 tygodni. Wykazano, że stosowanie dodatkowo lewetiracetamu łagodzi przebieg epizodu maniakalnego u chorych w większym stopniu niż w grupie placebo. Liczba działań niepożądanych była podobna w obu grupach. Lewetiracetam jest bezpieczny, skuteczny oraz dobrze tolerowany u chorych z epizodem maniakalnym [24].

Istnieje konieczność przeprowadzenia dalszych badań na większych grupach osób celem zatwierdzenia lewetiracetamu w leczeniu epizodu maniakalnego w chorobie afektywnej dwubiegunowej.

Zastosowanie lewetiracetamu w leczeniu choroby Alzheimera

Napady padaczkowe u osób z chorobą Alzheimera powyżej 80 lat występują trzy razy częściej niż u osób bez demencji – ryzyko wystąpienia napadu padaczkowego wynosi u nich od 10 do 20%. U chorych obserwuje się nadpobudliwość neuronów w obrębie hipokampa i przyśrodkowej części płata skroniowego [25].

W badaniu klinicznym o nazwie LEV-AD przeprowadzonym przez Vossel et al. oceniano wpływ małej dawki lewetiracetamu podawanej przez 4 tygodnie na funkcje poznawcze u osób z chorobą Alzheimera (AD). Wykazano, że stosowanie małej dawki leku poprawia pamięć przestrzenną i wykonawczą u pacjentów [26].

Badanie przeprowadzone przez Shi et al. polegało na podawaniu przez 30 dni myszom z nadekspresją genu prekursoru amyloidu β oraz preseniliny 1 leków przeciwpadaczkowych, w tym lewetiracetamu w dawce 50 mg/kg mc. Dowiedziono, że lewetiracetam hamuje wytwarzanie amyloidu β oraz zwiększa jego degradację w procesie autofagii [27].

Powyższe wyniki wskazują na konieczność przeprowadzenia dodatkowych badań klinicznych w celu lepszego poznania wpływu lewetiracetamu na spowolnienie przebiegu choroby Alzheimera.

Podsumowanie

FDA zatwierdziła lewetiracetam do leczenia adjuwantowego ogniskowych, mioklonicznych oraz toniczno-klonicznych napadów padaczkowych. Jest on także skuteczny w niezarejestrowanych wskazaniach – terapii migreny, epizodu manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Pojedyncze badania wskazują na jego pozytywny wpływ na przebieg choroby Alzheimera. Działania niepożądane występujące podczas leczenia tym lekiem występują rzadko i są łagodne. Możemy zaliczyć do nich m.in. senność, zawroty głowy, drażliwość, lęk czy zapalenia nosogardła. Istnieje potrzeba dalszych badań nad wykorzystaniem lewetiracetamu, co pomoże rozszerzyć jego stosowanie w praktyce lekarskiej.

