

ÚČINNOST LEVETIRACETAMU U PACIENTŮ S FARMAKOREZISTENTNÍ EPILEPSIÍ

MUDr. Robert Kuba, MUDr. Irena Novotná, doc. MUDr. Milan Brázdil, Ph.D.,
MUDr. Jitka Křížová, MUDr. Ivana Tyrliková, prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc.

Centrum pro epilepsie, I. neurologická klinika LF Masarykovy univerzity, FN u sv. Anny, Brno

Sledovali jsme účinnost a bezpečnost „nového antiepileptika“ levetiracetam (Keppra®) v přídatné terapii u pacientů s farmakorezistentní epilepsií, klinicky se projevující parciálními nebo sekundárně generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty. Účinnost levetiracetamu (LEV) jsme hodnotili zvlášť na oba typy záchvatů.

Do souboru bylo zařazeno celkem 55 pacientů s délkou podávání léku minimálně tři měsíce. Účinnost byla hodnocena v časových intervalech tři, šest a devět měsíců od zahájení léčby LEV. Průměrná dávka LEV, použitá u sledovaného souboru pacientů, byla 1 650 mg s rozmezím denní dávky 500–4 000 mg.

Více než 50% ($\geq 50\%$) redukci počtu parciálních záchvatů jsme zaznamenali u 55%, 49%, resp. 47% pacientů, tři, šest resp. devět měsíců od zahájení léčby.

Více než 50% ($\geq 50\%$) redukci počtu sekundárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů jsme zaznamenali u 60%, 55%, resp. 50% pacientů, tři, šest resp. devět měsíců od zahájení léčby.

Zcela bez záchvatů bez ohledu na typ záchvatů (plná kompenzace) bylo po třech měsících 16%, po šesti měsících 14% a po devíti měsících 12% pacientů. Nežádoucí účinky se vyskytly u 13% pacientů a u 9% pacientů byly nežádoucí účinky důvodem pro přerušení léčby.

Klíčová slova: farmakorezistentní epilepsie, parciální záchvaty, sekundárně generalizované záchvaty, terapie, levetiracetam, Keppra.

Úvod

Posledních 13 let byla na trh zavedena celá řada tzv. „nových“ antiepileptik. Některá z nich si již našla své pevné místo v dospělé i pediatričské epileptologii a jsou rutinně používána v léčbě farmakorezistentních pacientů s parciální i generalizovanou epilepsií na klinických pracovištích i v neurologických ambulancích. Jiná „nová“ antiepileptika byla z důvodu nežádoucích účinků nebo nedostatečné účinnosti z klinické praxe buď zcela vyřazena nebo jsou používána pouze ve speciálních indikacích. I přes velký pokrok v tomto oboru v posledních letech, a přes snahu lékařů i farmaceutických firem zůstává v našich ambulancích velké množství pacientů s farmakorezistentní epilepsií, u kterých nedosahujeme klinicky významné redukce epileptických záchvatů ani za cenu polyterapie. Tato skutečnost opodstatňuje snahu hledat další nové, účinné postupy v terapii epilepsie zaměřené jak na potlačování vlastních epileptických záchvatů, tak na rozvoj onemocnění (antiepileptogeneze).

Levetiracetam (Keppra®), chemicky [(S)- α -ethyl-2-oxo-1-pyrrolidin acetamid] je nejnovější „nové“ antiepileptikum, které bylo registrováno pro použití u pacientů s epilepsií v České republice v roce 2001. Leveteracetam (LEV) je při perorálním podání téměř kompletně absorbován, minimálně se váže na plazmatické bílkoviny a není metabolizován játry. Plazmatický poločas je relativně krátký (6–8 hodin), i přesto se doporučuje podávání LEV ve dvou denních dávkách (7). Mechanismus účinku LEV není do současné doby objasněn, není totožný s dosud známými mechanismy účinku „klasických“ a „nových“ antiepileptik. Jedna z experimentálních studií poukazuje na možnost existence specifického vazebného místa pro LEV v centrálním nervovém systému (6). Recentní studie poukazuje na možnost existence specifického subtypu N-typu kalciového kanálu ovlivni-

telného LEV a možnou nepřímou modulaci GABA_A receptoru pomocí LEV (5, 8).

