

Karol Jastrzębski, Magdalena Justyna Kacperska

Received: 08.08.2013

Accepted: 24.09.2013

Published: 31.12.2013

Lewetiracetam i leczenie padaczki w szczególnych sytuacjach klinicznych

Levetiracetam and therapy of epilepsy in specific clinical situations

Klinika Neurologii i Epileptologii z Oddziałem Udarowym Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. WAM, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Adres do korespondencji: Klinika Neurologii i Epileptologii z Oddziałem Udarowym, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, USK im. WAM – Centralny Szpital Weteranów, ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź, e-mail: magda-kacperska@o2.pl, centurio@mp.pl

Praca finansowana z grantów UM w Łodzi nr 502-03/5-062-01/502-54-102 oraz 502-03/5-062-01/502-54-111

Pierwszy i drugi autor zgłaszają równoważny wkład pracy w przygotowanie artykułu

Streszczenie

Padaczka (*epilepsia*) to przewlekłe i częste schorzenie neurologiczne, wymagające długotrwałego stosowania leków przeciwpadaczkowych. Liczne i złożone objawy tego skomplikowanego procesu patofizjologicznego są wynikiem różnych zaburzeń funkcji mózgu. W leczeniu padaczki nie występuje jeden standardowy sposób postępowania. Głównym i podstawowym celem leczenia padaczki jest całkowita kontrola napadów i zminimalizowanie objawów niepożądanych spowodowanych terapią lekami przeciwpadaczkowymi. Ogromne znaczenie ma indywidualne dopasowanie leku do każdego pacjenta. Lek powinien być dostosowany do typu napadu lub zespołu padaczkowego, częstości i ciężkości napadów. Pojawienie się leków nowej generacji dało im pewną przewagę w stosunku do leków starszej generacji. Jednym z dostępnych na rynku leków przeciwpadaczkowych jest lewetiracetam, występujący w postaci podłużnych tabletek. Można go stosować w monoterapii u pacjentów od 16. roku życia z nowo rozpoznaną padaczką, w leczeniu napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia. Lewetiracetam można również dodawać do terapii innymi lekami przeciwpadaczkowymi, w leczeniu m.in. napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u dzieci od 1 miesiąca życia, drgawek mioklonicznych (u pacjentów w wieku powyżej 12 lat z młodzieńczą padaczką miokloniczną) czy pierwotnych uogólnionych napadów toniczno-klonicznych u pacjentów powyżej 12 lat z idiopatyczną padaczką uogólnioną. Lek ten między innymi pomaga w stabilizowaniu aktywności elektrycznej w mózgu i zapobiega napadom.

Słowa kluczowe: padaczka, leki przeciwpadaczkowe, patomechanizm, epileptogeneza, lewetiracetam, farmakokinetyka, terapia padaczki, cytokiny prozapalne, zapalenie

Summary

Epilepsy is a chronic, frequently encountered neurological disease, demanding long-term treatment with antiepileptic drugs (AEDs). It involves high treatment expenses. Epilepsy is a complex pathophysiological process, the numerous and complex symptoms are the result of various disorders of the brain. In the treatment of epilepsy, there is no one standard way to proceed. The main and primary goal of epilepsy treatment is complete seizure control and getting the least side effects during treatment with antiepileptic drugs. It is vital that individual adjustment of the drug for each patient. The drug should be adapted to the type of seizure or seizure team, the frequency and severity of seizures. The emergence of a new generation of drugs gave them a certain advantage over the older

generation drugs. Levetiracetam is one of the antiepileptic drugs – the pharmacokinetic profile of levetiracetam has been evaluated in many populations. Overall, levetiracetam has a very favourable pharmacokinetic profile, with rapid absorption following oral administration, excellent bioavailability, quick achievement of steady-state concentrations, linear kinetics, minimal plasma protein binding and without important hepatic metabolism. The mechanism of actions is still unclear. It may be used as monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy, to treat seizures with focal onset with secondary generalization or without secondary generalization. Levetiracetam may also be used supplementary to other antiepileptic drugs in the treatment of seizures of focal onset with secondary generalization or without secondary generalization, myoclonic seizures or primary generalized tonic-clonic seizure. This medicine is very useful tool for clinicians.

