

LEVETIRACETAM, KLINICKÉ ZKUŠENOSTI

MUDr. Jana Zárubová, MUDr. Jiří Dolanský

Centrum pro epileptologii a epileptochirurgii IPVZ a FTN, Praha-Krč

Autoři podávají přehled klinických zkušeností s přídatnou léčbou farmakorezistentní epilepsie levetiracetamem u souboru 65 pacientů. Levétiracetam dlouhodobě užívalo 54 pacientů souboru, minimálně tři měsíce, maximálně 15 měsíců. V souboru bylo 63 % respondérů, tj. pacientů, u kterých došlo k redukci frekvence záchvatů o 50 % a více, 20 % pacientů celého souboru bylo po nasazení levetiracetamu bez záchvatů. U 11 pacientů (16,9 %) byl levetiracetam pro nedostatečnou účinnost a/nebo vedlejší účinky vysazen.

Klíčová slova: levetiracetam, epilepsie, antiepileptika.

Úvod

Přes veškerý pokrok ve farmakoterapii epileptických onemocnění zůstává stále příliš mnoho pacientů s epilepsií nekompenzovaných nebo se u nich objevují jak akutní, tak chronické vedlejší účinky antiepileptické léčby. Pouze pro některé z nich může být řešením neurochirurgická nebo stimulační léčba.

Jsou proto hledána a objevována další a další nová antiepileptika, od kterých je očekávána lepší účinnost a pokud možno žádné nebo minimální, život neohrožující vedlejší účinky.

Poslední antiepileptikum, které bylo uvedeno u nás na trh, je levetiracetam.

Levetiracetam je S-enantiomer pyrrolidinového derivátu s chemickým názvem alfa-ethyl-oxo-1-pyrrolidine aceta- mid (2).

Prokázal výrazný účinek proti záchvatům u experimentálních modelů epilepsii:

1. kindlingu pentylenetetrazolem i korneálními elektrošoky u myši
2. kindlingu amygdaly u laboratorních potkanů
3. systémového podání pilokarpinu a kainátu u potkanů.

Všechny tyto modely simulují fokální a sekundárně generalizované záchvaty u lidí.

Jeho účinnost byla také hodnocena u modelů generalizované epilepsie a byla prokázána u audiogenních záchvatů geneticky disponovaných myši a potkanů, u modelu genetické epilepsie s absencemi u potkanů. Na rozdíl od jiných antikonvulziv nebyl účinný u modelů akutních záchvatů.

Mechanismus účinku levetiracetamu zatím není znám. Ví se, že nepůsobí na tradičních a dosud známých receptorech inhibičních a excitačních neurotransmiterů, ani na iontových kanálech jako ostatní antikonvulziva. Bylo prokázáno, pomocí radionuklidem značeného levetiracetamu, že se váže na specifické vazebné místo v CNS. V provedených elektrofyziologických studiích levetiracetam neovlivňoval normální neuronální činnost, ale výrazně potlačoval epileptiformní aktivitu in vitro i in vivo. Zdá se, že účinku je selektivně proti abnormální neuronální činnosti.

Levetiracetam má nezvykle široké terapeutické okno, v experimentu nebyl prokázán negativní vliv na kognici.

Levetiracetam má velmi příznivý farmakokinetický profil: dobře a rychle se vstřebává po perorálním podání.

Má téměř 100 % biologickou dostupnost, lineární farmakokinetiku. Málo se váže na plazmatické bílkoviny (méně než 10 %). Jen malá část se metabolizuje játry, jinak se metabolizuje i v jiných tkáních (převážně hydrolyzou acetamidové skupiny, která vede k vytvoření neaktivního metabolitu). Nedochází k ovlivnění izoenzymů cytochromu P450.

Nebyly prokázány žádné interakce s jinými antikonvulzivy ani jinými léky. Může být podáván 2× denně. Eliminuje se převážně ledvinami (66 % nezměněného levetiracetamu a neaktivních metabolitů) (2).

V klinických studiích fáze III byly provedeny čtyři dvojité slepé, placebem kontrolované studie, do kterých bylo zařazeno 1023 pacientů s nekompenzovanou farmakorezistentní fokální epilepsií. Účinnější než placebo byly všechny použité dávky 1000, 2000, 3000 mg/d, podávané rozděleně ve dvou denních dávkách, přičemž vyšší dávky byly účinnější. Mezi pacienty, kteří dostávali 1000 mg levetiracetamu denně, bylo 23–33 % respondérů (frekvence jejich záchvatů se snížila o více než 50 %). Mezi pacienty, kteří užívali 3000 mg levetiracetamu denně, bylo 32–42 % respondérů. Přitom ve skupině pacientů užívajících cílovou dávku 3000 mg levetiracetamu denně bylo 8 % pacientů, kteří byli po zahájení léčby levetiracetamem bez záchvatů. Na monoterapii se podařilo převést 5 % pacientů.