Tři multicentrické, dvojité slepé, placebem kontrolované studie, kterých se zúčastnilo celkem 904 dospělých pacientů s farmakorezistentní parciální epilepsií, prokázaly účinnost LEV v přídatné terapii v dávkách od 1 000 do 3 000 mg denně (1, 2, 9, 10). Jedna z citovaných studií (1) prokazuje účinnost LEV u pacientů po konverzi na monoterapii po předchozí dvojkombinaci. Všechny zmíněné studie prokazují velmi dobrou snášenlivost LEV s nízkou incidencí nežádoucích účinků. Slibnou účinnost LEV u dětí nad šest let prokázaly otevřené klinické studie publikované zcela nedávno (3, 11).

Metodika

Do prospektivního klinického sledování jsme zařadili všechny pacienty, u kterých jsme na našem pracovišti nasadili LEV od října 2001 do dubna 2002.

Účinnost a snášenlivost LEV jsme hodnotili celkem u 55 pacientů (28 mužů, 27 žen; věk 19–54 let: průměr $32,5 \pm 7,8$ let) s farmakorezistentní parciální epilepsií. Délka trvání epilepsie byla 3–45 let (průměr $12,4 \pm 4,9$ let). 34 pacientů (62%) v minulosti bylo léčeno některým z jiných nových antiepileptik a 16 pacientů (29%) před klinickým sledováním prodělalo některý z chirurgických zákroků (resekční operace – pět pacientů, parciální přední kalosomie – tři pacienti a stimulace nervus vagus – osm pacientů). Pacienti, u kterých nebyla v minulosti podávána „nová“ antiepileptika, byli léčeni řadou „klasických“ antiepileptik v monoterapii a kombinované terapii. Na základě výsledků zobrazovacích metod (počítačová tomografie a magnetická rezonance) byla diagnostikována strukturální patologie mozku u 32 pacientů. Nejčastěji se jednalo o meiotemporální sklerózu (18 pacientů), mezi další nálezy patřily gliomy, kortikální dysplazie, posttrauma-

tické a postischemické změny. Bližší specifikaci nepovažujeme na tomto místě za nezbytnou. U 23 pacientů nebyla zobrazovacími vyšetřeními nalezena žádná strukturální patologie mozku (kryptogenní epilepsie). Do sledovaného souboru nebyli zahrnuti pacienti s progredujícím neurologickým onemocněním.

U všech léčených pacientů se jednalo o farmakorezistentní parciální epilepsii se záchvaty parciálními s nebo bez sekundární generalizace. Hodnotili jsme zvlášť efekt na záchvaty parciální a zvlášť na sekundárně generalizované (tonicko-klonické) záchvaty. Hodnocení bylo prováděno na základě anamnestických dat získaných od pacientů při každé kontrole. Před zahájením léčby levetiracetamem přesahoval počet parciálních záchvatů pět za jeden měsíc, počet záchvatů sekundárně generalizovaných přesahoval dva za jeden měsíc.

Efekt na parciální epileptické záchvaty byl hodnocen u 42 pacientů. U 35 z nich se jednalo o parciální záchvaty komplexní, u sedmi z nich o parciální záchvaty simplexní.

Efekt na generalizované tonicko-klonické záchvaty byl hodnocen u 21 pacientů. Z výše uvedeného vyplývá, že efekt na oba typy záchvatů (parciální i generalizované) byl hodnocen u osmi pacientů.