Key words: epilepsy, antiepileptic drugs, pathogenesis, epileptogenesis, levetiracetam, pharmacokinetics, treatment of epilepsy, pro-inflammatory cytokines, inflammation

WSTĘP

Padaczka, choroba cechująca się występowaniem nieprovokowanych napadów padaczkowych, jest schorzeniem wymagającym długotrwałego stosowania leków przeciwpadaczkowych. Bardzo często potrzebna jest wieloletnia politerapia, która wiąże się z dużymi nakładami finansowymi pacjenta. Występują dwa szczyty zapadalności – pierwszy przypada na pierwszy rok życia, drugi ma miejsce pomiędzy 60. a 70. rokiem życia⁽¹⁾. Wykazano, iż około 75% pacjentów z napadami uogólnionymi i 70% pacjentów z napadami częściowymi jest wolnych od napadów padaczkowych w trakcie odpowiednio dobranej monoterapii lekiem przeciwpadaczkowym⁽²⁾.

Wśród przyczyn powstawania padaczki i zespołów padaczkowych należy wymienić m.in. przyczyny środowiskowe, przyczyny genetyczne, do których należą: dysfunkcje kanałów jonowych, wady rozwojowe kory mózgu, zaburzenia neurodegeneracyjne mózgu oraz choroby naczyń mózgu, urazy czy zaburzenia metabolizmu mózgu.

Duże zainteresowanie budzą obserwowane w badaniach napadów padaczkowych zmiany w ekspresji i stężeniu wybranych cytokin. Postuluje się ich potencjalny udział w patomechanizmie padaczki i wpływ na modulowanie działania leków przeciwpadaczkowych. W badaniach na modelu zwierzęcym, ale także u ludzi chorych na padaczkę stwierdza się zwiększone stężenie cytokin prozapalnych w mózgu – TNF- α ⁽³⁾, IL-1 β ⁽⁴⁾ w surowicy – IL-6⁽⁵⁾. Wykazano również, że lewetiracetam w odróżnieniu od kwasu walproinowego zmniejsza ekspresję IL-1 β i reaktywną gliozę w mózgach szczurów⁽⁶⁾. Obserwacje te mogą wskazywać na jej potencjalną rolę w powstawaniu napadów drgawkowych i ułatwianiu procesu epileptogenezy, choć nie wszyscy autorzy są co do tego zgodni⁽⁷⁾. Istotne może być poznanie odległych skutków działania cytokin prozapalnych wydzielanych w czasie napadów padaczkowych, po ich zakończeniu oraz w stanie padaczkowym. Leki przeciwpadaczkowe, jak już wspomniano, mogą wpływać na zmiany stężenia cytokin w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN),

co w szczególny sposób oddziałuje na historię naturalną epileptogenezy, zwłaszcza że nieznanym jest bezpośredni mechanizm odpowiadający za obserwowane zmiany w ekspresji i stężeniu tych mediatorów. Konieczne są jednak dalsze badania, które pozwolą na dokładne określenie znaczenia obserwowanych zmian.