Z vedlejších účinků byly v těchto studiích nejčastěji zaznamenány bolesti hlavy (25 %), somnolence (23 %), pocit slabosti (23 %) a závrať (19 %). V důsledku výskytu vedlejších účinků 16 % pacientů léčbu levetiracetamem ukončilo (3).

Pokračovaly otevřené studie, dlouhodobé sledování, které prokázalo, že při podávání levetiracetamu nedochází k rozvoji tolerance. Podle zkušeností získaných v průběhu klinických studií je účinnost tohoto antiepileptika patrná již v prvních 2–3 týdnech léčby.

Postupně byl levetiracetam registrován v různých zemích světa, narůstal a dále narůstá počet pacientů, kteří ho užívají, množí se množství informací.

Publikované klinické zkušenosti

Například Cereghino a spol. publikovali v *Neurology* 55, z července 2000 soubor 268 pacientů s farmakorezistentní fokální epilepsií (minimálně 12 záchvatů za rok), kteří byli sledováni 9,5 měsíce, a dostávali jako přídatnou léčbu levetiracetam v dávce 1000 nebo 3000 mg/den. Ve skupině 1000 mg bylo 33 % respondérů,

ve skupině 3 000 mg 39,8 % respondérů. Bez záchvatů bylo 5,5 % pacientů (1).

Krakow publikoval v *Neurology* 56, z července 2001, 1 325 pacientů, kterým byl podáván jako přídatná léčba levetiracetam. V tomto souboru bylo 39 % respondérů, 13 % bez záchvatů šest měsíců (4).

Shorvon publikoval v *Epilepsia* 41 (9) z roku 2000 soubor 324 pacientů, kteří dostávali jako přídatnou léčbu levetiracetam 1 000 mg/d (22,8 %) respondérů, nebo 2 000 mg/d (31,6 % respondérů). (5)

Leppik a spol. prezentoval v posteru na 5. evropském epileptologickém kongresu v Madridu v říjnu 2002 předběžné výsledky IV. fáze otevřené klinické studie K. E. E. P. E. R., která hodnotí úspěšnost přídatné léčby levetiracetamem. Ze 441 pacientů 67 % vykazovalo redukci záchvatů $\geq 50\%$.

Vlastní klinické zkušenosti

V našem Centru pro epileptologii a epileptochirurgii jsme začali levetiracetam podávat pacientům s farmakorezistentní epilepsií jako přídatnou léčbu od října 2001.

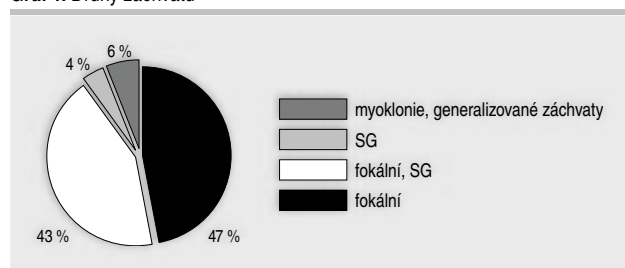
Hodnocený soubor tvoří 65 pacientů, 33 žen a 32 mužů. Věkový průměr 38 let, nejmladší pacient má 16, nejstarší 69 let. Vesměs se jednalo o pacienty, kteří byli léčeni pro epilepsii řadu let, v průměru 20,5 roku, a vyzkoušeli řadu antikonvulziv, v průměru pět.

U jedenácti pacientů byla léčba levetiracetamem ukončena pro nežádoucí účinky a/nebo nedostatečnou účinnost.

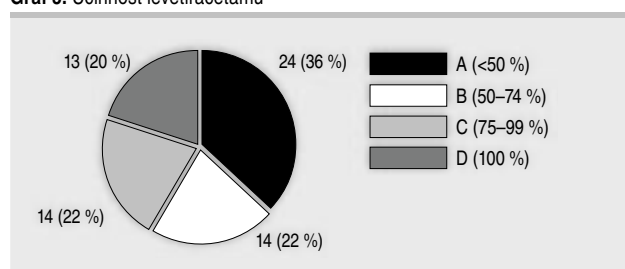
Padesátčtyři pacientů (83 %) užívá levetiracetam déle než tři měsíce (minimálně 3 a maximálně 15 měsíců). Jedna pacientka, která participovala na studii III v předchozích letech, užívá levetiracetam pět let.