Hodnocení efektu léčby u všech pacientů jsme prováděli ve třech časových pásmech: tři, šest a devět měsíců od zahájení léčby LEV. Podle odpovědi na léčbu jsme pacienty zařadili do tří skupin:

- pacienti bez záchvatů
- 50–99% redukce počtu záchvatů (a+b; pacienti odpovídající na léčbu – „respondéři“)
- méně než 50% redukce záchvatů, bez změny frekvence nebo zvýšení frekvence záchvatů (zahrnuti jsou i pacienti, u kterých došlo k vysazení LEV pro nežádoucí účinky nebo pro neefektivitu – blíže viz výsledky).

Výsledky

Dávkování LEV

Průměrná dávka LEV použitá u sledovaného souboru pacientů byla 1 650 mg s rozmezím denní dávky 500–4 000 mg.

Tabulka 1. Dávkovací schéma – přídatná terapie LEV

Dávkovací schéma	Dávkování v miligramech			
	1. den	2. den	3. den	4. den
I	500	1000		
II	500	500	1000	
III	250	500	750	1000

Při nasazování léčby jsme použili jedno z dávkovacích schémat uvedených v tabulce 1, další postup zvyšování a případně snižování dávky LEV se řídil výhradně klinickým stavem pacienta (efektem na frekvenci epileptických záchvatů a snášenlivostí).

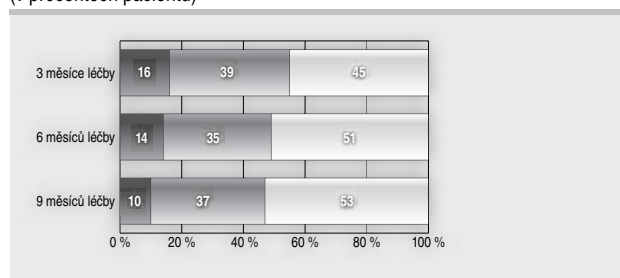
LEV jsme použili nečastěji ve dvojkombinaci (32 pacientů – 58%) a trojkombinaci (23 pacientů – 42%). Konverzi na monoterapii LEV z původní dvojkombinace jsme provedli v době trvání klinického sledování u tří pacientů a konverzi na dvojkombinaci z původní trojkombinace u jedenácti pacientů. Důvodem redukce léčby byla ve všech případech dobrá účinnost kombinované terapie a byla prováděna u pacientů s významnou redukcí počtu epileptických záchvatů. Dávky antiepileptik podávaných před přídatnou terapií LEV nebyly po dobu klinického sledování zvyšovány.

Účinnost LEV na parciální epileptické záchvaty (obrázek 1)

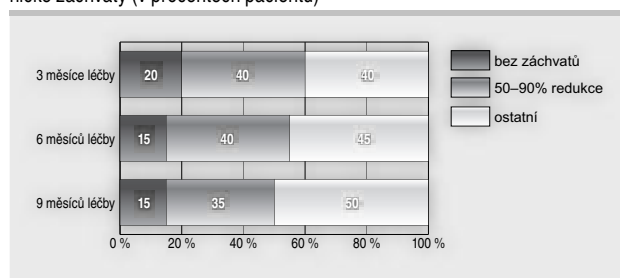
Účinnost LEV na parciální epileptické záchvaty byla hodnocena u 42 pacientů ve všech třech časových obdobích.

Zcela bez parciálních záchvatů v průběhu sledovaných období bylo 7, 6 resp. 4 pacienti (16, 14 resp. 10%) tři, šest resp. devět měsíců od zahájení léčby LEV. 50–99% redukci parciálních záchvatů jsme zaznamenali u 16, 14 resp. 15 pacientů (39, 35 resp. 37%) tři, šest resp. devět měsíců od zahájení léčby. Počet pacientů, kteří „odpovídají“ na léčbu, tedy těch, u kterých jsme zaznamenali $\geq 50\%$ redukci záchvatů (skupiny a + b) byl ve všech hod-

