EFIKASNOST U LEČENJU I NEŽELJENI EFEKTI LEVETIRACETAMA KOD DECE SA EPILEPSIJOM

Miloš Obradović¹, Aleksandra Novković¹, Ružica Kravljanc²

¹ Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

² Mentor; Institut za majku i dete „Dr Vukan Čupić“, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Sažetak

Zaključak: Levetiracetam se pokazao kao siguran i efikasan lek kod više od polovine bolesnika sa farmakorezistentnom epilepsijom, naročito u epilepsijama koje su uzrokovane perinatalnom asfiksijom i metaboličkim poremećajima.

Uvod: Levetiracetam je noviji antiepileptički lek koji zahvaljujući svom dejstvu na kontrolu napada i do broj podnošljivosti zauzima značajno mesto u kliničkoj praksi poslednjih desetak godina.

Cilj: Cilj rada je procena efikasnosti levetiracetama u kontroli epileptičnih napada i procena njegovih neželjenih efekata u pedijatrijskoj populaciji.

Materijal i metode: Retrospektivno istraživanje je obuhvatilo 60 bolesnika uzrasta od jednog meseca do 17 godina. Analiziran je uticaj pola, uzrasta, tipa epileptičnog napada i etiologije epilepsije na efekat leka i beleženi su neželjeni efekti. Efikasnost leka je procenjena na osnovu broja napada u šestomesečnom periodu pre i nakon uvođenja leka. Lek je ocenjen kao efikasan ako bi došlo do redukcije broja napada za više od 50% u odnosu na broj napada pre primene istog. Lek je primenjan u dozi od 30-60 mg/kg, a maksimalna dnevna doza iznosila je 3 g dnevno.

Rezultati: Levetiracetam je pokazao efikasnost kod 58,33% bolesnika. Razlika u efikasnosti leka među polovima je bila statistički značajna ($p < 0,05$). Pokazao se kao efikasan kod 60% pacijenata sa fokalnim i 56,71% sa generalizovanim tipom napada. Najefikasniji je bio kod epileptičnih napada uzrokovanih metaboličkim oboljenjima i perinatalnom asfiksijom, a manje efikasan kod dece sa malformacijama kortikalnog razvoja i ova razlika je statistički značajna ($p = 0,027$). Neželjeni efekti su zapaženi kod četiri bolesnika.

Ključne reči: levetiracetam, efikasnost, deca, neželjeni efekti.

Abstract

Conclusion: Levetiracetam was proven as safe and efficient drug in more than a half of patients with pharmacoresistant epilepsy, especially in epilepsy caused by perinatal asphyxia and metabolic disorders.

Introduction: Levetiracetam is a new antiepileptic drug which had a significant role in clinical practice for the past few years, due to its effects on seizure control and its convenient use.

The Aim: The aim of this study is to assess efficiency and side effects of levetiracetam therapy in pediatric population.

Material and methods: This retrospective study included 60 patients, with age range from one month to 17 years. The influence of sex, age, type of epileptic seizures and etiology on drug efficiency were analyzed and side effects were noted. Efficiency was estimated by comparing the frequency of seizures in six months period before and after the drug was introduced. Drug was considered as efficient if the seizures were reduced by 50% or more, compared to the number of seizures before onset of levetiracetam treatment. Drug dosage ranged from 30-60 mg/kg and never exceeded 3g daily.

Results: Levetiracetam was efficient in 58,33% of cases. Statistically significant difference ($p < 0,05$) in the efficiency of the drug between sexes was noted. Drug was effective in 60% of patients with focal, and 56,7% with generalized type of epileptic seizures. Levetiracetam was the most efficient in managing the seizures caused by metabolic disorders and perinatal asphyxia, but unremarkable in managing seizures caused by cortical malformations and this difference is statistically significant ($p = 0,027$). Adverse effects were noticed in four patients.

Key words: levetiracetam, efficiency, children, side effects.

Uvod

Levetiracetam je lek iz grupe novih antiepileptičkih lekova koji zahvaljujući svom pozitivnom dejstvu na kontrolu napada i dobroj podnošljivosti zauzima značajno mesto u kliničkoj praksi poslednjih desetak godina [1]. Najčešće se koristi kao dodatni lek u politerapiji kod farmakorezistentnih epilepsija, međutim poslednjih godina se savetuje i u monoterapiji, naročito kod devojaka u reproduktivnom periodu umesto valproata koji ima teratogeno dejstvo [2]. Svoje dejstvo levetiracetam ostvaruje vezivanjem leka za transmembranski protein nazvan SV2A što dovodi do sprečavanja fuzije sinaptičkih vezikula neurona sa presinaptičkom membranom i oslobađanja neurotransmitera [3, 4]. Pored inhibicije presinaptičkog transporta vezikula, ovaj lek selektivno utiče na kalcijumske voltažne kanale smanjujući njihovu propustljivost čime takođe reguliše provodljivost neurona [5]. Prednost levetiracetama je što se ne metabolizuje u jetri i retko ima interakcije sa drugim lekovima, što mu daje prednost kod bolesnika na politerapiji, kod oboljenja jetre, kao i kod bolesnika na hemioterapiji ili drugoj epileptičkoj i neepileptičkoj terapiji [6].