Z těchto 54 pacientů mělo 23 pacientů záchvaty fokální a sekundárně generalizované (43 %), 26 pacientů mělo pouze fokální záchvaty (47 %), 2 pacienti (4 %) měli pouze sekundárně generalizované záchvaty (SG) a 3 pacienti (6 %) měli myoklonie a/nebo generalizované záchvaty (graf 1).

Graf 1. Druhy záchvatů



Graf 3. Účinnost levetiracetamu



Z hlediska druhu epilepsie mělo z 54 pacientů užívajících levetiracetam déle než tři měsíce 29 pacientů (53 %) epilepsii fokální lezionální, tj. byla přítomna strukturální leze na MR, 23 pacientů (43 %) epilepsii fokální nonlezionální, bez prokazatelné strukturální leze na MR, a 2 pacienti (4 %) epilepsii generalizovanou (4 %) (graf 2).

Účinnost jsme hodnotili podle snížení frekvence záchvatů ve srovnání s frekvencí záchvatů za poslední tři měsíce před nasazením levetiracetamu. Méně než 50 % snížení frekvence záchvatů jsme zaznamenali u 13 pacientů (20 % z celého souboru 65 pacientů), zatímco 50 % a vyšší snížení frekvence záchvatů bylo patrné u 41 pacientů (63 % z celého souboru), tzv. respondéři.

Při rozdělení pacientů dle účinnosti na čtyři skupiny: A = redukce frekvence záchvatů méně než 50 %, B = 50–74 %, C = 75–99 % a D = 100 %, jsme získali následující data (graf 3).

Bez záchvatů je zatím 20 % pacientů z celého souboru. dva pacienti bez záchvatů užívají Kepru méně než půl roku, šest pacientů déle než půl roku a pět pacientů déle než rok.

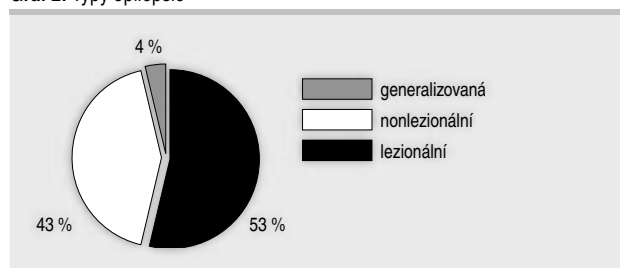
Použitá dávka levetiracetamu se pohybovala mezi 500 a 3 000 mg/d, rozděleně ve dvou dávkách. Průměrná podávaná dávka byla 1 250 mg/d.

Z vedlejších účinků se ve skupině 54 pacientů, kteří užívají levetiracetam déle než tři měsíce, a které nevedly k jeho vysazení, vyskytly u pěti pacientů v úvodu léčby ospalost, únava (7,7 % z celého souboru); u čtyř pacientů poruchy chování, depresivní nálada (6,2 %); u dvou pacientů přechodné dyspeptické potíže (3 %) a u jednoho pacienta přechodný pruritus a exantém (1,5 %). Všechny tyto vedlejší účinky byly mírné a přechodné. Žádné vedlejší účinky nemělo po zahájení léčby 42 pacientů (64,6 % z celého souboru).

Poněkud častěji se vedlejší účinky, zejména v oblasti emocí a chování, vyskytovaly u mentálně handicapovaných pacientů.

U některých pacientů se po přidání levetiracetamu naopak objevily pozitivní vedlejší účinky ve smyslu interiktál-

Graf 2. Typy epilepsie



Graf 4. Vedlejší účinky vedoucí k vysazení levetiracetamu



ního zlepšení. Pacienti nebo jejich rodina referovala o zlepšení paměti a zlepšení komunikace. Tyto údaje nebyly objektivizovány žádným dotazníkem kvality života ani jiným způsobem. U některých pacientů dovolilo přidání levetiracetamu snížit, nebo dokonce vysadit, dříve podávaná antikonvulziva, a tak vyřešit problém například hepatopatie, třesu, kognitivních problémů.

Naše klinická zkušenost nás vedla k zahajování léčby dávkou 2×250 mg, u některých pacientů došlo již na této dávce k vymizení záchvatů a potom jsme ji dále nezvyšovali. Pokud záchvaty nevymizely, titrovali jsme dle závažnosti situace a tolerování levetiracetamu rychlostí zvyšování o dalších 2×250 mg za 1–2 týdny na konečnou dávku 3000 mg/d.