Obrázek 1. Efekt levetiracetamu na redukci parciálních epileptických záchvatů (v procentech pacientů)



Obrázek 2. Efekt levetiracetamu na sekundárně generalizované tonicko-klonické záchvaty (v procentech pacientů)



nocených časových pásmech relativně stabilní (23, 20, resp. 19 pacientů) – (55, 49 resp. 47 %), tři, šest resp. devět měsíců od zahájení léčby). Na léčbu neodpovídalo, tedy 50% redukce epileptických záchvatů nedosáhlo, 19, 22 resp. 23 pacientů (45, 51 resp. 53 %) tři, šest resp. devět měsíců od zahájení léčby.

Účinnost LEV na sekundárně generalizované tonicko-klonické epileptické záchvaty

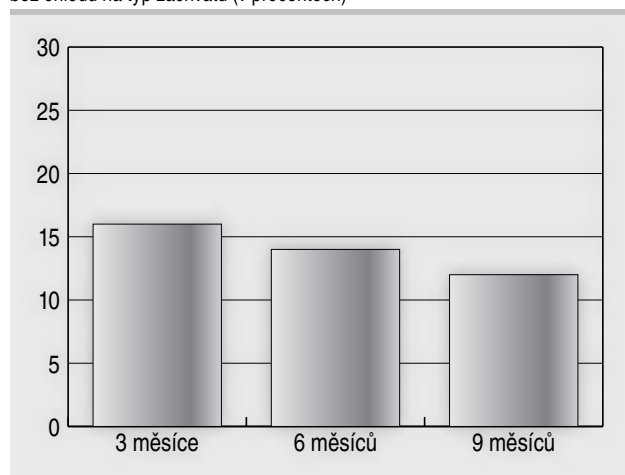
Účinnost LEV na sekundárně generalizované tonicko-klonické záchvaty byla hodnocena u 21 pacientů ve všech třech časových obdobích (obrázek 2).

Zcela bez sekundárně generalizovaných záchvatů v průběhu sledovaných období byli 4, 3 resp. 3 pacienti (20, 15 resp. 15 %) tři, šest resp. devět měsíců od zahájení léčby LEV. 50–99% redukci sekundárně generalizovaných záchvatů jsme zaznamenali u 8, 8 resp. 7 pacientů (40, 40 resp. 35%) tři, šest resp. devět měsíců od zahájení léčby. Počet pacientů, kteří „odpovídají“ na léčbu, tedy těch, u kterých jsme zaznamenali $\geq 50\%$ redukci záchvatů (skupiny a + b) byl ve všech hodnocených časových pásmech opět relativně stabilní – 12, 11, resp. 10 pacientů (60, 55 resp. 50 %), tři, šest resp. devět měsíců od zahájení léčby). Na léčbu neodpovídalo, tedy 50% redukce epileptických záchvatů nedosáhlo 9, 10 resp. 11 pacientů (40, 45 resp. 50 %) tři, šest resp. devět měsíců od zahájení léčby.

Vysazení LEV

V průběhu prospektivního klinického sledování byla z celkového počtu 55 pacientů terapie LEV ukončena celkem u 18 pacientů. U pěti pacientů byla léčba LEV vysazena pro nežádoucí účinky a u 14 pacientů pro neefektivitu. Do třetího měsíce léčbu ukončili tři pacienti pro nežádoucí účinky a dva pacienti pro neefektivitu léčby, mezi 3.–6. měsícem léčby dva pacienti pro nežádoucí účinky a 10 pacientů pro neefektivitu a mezi 6.–9. měsícem žádný pacient pro nežádoucí účinky a dva pacienti pro neefektivitu léčby. Tito pacienti jsou v hodnocení účinnosti zahrnuti do skupiny c – ostatní (obrázky 1 a 2).