Dziś wiemy już, iż w leczeniu padaczki nie występuje jeden utarty sposób postępowania. Głównym i podstawowym celem leczenia padaczki jest całkowita kontrola napadów i uzyskanie możliwie najmniejszych objawów niepożądanych podczas leczenia lekami przeciwpadaczkowymi. Lek powinien być dostosowany do typu napadu lub zespołu padaczkowego, częstości i ciężkości napadów. Wprowadzenie tak zwanych nowych leków przeciwpadaczkowych (*new generation of antiepileptic drugs*) budziło nadzieje na poprawę skuteczności leczenia, jednak okazało się, że nowe leki mają skuteczność porównywalną z tak zwaną starą generacją leków przeciwpadaczkowych (*old generation of antiepileptic drugs*). Korzyść, jaką odnosi się ze stosowania nowych leków przeciwpadaczkowych, wynika ze znacząco mniejszej liczby efektów ubocznych przy porównywalnej skuteczności^(8,9). Część tych leków, w tym również lewetiracetam, ma odmienny mechanizm działania w stosunku do starej generacji leków przeciwpadaczkowych, co umożliwi dobranie leków w terapii w taki sposób, aby nie działały w tym samym farmakodynamicznym mechanizmie (tzw. racjonalna politerapia – *rational polytherapy*). Najnowsze badania dostarczają coraz więcej zachęcających danych związanych z racjonalną politerapią, uwzględniającą nie tylko profil farmakodynamiczny leku, ale również interakcje farmakokinetyczne stosowanych leków, co przynosi poprawę kontroli napadów padaczkowych oraz zmniejszenie częstości działań niepożądanych jednocześnie stosowanych leków, o czym pisaliśmy już wcześniej^(10,11). Obecnie w różnych stadiach prób klinicznych jest ponad 20 preparatów, z czym można wiązać pewne nadzieje na poprawę skuteczności leków, jednak na obecnym etapie badań nie można wskazać konkretnego leku przeciwpadaczkowego o satysfakcjonującej skuteczności⁽¹²⁾. Pacjenci, którzy nie odpowiadają na pierwszy lek przeciwpadaczkowy,

zdecydowanie gorzej reagują na kolejny użyty lek zarówno w monoterapii, jak i terapii dodanej, a tym samym częściej korzystają z opieki w bardziej specjalistycznych ośrodkach⁽¹³⁾. Niesatysfakcjonująca odpowiedź na leki przeciwpadaczkowe może mieć wiele przyczyn, z których część jest potencjalnie modyfikowalna. Wyróżnia się tak zwaną pozorną oporność na leki (*apparent resistance, pseudo-drug resistance*), do której zalicza się: błędną diagnozę, nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących zażywania leku (*non-compliance*), niewłaściwie dobrane leczenie, stosowanie preparatów/suplementów diety zmieniających parametry farmakokinetyczne leków przeciwpadaczkowych.

Jednym z leków przeciwpadaczkowych tzw. nowej generacji jest lewetiracetam. Lek jest dostępny w postaci podłużnych tabletek (250 mg, 500 mg, 750 mg i 1000 mg) oraz w formie syropu i roztworu do użycia dożylnego. Obecnie oprócz leku oryginalnego dostępne są na rynku preparaty generyczne – preparaty biorównoważne w stosunku do leku referencyjnego o nazwie Keppra. Lek można stosować w monoterapii u pacjentów z nowo rozpoznaną padaczką, leczeniu napadów pierwotnie uogólnionych z napadami toniczno-klonicznymi oraz napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia. Stosuje się go również jako terapię dodaną w trakcie leczenia:

- napadów padaczkowych o początku ogniskowym z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia u dzieci od 1 miesiąca życia;
- drgawek mioklonicznych u pacjentów w wieku powyżej 12 lat z młodzieńczą padaczką miokloniczną;
- pierwotnych uogólnionych napadów toniczno-klonicznych (napadów dużych) u pacjentów powyżej 12 lat z idiopatyczną padaczką uogólnioną.