U jedenácti pacientů (16,9 % souboru) byl levetiracetam pro nedostatečnou účinnost a/nebo vedlejší účinky vysazen. Jednalo se o šest mužů a pět žen. Nejčastějšími vedlejšími účinky vedoucími k vysazení levetiracetamu byly – změna chování, střídání nálad, depresivní porucha, zhoršení již dříve přítomné psychiatrické symptomatologie – šest pacientů (9,2 % z celého souboru). Ostatní vedlejší účinky vedoucí k ukončení léčby se vyskytovaly ojediněle (graf 4).

U dvou pacientů se objevily kožní potíže. Jeden pacient měl po zahájení léčby levetiracetamem okrskovitě, svědivě, červené kožní léze, které po vysazení levetiracetamu vymizely. U jedné pacientky došlo ke zhoršení folikulitidy.

U jednoho pacienta s těžkou myoklonickou epilepsií došlo ke zvýšení frekvence záchvatů.

Z hlediska druhu epilepsie měli pacienti, u kterých byl levetiracetam vysazen, tři pacienti generalizovanou epilepsií (celkem nasazen u pěti pacientů s generalizovanou epilepsií), tři fokální nonlezionální (z 25 pacientů, u kterých byl levetiracetam nasazen pro fokální nonlezionální epilepsií) a pět fokální lezionální (z 35 nasazených).

Závěr

V našem souboru je procento respondérů (63 %) a procento pacientů bez záchvatů (20 %), ve srovnání s někte-

rými zahraničními publikovanými daty z klinických randomizovaných, placebem kontrolovaných studií s fixním protokolem, vyšší. Při srovnání s otevřenými studiemi, kde je levetiracetam používán bez nutnosti dodržování fixního titrovacího schématu a cílových udržovacích dávek, jsou výsledky srovnatelné. Z našich dat byla přídatná léčba levetiracetamem jednoznačně přínosem u pacientů s fokálními epilepsiemi.

U generalizovaných epilepsií je počet pacientů příliš nízký, aby bylo možné účinnost levetiracetamu u této skupiny pacientů definitivně hodnotit.

Pro klinickou praxi můžeme doporučit:

1. Titraci: iniciálně 2×250 mg, pouze v případě, že jsou dále záchvaty, zvyšovat po 1–2 týdnech vždy o dalších 2×250 mg, až na cílovou udržovací dávku (v našem souboru 500 – 3000 mg/d). Toto schéma se liší od Souhrnu údajů o přípravku schváleného SÚKL, kde je doporučena iniciální dávka 2×500 mg.
2. Jedním z nejčastějších vedlejších účinků v úvodu léčby je útlum, ospalost, které bývají mírné, v krátké době spontánně mizí, někdy pomůže snížení dávek antiepileptik, ke kterým byl levetiracetam přidáván.
3. Ze závažnějších vedlejších účinků jsme se setkali zejména s poruchami chování a depresí, tyto se objevovaly zejména u pacientů, kteří měli v anamnéze již v minulosti problémy takového rázu. Někdy nebylo možné odlišit, zda jsou potíže jednoznačně vedlejším účinkem levetiracetamu. Častěji jsme se s nimi setkali u pacientů mentálně retardovaných. Vždy však byly plně reverzibilní, u některých pacientů i bez přerušení léčby levetiracetamem.
4. U některých pacientů, u kterých levetiracetam neovlivnil významně frekvenci záchvatů, pomohl interiktálně, zmírnil intenzitu záchvatů, pomohl vyřešit nežádoucí vedlejší účinky dříve podávaných antiepileptik, zejména hepatopatie.
5. Levetiracetam má potenciál přechodu k monoterapii.
6. Účinnost lze odhadnout už po 2–3 měsících léčby.

Literatura

1. Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B, Dreifus F, Gauer LJ, Leppik I. Levetiracetam for partial seizures. *Neurology* 2000; 55: 236–242.
2. Doležal T, Zárubová J. Levetiracetam. *Remedia* 2002; 6: 370–374.
3. French J, Edrich P, Frajer JA. A systematic review of the safety profile of levetiracetam: a new antiepileptic drug. *Epilepsy Res* 2001; 47: 77–90.

4. Krakow K, Walker M, Otoul C, Sander JW. Long-term continuation of levetiracetam in patients with refractory epilepsy. *Neurology* 2001; 56: 1772–1774.
5. Shorvon SD, Löwenthal A, Janz D, Bidlem E, Loiseau P. Multicenter Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Levetiracetam as Add-On Therapy in Patients with Refractory Partial Seizures. *Epilepsia* 2000; 41 (9): 1179–1186.