Obrázek 3. Procento pacientů zcela bez záchvatů ve sledovaných obdobích bez ohledu na typ záchvatů (v procentech)



Plná kompenzace

Plná kompenzace bez ohledu na typ záchvatů byla dosažena po dobu klinického sledování u 16 % pacientů (devět pacientů) tři měsíce od zahájení léčby, 14 % pacientů (osm pacientů) šest měsíců od zahájení léčby a 12 % pacientů (sedm pacientů) devět měsíců od zahájení léčby (obrázek 3).

Nežádoucí účinky

V souboru 55 hodnocených pacientů jsme zaznamenali nežádoucí účinky u sedmi pacientů (13 %), u pěti pacientů vedly nežádoucí účinky k vysazení léku (9 %).

U dvou pacientů jsme zaznamenali zvýšenou nervozitu a somnolenci. Další nežádoucí účinky se vyskytly vždy jen u jednoho pacienta. Jednalo se o zhoršení chronických bolestí hlavy, palpitace, vertigo, zhoršení chronických kožních změn (folikulitis), vegetativní symptomy charakteru návalů horka do hlavy (tabulka. 2).

Poznámka: procentuální údaje jsou zokrouhleny na nejbližší celé číslo.

Diskuze

Efekt LEV na redukci počtu epileptických záchvatů jsme hodnotili v časových intervalech tři, šest a devět měsíců od zahájení léčby. Vzhledem k tomu, že při zahájení léčby LEV není nutná titrace dávky, považujeme tři měsíce za nejkratší možnou dobu, která je dostatečná k hodnocení efektu terapie na frekvenci záchvatů.

Lék byl použit u pacientů s farmakorezistentní epilepsi. O „farmakorezistenci“ našeho souboru svědčí vysoké procento pacientů, kteří v minulosti prodělali epileptochirurgický zákrok (29 %) nebo byli léčeni některým z jiných nových antiepileptik (62 %).

Při hodnocení efektu LEV na frekvenci parciálních epileptických záchvatů jsme zaznamenali ve sledovaných časových pásmech relativně stabilní procento pacientů, u nichž došlo v průběhu sledování k redukci počtu parciálních epileptických záchvatů o více než 50 % (pacienti odpovídající na léčbu – tzv. „respondéři“). Tři měsíce od zahájení léčby bylo procento „respondérů“ 55 %, devět měsíců od zahájení léčby 47 %. Tato skutečnost by mohla svědčit o neexistenci rozvoje tolerance na LEV, nicméně by bylo zajímavé znát hodnotu sledovaného parametru jeden rok a více od zaháje-

Tabulka 2. Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinek	Nežádoucí účinky 7/55 pacientů – 13 % Vysazení LEV pro nežádoucí účinky 5/55 pacientů – 9 %	
	Počet pacientů	Vysazeno + nevysazeno –
Somnolence + nervozita	2	+ –
Chronické bolesti hlavy	1	–
Palpitace	1	+
Vertigo	1	+
Kožní změny – folikulitis	1	+
Vegetativní symptomy (návaly horka do hlavy)	1	+

ní léčby. Dlouhodobou účinnost LEV potvrzuje nedávno publikovaná souhrnná práce (4), která poukazuje na relativně vysoké procento pacientů léčených levetiracetamem, kteří „zůstávají v léčbě“ 1–5 let od zahájení terapie.

Podobná data jako u záchvatů parciálních zaznamenáváme na vzorku 21 pacientů, u kterých jsme hodnotili efekt LEV na frekvenci sekundárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů. Tři měsíce od zahájení léčby bylo v našem souboru 60 % pacientů s vyšší než 50 % redukcí záchvatů, po devíti měsících léčby 50 %. I když redukce záchvatů není jediným parametrem sledovaným v podobných klinických hodnoceních, vzhledem k „farmakorezistenci“ našeho souboru nejsou tyto výsledky zanedbatelné. I zde platí, že hodnocení s odstupem jeden rok a více od zahájení léčby, by mohlo přinést další zajímavé poznatky. Naše výsledky klinického sledování účinnosti LEV na frekvenci epileptických záchvatů jsou srovnatelné s publikovanými daty (1, 2, 10).