Piśmiennictwo

1. Food and Drug Administration, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021035s099,021505s0381bl.pdf, dostęp: 25.11.2022
2. Yen PH, Kuan YC, Tam KW et al. Efficacy of levetiracetam for migraine prophylaxis: A systematic review and meta-analysis. *J Formos Med Assoc*, 2021 Jan; 120 (1 Pt 3): 755-764. doi: 10.1016/j.jfma.2020.08.020. Epub 2020 Aug 27
3. Jędrzejczak J, Bomba-Opoń D., Jakiel G. et al. Managing epilepsy in women of childbearing age – Polish Society of Epileptology and Polish Gynecological Society Guidelines. *Ginekol. Pol*, 2017; 88 (5): 278–284. (DOI: 10.5603/GP.a2017.0053)
4. Manreza MLG, Tatiane Amaral Pan TA, Carbone EQ et al. Efficacy and safety of levetiracetam as adjunctive therapy for refractory focal epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr*, 2021 Apr; 79 (4): 290-298. doi: 10.1590/0004-282X-ANP-2020-0082
5. Frontera JA. Stany zagrożenia życia w neurologii klinicznej. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2011
6. Chen D, Bian H, Zhang L. A meta-analysis of levetiracetam for randomized placebo-controlled trials in patients with refractory epilepsy. 2019: 15 Pages 905–917 <https://doi.org/10.2147/NDT.S188111>
7. Kharel S, Ojha R, Khanal S et al. Levetiracetam versus Oxcarbazepine as monotherapy in newly diagnosed focal epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav*, 2022 Nov; 12 (11): e2779. doi: 10.1002/brb3.2779. Epub 2022 Oct 2
8. Marson AG, Burnside G, Appleton R et al. Lamotrigine versus levetiracetam or zonisamide for focal epilepsy and valproate versus levetiracetam for generalised and unclassified epilepsy: two SANAD II non-inferiority RCTs. *Health Technol Assess*, 2021 Dec; 25 (75): 1-134. doi: 10.3310/hta25750
9. Yasiry Z, Shorvon SD. The relative effectiveness of five antiepileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: a meta-analysis of published studies. *Seizure*, 2014 Mar; 23 (3): 167-doi: 10.1016/j.seizure.2013.12.0Epub 2013 Dec 25
10. Appleton RE, Rainford NE, Gamble C et al. Levetiracetam as an alternative to phenytoin for second-line emergency treatment of children with convulsive status epilepticus: the ECLIPSE RCT. *Health Technol Assess*, 2020 Nov; 24 (58): 1-doi: 10.3310/hta24580
11. Kaushal S, Tamer Z, Opoku F et al. Anticonvulsant drug-induced cell death in the developing white matter of the rodent brain, 2016 May; 57 (5): 727-doi: 10.1111/epi.133Epub 2016 Mar 25
12. Sharpe C, Reiner GE, Davis SL et al. Levetiracetam Versus Phenobarbital for Neonatal Seizures: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*, 2020 Jun; 145 (6): e201931doi: 10.1542/peds.2019-31Epub 2020 May 8
13. Swami M, Kaushik JS et al. Levetiracetam in Neonatal seizures. *Indian Pediatr*, 2019 Aug 15; 56 (8): 639-640
14. Gowda VK, Romana A, Shivanna NH et al. Levetiracetam versus Phenobarbitone in Neonatal Seizures - A Randomized Controlled Trial. *Indian Pediatr*, 2019 Aug 15; 56 (8): 643-646
15. Hnaini M, Darwich M, Koleilat N et al. High-Dose Levetiracetam for Neonatal Seizures: A Retrospective Review. *Seizure*, 2020 Nov; 82: 7-doi: 10.1016/j.seizure.2020.08.0Epub 2020 Sep 8
16. Mari L, Placidi F, Romigi A et al. Levetiracetam, lamotrigine and carbamazepine: which monotherapy during pregnancy? *Neurol Sci*, 2022 Mar; 43 (3): 1993-20doi: 10.1007/s10072-021-05542-2. Epub 2021 Sep 1
17. Sharma SR, Sharma N, Hussain M et al. Levetiracetam Use During Pregnancy in Women With Active Epilepsy: A Hospital-Based, Retrospective Study from a Tertiary Care Hospital in North Eastern INDIA. *Neurol India*, 2021 May-Jun; 69(3): 692-6doi: 10.4103/0028-3886.319234
18. Tabrizi N, Zarvani A, Rezaei et al. Levetiracetam in genetic generalized epilepsy: A prospective unblinded active-controlled trial. *Epilepsy Res*, 2019 Nov; 157: 1062doi: 10.1016/j.eplepsyres.2019.1062Epub 2019 Oct 3
19. Montazerlotfelahi H, Amanat M, Tavasoli AR et al. Levetiracetam for prophylactic treatment of pediatric migraine: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Cephalalgia*, 2019 Oct; 39 (12): 1509-15doi: 10.1177/03331024198518Epub 2019 Jun 1
20. Verma A, Srivastava D, Kumar A, Singh V. Levetiracetam in migraine prophylaxis: a randomized placebo-controlled study in a rural medical institute in northern India. *Clin Neuropharmacol*, 2013 Nov-Dec; 36 (6): 193-7. doi: 10.1097/WNF.0000000000000005
21. Crawford-Faucher A, Huijon RM. The Role of Levetiracetam in Treating Chronic Neuropathic Pain Symptoms. *Am Fam Physician*, 2015 Jul 1; 92 (1): 23-4
22. Ling HQ, Chen ZH, He L et al. Comparative Efficacy and Safety of 11 Drugs as Therapies for Adults With Neuropathic Pain After Spinal Cord Injury: A Bayesian Network Analysis Based on 20 Randomized Controlled Trials. *Front Neurol*, 2022 Mar 21; 13: 8185doi: 10.3389/fneur.2022.8185eCollection 2022
23. Keshavarzi A, Sharifi A, Jahangard L et al. Levetiracetam as an Adjunctive Treatment for Mania: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Neuropsychobiology*, 2022; 81 (3): 192-2doi: 10.1159/0005204Epub 2022 Jan 3
24. Zarezadeh F, Arbabi M, Shamabadi A et al. Levetiracetam adjunct to quetiapine for the acute manic phase of bipolar disorder: a randomized, double-blind and placebo-controlled clinical trial of efficacy, safety and tolerability. *Int Clin Psychopharmacol*, 2022 Mar 1; 37 (2): 46-doi: 10.1097/YIC.0000000000000383
25. Sen A, Akinola M, Tai XY et al. An Investigation of Levetiracetam in Alzheimer's Disease (ILiAD): a double-blind, placebo-controlled, randomised crossover proof of concept study. *Trials*, 2021 Jul 31; 22(1): 5doi: 10.1186/s13063-021-05404-4
26. Vossel K, Ranasinghe KG, Beagle AJ et al. Effect of Levetiracetam on Cognition in Patients With Alzheimer Disease With and Without Epileptiform Activity: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*, 2021 Nov 1; 78 (11): 1345-13doi: 10.1001/jamaneurol.2021.3310
27. Shi JQ, Wang BR, Tian YY et al. Antiepileptics topiramate and levetiracetam alleviate behavioral deficits and reduce neuropathology in APPswe/PS1dE9 transgenic mice. *CNS Neurosci Ther*, 2013 Nov; 19 (11): 871-doi: 10.1111/cns.121Epub 2013 Jul 27