Do sada je sproveden veliki broj istraživanja koja su određivala efikasnost levetiracetama kod različitih uzrasnih grupa. Međutim, rezultati su bili dosta nekonzistentni i pokazivali su različitu efikasnost, ali je zaključeno da su efikasni u terapiji parcijalnih napada sa ili bez sekundarne generalizacije, primarno generalizovanih klonično-toničnih i miokloničnih epileptičnih napada [7, 8].

Cilj ovog rada je procena efikasnosti levetiracetama u kontroli epileptičkih napada i procena njegovih neželjenih efekata u pedijatrijskoj populaciji.

Materijal i metode

Retrospektivno istraživanje je obuhvatilo bolesnike uzrasta od jednog meseca do 17 godina kod kojih je lečenje levetiracetamom sprovedeno u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije u periodu od 2006. do 2013. godine. Podaci su preuzeti iz medicinske dokumentacije bolesnika o kontrolnim pregledima i iz otpusnih lista iz bolnice. Analizirani su sledeći parametri: pol, uzrast, tip epileptičnog napada, etiologija epilepsije i njihov uticaj na efekat leka. Efikasnost leka je procenjena na osnovu broja napada u šestomesečnom periodu pre uvođenja leka i šest meseci nakon započinjanja lečenja levetiracetamom. Lek je procenjen kao efikasan ako je došlo do redukcije napada za više od 50% u odnosu na broj napada pre njegove primene.

Lek je primenjivan u dozi od 30-60 mg/kg, mak-

simalno do 3 g dnevno. Navedena doza je postizana u periodu od 10 do 15 dana od uvođenja leka, a ređe je sprovedeno opterećenje lekom u periodu od 2 do 5 dana. Lek je primenjivan u vidu peroralne terapije, osim u slučajevima zaustavljanja epileptičnog statusa kada je primenjivan u obliku intravenske infuzije. Terapija levetiracetamom je započinjana u situacijama kada dva ili više antiepileptika nisu bila efikasna u kontroli napada.

Za statističku obradu podataka korišćene su deskriptivne metode, hi kvadrat test i test tačne verovatnoće.

Rezultati

Istraživanje je obuhvatilo ukupno 60 bolesnika od kojih je 28 bilo muškog i 32 ženskog pola, prosečnog uzrasta $7,29 \pm 4,73$ godina (od jednog meseca do 17 godina). Najviše bolesnika kod kojih je korišćen levetiracetam je u uzrastu od pete do desete godine, sa efikasnošću od 48%. Kod dece uzrasta od druge do četvrte godine, kao i kod dece preko deset godina, levetiracetam se pokazao kao efikasniji kod više od polovine bolesnika. U uzrasnoj grupi do dve godine, levetiracetam je ređe korišćen i bio je efikasan kod tri od pet bolesnika (**tabela 1**).

Tabela 1. Efikasnost leka u odnosu na uzrast bolesnika.

Uzrast (godine)	Efikasan lek, N (%)	Neefikasan lek, N (%)
< 2	3 (37,5)	5 (62,5)
2-4	9 (64,28)	5 (35,72)
5-10	12 (48)	13 (52)
> 10	8 (61,5)	5 (38,5)

Levetiracetam je primenjivan kod približno istog broja bolesnika oba pola. Lek je bio efikasniji kod dece ženskog pola 65,6% u odnosu na muški pol 39,3%, i ova razlika se pokazala statistički značajnom ($p < 0,05$) (**tabela 2**).

Levetiracetam se pokazao kao efikasan u 56,71% dece sa primarno generalizovanim napadima, dok je efikasnost kod dece sa parcijalnim napadima iznosila 57,14%. Nije utvrđena statistička značajnost u efikasnosti leka u odnosu na tip epileptičkog napada (**tabela 3**).