LEKI ORYGINALNE I GENERYCZNE W LECZENIU PADACZKI

W celu zmniejszenia wydatków na opiekę zdrowotną płatnicy państwowi i inni nalegają na stosowanie leków generycznych. Od 1980 roku Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration, FDA*) publikuje „Pomarańczową Księgę”, wyjaśniającą politykę FDA dotyczącą leków odtwórczych – generycznych⁽¹⁴⁾. Pojawienie się nowych leków generycznych jest nieuchronne i ekonomicznie uzasadnione. Preparat generyczny jest równoważny terapeutycznie związkowi referencyjnemu (odpowiadającemu zwykle preparatowi oryginalnemu), jeżeli zawiera tę samą ilość substancji czynnej w tej samej postaci dawkowania i spełnia te same standardy dotyczące siły działania, jakości, czystości i tożsamości. W związku z powyższym wprowadzono zalecenia dotyczące stosowania i ewentualnej zamiany preparatów oryginalnych na preparaty generyczne^(14–16), przydatne zwłaszcza w sytuacji, gdy

tego rodzaju postępowanie może budzić podejrzenie nieprawidłowości w relacjach lekarz – przedstawiciel medyczny.

Zamiana jednego preparatu na inny jest przeciwwskazana w następujących podgrupach chorych:

- a) chorzy z przewlekłą padaczką, z optymalnie kontrolowanymi napadami, bez objawów niepożądanych, którzy otrzymują maksymalne dawki leku lub leków albo bliskie górnej granicy;
- b) chorzy z długotrwałą remisją napadów – zarówno z padaczką przewlekłą, jak i nowo zdiagnozowaną – w okresie stosowania niewielkiej dawki leku przeciwpadaczkowego lub w okresie jej zmniejszania.

U chorych z nowo zdiagnozowaną padaczką można rozpocząć leczenie preparatem oryginalnym lub właściwie dobranym generykiem. Dopuszcza się możliwość zamiany preparatu oryginalnego na preparat generyczny, jeśli nie jest zagrożone bezpieczeństwo lub terapeutyczna skuteczność dotychczasowego leczenia (należy unikać zamian leków, gdy nie ma szczególnych ku temu powodów). Lekarz powinien znać informacje o każdym preparacie generycznym dotyczące biodostępności, czasu stężenia maksymalnego i innych cech farmakokinetycznych. Farmaceuci nie powinni zamieniać jednego preparatu na inny bez zgody lekarza, mimo iż polskie prawo farmaceutyczne dopuszcza taką możliwość. Istnieją farmakokinetyczne i biofarmaceutyczne podstawy dla przewidywalnego ryzyka zastępowania preparatu oryginalnego właściwym dla niego generykiem, dotyczą one określonej grupy chorych z przewlekłą padaczką, osób ze zmienioną farmakokinetyką w stosunku do osób dorosłych (noworodki, dzieci, osoby powyżej 65. roku życia, kobiety w ciąży i w okresie przedmiesiączkowym, chorzy niezależnie od wieku – z zaburzeniami absorpcji, metabolizmu i wydalania)^(16,17).

Ponieważ niezmiennie bardzo dużym problemem klinicystów jest oporność na leczenie przeciwpadaczkowe, wciąż powstają nowe leki mające za zadanie poprawić skuteczność leczenia i zmniejszyć częstości działań niepożądanych, co z kolei powinno skutkować lepszą jakością życia pacjentów z padaczką. Jednym z takich leków był lewetiracetam, który różni się od tzw. starej generacji leków przeciwpadaczkowych unikalnym mechanizmem działania (profil farmakodynamiczny) oraz metabolizmem (profil farmakokinetyczny) – zagadnienie to zostanie omówione w kolejnej części artykułu.

Lewetiracetam [UCB L059, (*S*)- α -ethyl-2-oxo-pyrrolidine acetamide] pod względem chemicznym należy do grupy pochodnych pirolidonu (*pyrrolidone derivatives*), czyli cyklicznych pochodnych GABA (kwasu gamma-aminomasłowego)⁽¹⁸⁾, podobnie jak popularny w Polsce piracetam, stosowany w leczeniu mioklonii^(19,20), choć w praktyce klinicznej używany w zdecydowanie większym zakresie wskazań.