Zajímavým datem z hlediska efektů léku je údaj o počtu pacientů, kteří byli po dobu klinického sledování zcela bez záchvatů (plná kompenzace). Ve sledovaných časových pásmech bylo zcela bez záchvatů 12–16 % ze sledovaných pacientů bez ohledu na typ záchvatů. I zde se vzhledem k profilu našeho souboru z hlediska farmakorezistence jedná o velmi pozoruhodný výsledek.

Literatura

1. Ben-Menachem E, Falter U. Efficacy and tolerability of levetiracetam 3000mg in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. *Epilepsia* 2000; 41: 1276–1283.
2. Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil, et al. Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology* 2000; 55: 236–242.
3. Glauser TA, Pellock JM, Bebin FM, et al. Efficacy and safety of levetiracetam in children with partial seizures: An open-label trial. *Epilepsia* 2002; 43: 518–524.
4. Krakow K, Walker M, Otoul C, Sander J. W. A. S. Long-term continuation of levetiracetam in patient with refractory epilepsy. *Neurology* 2001;56:1772–4.
5. Lukyaetz EA, Shkryl VM, Kostyuk PG. Selective blockade of N-type calcium channels by levetiracetam. *Epilepsia* 2002; 43: 9–18.
6. Noyer M, Gillard M, Matagne A, Hénichart JP, Wülfert E. The novel antiepileptic drug levetiracetam (ucb L059) appears to act via a specific binding site in CNS membranes. *Eur J Pharmacol* 1995; 286: 137–146.

U 95 % pacientů byl LEV použit v přídatné terapii (dvojkombinace nebo trojkombinace). Údaje o monoterapii LEV jsou v literatuře velmi omezené. Velmi zajímavé výsledky poskytuje studie hodnotící efekt LEV po konverzi na monoterapii po úspěšné přídatné terapii (1). Téměř 75 % pacientů na monoterapii LEV bylo ve sledovaném období zcela bez záchvatů. K monoterapii LEV se nemůžeme vzhledem k malému počtu pacientů na monoterapii LEV (tři pacienti – 5 %) vyjádřit. Z původní trojkombinace jsme na dvojkombinanci v průběhu klinického sledování převedli 11 pacientů.

Nežádoucí účinky se vyskytly v průběhu klinického sledování u 13 % pacientů. Tato data jsou opět srovnatelná s publikovanými pracemi (1, 2, 10).

LEV je nové antiepileptikum se zatím neznámým mechanismem účinku, který je pravděpodobně odlišný od mechanismu účinku ostatních rutinně používaných antiepileptik. Zkušenosti z klinických studií a klinických sledování prokazují, že se jedná o velmi účinné a dobře tolerované antiepileptikum u pacientů s farmakorezistentní epilepsií. Prokazujeme dobrý efekt na redukci parciálních i sekundárně generalizovaných epileptických záchvatů. Zdá se, že LEV je budoucím příslibem v léčbě pacientů s parciální epilepsií.

7. Pastalos PN. Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. *Pharmacol Ther* 2000; 85: 77–85.
8. Poulain P, Margineanu DG. Levetiracetam opposes the action of GABA_A antagonists in hypothalamic neurones. *Neuropharmacology* 2002; 42: 346–352.
9. Privitera M. Efficacy of levetiracetam: A review of three pivotal clinical trials. *Epilepsia* 2001; 42 (Suppl. 4): 31–35.
10. Shorvon SD, Lowenthal A, Janz D, et al. Multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia* 2000; 41: 1179–1186.
11. Wheless JW, Ng YT. Levetiracetam in refractory pediatric epilepsy. *J Child Neurol* 2002; 17: 413–415.