Uticaj etiologije na efikasnost levetiracetama je prikazan u **tabeli 4**. Kod pacijenata obolelih od metaboličkih bolesti, levetiracetam je bio efikasan kod četiri, a neefikasan kod jednog pacijenta. Kod bolesnika sa perinatalnom asfiksijom primećeno je poboljšanje kod devet od dvanaest. Lek se pokazao kao efikasan kod tri pacijenata sa malformacijom kortikalnog razvoja, a neefikasan

kod osam. Razlika između upoređivane efikasnosti leka kod dece sa perinatalnom asfiksijom i malformacijom kortikalnog razvoja statistički je značajna ($p=0,027$).

Neželjeni efekti su registrovani kod ukupno četiri bolesnika u vidu izraženije hiperaktivnosti kod dece koja su i pre uvođenja leka bila diskretno hiperaktivna, dok je kod jednog bolesnika iz ove grupe primećena pojačana agresivnost. Lek je potencirao ovaj poremećaj ponašanja, što je bio razlog za isključenje leka. Ni kod jednog bolesnika nisu bili provocirani psihijatrijski poremećaji.

Tabela 2. Efikasnost leka u odnosu na pol.

Pol	Efikan, N (%)	Neefikan, N (%)	Ukupno
Muški	11 (39,28)	17 (60,72)	28
Ženski	21 (65,62)	11 (34,38)	32

Tabela 3. Efikasnost levetiracetama u odnosu na tip i etiologiju napada.

Tip epilepsije	Efikan lek, N (%)	Neefikan lek, N (%)
Generalizovani	17 (56,71)	13 (43,29)
Simptomski	13 (61,9)	8 (38,1)
Idiopatski	2 (50)	2 (50)
Kriptogeni	2 (40)	3 (60)
Fokalni	18 (60)	12 (40)
Simptomski	12 (57,14)	9 (42,86)
Idiopatski	3 (60)	2 (40)
Kriptogeni	3 (75)	1 (25)
Ukupno	35 (58,33)	25 (41,66)

Diskusija

Levetiracetam je efikan i siguran lek, što su pokazali i rezultati našeg istraživanja [9, 10]. Poboljšanje koje je zapaženo posle uvođenja levetiracetama kod više od polovine bolesnika smatra se povoljnim, s obzirom da su svi bolesnici koji su uključeni u studiju imali farmakorezistentnu epilepsiju i da je levetiracetam primenjivan kao treći, četvrti ili peti antiepileptički lek. U epileptologiji je poznato da je najbolji odgovor na prvi i drugi antiepileptički lek, a da se sa potrebom da se uvođenjem više lekova smanjuje mogućnost da lek bude efikan. Tonekaboni i saradnici su u svojoj studiji prikazali efikasnost levetiracetama kod 54,3%, a Wheless i saradnici efikasnost kod 57,7% bolesnika [9, 10]. Sveukupna efi-

Tabela 4. Efikasnost levetiracetama u odnosu na etiologiju epilepsije.

Etiologija	Efikan, N (%)	Neefikan, N (%)	Ukupno
Idiopatska	5 (55,55)	4 (44,45)	9
Kriptogena	5 (55,55)	4 (44,45)	9
Epileptične encefalopatije	6 (50)	6 (50)	12
Metaboličke bolesti	4 (80)	1 (20)	5
Inflamatorno i imunološki posredovane bolesti CNS	1 (100)	0	1
Posledice perinatalne asfiksije	9 (75)	3 (25)	12
Malformacije kortikalnog razvoja	3 (27,27)	8 (72,73)	11

kasnost ispitivanog leka na našem uzorku iznosi 58,33%, što je u skladu sa rezultatima radova drugih autora. Parcijalni napadi su napadi kod kojih je potvrđena efikasnost u prvim godinama kliničke primene levetiracetama. Efikasnost kod ovog tipa epileptičnih napada se kretala u opsegu od 43% do 62%, što se podudara sa našim rezultatom od 57,14% efikasnosti [11, 12]. Rezultati našeg istraživanja su pokazali da je lek bio efikasniji kod bolesnika ženskog pola, da uzrast nije imao uticaja, a da efikasnost leka zavisi od etiologije. Utvrđeno je da je lek efikan u grupi bolesnika koji imaju farmakorezistentnu epilepsiju kao posledicu perinatalne asfiksije, dok je lek manje efikan kod bolesnika sa epilepsijom uzrokovanom kortikalnim malformacijama. Malformacije kortikalnog razvoja su udružene sa napadima veoma rezistentnim na većinu antiepileptičkih lekova, tako da nije neočekivan izostanak efekta i levetiracetama. Zbog toga se kod ovih bolesnika sprovodi hirurško lečenje epilepsije kao lečenje izbora [13]. Od velikog kliničkog značaja je da je levetiracetam efikan i bezbedan kod bolesnika sa metaboličkim bolestima koje su u našem istraživanju obuhvatile bolesti taloženja (lizozomske bolesti) i mitohondrijske bolesti, s obzirom na to da se kod ovih bolesnika često javljaju neželjeni efekti kod primene drugih antiepileptičkih lekova (valproati, fenobarbiton, benzodiazepini). Tip napada nije imao uticaj na efikasnost, a levetiracetam je bio skoro podjednako efikan kako kod generalizovanih, tako i kod parcijalnih napada.