Działanie przeciwpadaczkowe tego leku zostało odkryte w czasie rutynowych badań na modelu zwierzęcym,

które ujawniły zahamowanie wszystkich faz napadu po bodźcu dźwiękowym u „dźwiękowrażliwych” myszy, w napadach indukowanych elektrycznie i chemicznie⁽¹⁷⁾. Już wówczas zwrócono uwagę na aktywność tylko enancjomeru S oraz niewystępowanie u zwierząt istotnej sedacji przy dawkach o 50–100 razy większych niż dawki przeciwpadaczkowe⁽¹⁷⁾. Kolejne lata potwierdziły skuteczność i wyjątkowość tego leku na kolejnych modelach zwierzęcych, z wyjątkiem maksymalnych bodźców elektrycznych i submaksymalnych dawek substancji drażniących^(21,22). Na podstawie wyników tych badań wysunięto wniosek, że lek ten może być przydatny w leczeniu napadów częściowych i wtórnie uogólnionych, co znalazło odzwierciedlenie w późniejszych badaniach klinicznych.

Pierwsze badanie drugiej fazy przeprowadzone na 12 młodych osobach z fotowrażliwą padaczką wykazało zależność od dawki (250–1000 mg) skuteczność leku w badaniu EEG oraz skuteczność kliniczną, polegającą na redukcji napadów mioklonicznych – choć nie było to celem badania. Dodatkowo nie wykazano istotnej interakcji między kwasem walproinowym, etosuksymidem i fenobarbitem⁽²³⁾.

FARMAKODYNAMIKA

W 1992 roku wykazano, iż formą aktywną leku jest tylko enancjomer S, natomiast enancjomer R wykazuje jedynie niewielki efekt przeciwpadaczkowy⁽¹⁷⁾. Obserwacja ta wskazywała na istnienie specyficznego miejsca wiązania leku. I tak w kolejnych latach stwierdzono, że lewetiracetam łączy się z błoną komórkową w obrębie synaps, natomiast nie występuje wiązanie w innych narządach, takich jak serce, nerki, śledziona, trzustka, nadnercza, płuca i wątroba⁽²⁴⁾. Lek ten nie jest wypierany z miejsc wiązania przez takie leki, jak: karbamazepina, fenytoina, kwas walproinowy, fenobarbital, klonazepam⁽²⁴⁾, co dodatkowo potwierdza odmienny mechanizm działania od już znanych leków przeciwpadaczkowych. Podobnie strukturalnie/chemicznie substancje, takie jak piracetam i aniracetam, mają to samo miejsce uchwytu, gdyż wypierają z miejsca wiązania lewetiracetam⁽²⁴⁾. Z uwagi na brak wpływu lewetiracetamu *in vitro* na enzymy syntetyzujące i degradujące GABA^(24,25) i *in vivo* zmiany aktywności tych enzymów, które wydają się wtórne⁽²⁴⁾, lek ten musi wpływać na obrót GABA w obrębie synapsy. W części prac wykazano, że lewetiracetam wywiera swój przeciwpadaczkowy wpływ przez hamowanie kanałów wapniowych^(26,27). Specyficznym miejscem działania wydaje się w przypadku lewetiracetamu białko pęcherzyków synaptycznych SV2A^(24,28,29). Pęcherzyki synaptyczne są niezbędnymi organellami w przekazywaniu sygnałów pomiędzy komórkami nerwowymi i z tego powodu wydają się mieć istotny udział w epileptogenezie.

FARMAKOKINETYKA

W badaniach na szczurach stwierdzono, że po dootrzewnowym podaniu lewetiracetam szybko pojawia się w surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym – T_{max} (czas, jaki musi upłynąć od podania leku do osiągnięcia szczytowego/maksymalnego stężenia leku) w surowicy wynosi 0,25–0,50 h, a w płynie mózgowo-rdzeniowym 1,33–1,92 h⁽³⁰⁾, co sugeruje prostą, liniową kinetykę leku.