Neželjeni efekti su se javili kod malog broja boles-

nika, nisu bili životno ugrožavajući i bili su reverzibilni nakon obustave leka. Somnolencija je bila najčešći neželjeni efekat u našoj studiji i javila se kod tri pacijenta (5%). U drugim studijama somnolencija se javlja sa učestalošću i do 36,4%. Promena ponašanja je zapažena kod jednog pacijenta. Callenbach i saradnici navode podatak da se poremećaj ponašanja javlja sa učestalošću od 48,5%. U našoj studiji, broj pacijenata sa pogoršanjem poremećaja ponašanja je mali, budući da lek nije propisivan kod pacijenata sa izraženijim poremećajem ponašanja, agresivnošću i hiperkinetskim sindromom ili hiperaktivnošću. Lek nije propisivan deci sa ovim oblicima poremećaja ponašanja, znajući da levetiracetam može pogoršati psihičko stanje. U našoj grupi nije bilo pacijenata sa povećanjem učestalosti napada po uvođenju leka, iako postoji podatak da se to događa kod i do 18% ispitivanih pacijenata [14, 15].

Rezultati istraživanja ukazuju da je levetiracetam efikasan i siguran lek kod više od polovine bolesnika sa farmakorezistentnom epilepsijom, naročito u epilepsijama koje su uzrokovane perinatalnom asfiksijom i metaboličkim oboljenjima.

Literatura

1. Aceves J, Khan O, et al. Efficacy and tolerability of intravenous levetiracetam in children. *Front Neurol*. 2013; 4: 120.
2. Verrotti A, Cerminara C, et al. Levetiracetam in juvenile myoclonic epilepsy: long-term efficacy in newly diagnosed adolescents. *Dev Med Child Neurol*. 2008; 50: 29-32.
3. Abou-Khalil B. Levetiracetam in the treatment of epilepsy. *Neuropsychiatry* 2008; 4: 507-523.
4. Lynch B, Lambeng N, et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 9861-6.
5. Lukyanetz EA, Shkryl VM, Kostyuk PG. Selective blockade of N-type calcium channels by levetiracetam. *Epilepsia* 2002; 43: 9-18.
6. Privitera MD, Cavitt J. Levetiracetam. In: Jerome Engel JR, Timothy A, editors. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*, 2nd ed., vol. 2. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 1583.
7. Kwan P, Lim SH, et al. Efficacy and safety of levetiracetam as adjunctive therapy in adult patients with uncontrolled partial epilepsy: the Asia SKATE II Study. *Epilepsy Behav* 2010; 18 (1-2): 100-105.
8. Crest C, Dupont S, Leguern E, Adam C, Baulac M. Levetiracetam in progressive myoclonic epilepsy: an exploratory study in 9 patients. *Neurology* 2004; 62 (4): 640-643.
9. Tonekaboni SH, Ghazavi M, Karimzadeh P, Mahvelati F, Ghofrani M. Efficacy of levetiracetam in children with refractory epilepsy as an add-on trial. *Epilepsy Res* 2010; 90(3): 273-7.
10. Wheless JW, Ng YT. Levetiracetam in refractory pediatric epilepsy. *J Child Neurol* 2002; 17: 413-5.
11. Glauser TA, Ayala R, et al. Double-blind placebo-controlled trial of adjunctive levetiracetam in pediatric partial seizures. *Neurology* 2006; 66(11): 1654-1660.
12. Levisohn PM, Mintz M, Hunter SJ, Yang H, Jones J. Levetiracetam Study Group. Neurocognitive effects of adjunctive levetiracetam in children with partial-onset seizures: A randomized, double-blind, placebo-controlled, noninferiority trial. *Epilepsia* 2009; 50(11): 2377-89.
13. Park CK, Kim SK, et al. Surgical outcome and prognostic factors of pediatric epilepsy caused by cortical dysplasia. *Childs Nerv Syst*. 2006; 22(6): 586-92.
14. Tan JM, Appelton ER. Efficacy and tolerability of levetiracetam in children aged 10 years and younger: a clinical experience. *Seizure – EJE* 2014; 13(3): 142-145.
15. Callenbach MCP, Arts WFM, et al. Add-on levetiracetam in children and adolescents with refractory epilepsy: Results of an open-label multi-centre study. *EJPN* 2008; 12(4): 321-327.