W badaniach na ludziach potwierdzono, że lek w populacji dzieci, dorosłych, osób starszych, pacjentów z niewydolnością nerek i wątroby ma parametry farmakokinetyczne zbliżone do tak zwanego idealnego leku przeciwpadaczkowego⁽³¹⁾. Podsumowując, można powiedzieć, że lek ten charakteryzuje się szybką adsorpcją z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym, bardzo dobrą biodostępnością, szybkim osiągnięciem stanu stacjonarnego (*steady-state concentrations*), liniową kinetyką, minimalnym wiązaniem leku do białek, brakiem metabolizmu w wątrobie⁽³²⁾, wydalaniem głównie dzięki nerkom i w konsekwencji brakiem istotnych interakcji na poziomie lek – lek. Dodatkowo farmakokinetyka lewetiracetamu jest taka sama w populacji kobiet, mężczyzn, osób pochodzenia azjatyckiego i rasy kaukaskiej⁽³³⁾ i jest on dobrze tolerowany jako terapia dodana u osób z padaczką lekooporną⁽³⁴⁾. Lek jest również dobrze tolerowany i bezpieczny po podaniu dożylnym⁽³⁵⁾.

Istotną i ciekawą obserwacją jest wzrost klirensu lewetiracetamu w trakcie ciąży o 207%, co wymaga z punktu widzenia klinicysty modyfikacji dawki leku w celu redukcji ryzyka wystąpienia napadu⁽³⁶⁾. Klirens lewetiracetamu zależy również od wieku – im młodsza populacja leczonych pacjentów, tym szybciej lek jest eliminowany⁽³⁷⁾, szczególnie w pierwszym tygodniu życia, ze względu na niedojrzałość układów enzymatycznych wątroby i nerek^(38,39). Z kolei pacjenci w starszym wieku wymagają 30–50% redukcji dawki leku⁽⁴⁰⁾. Wyniki badań wskazują również, że niektóre jednocześnie przyjmowane leki, takie jak karbamazepina, fenytoina i fenobarbital, zwiększają klirens lewetiracetamu, jednak wpływ ten jest niewielki⁽⁴¹⁾. Topiramet zwiększa klirens lewetiracetamu o 25%, a okskarbamazepina o 75%, natomiast kwas walproinowy zmniejsza klirens tego leku o 25%⁽⁴²⁾ – obserwacje te mogą mieć już znaczenie kliniczne i warto o nich pamiętać przy dobieraniu tzw. racjonalnej terapii. Pacjenci po zabiegach neurochirurgicznych z powodu urazu, krwawienia podpajęczynówkowego, krwiaka podtwardówkowego wymagają zwiększenia dawki leku, gdyż ich klirens lewetiracetamu wzrasta⁽⁴³⁾.

SZCZEGÓLNE GRUPY CHORYCH

Ponieważ padaczka stanowi często element chorób lub zespołów chorobowych, autorzy zdecydowali się na przedstawienie efektów działania lewetiracetamu w poszczególnych populacjach pacjentów.

LEWETIRACETAM A STAN PADACZKOWY

Stosowanie leków przeciwpadaczkowych w trakcie stanu padaczkowego opiera się obecnie na usystematyzowanych zaleceniach⁽⁴⁴⁾. Choć leki pierwszego i drugiego rzutu mają swoje ograniczenia (ich stosowanie wiąże się z istotnymi działaniami niepożądanymi, które mogą zagrażać życiu i zdrowiu pacjentów), z uwagi na niewielką liczbę preparatów dostępnych w formie doustnej są nadal stosowane. Lekiem nowej generacji, który ma formę zarejestrowaną do podawania doustnego, jest lewetiracetam. Jakkolwiek dla tego leku nie określono zaleceń dotyczących stosowania jako leku pierwszego lub drugiego rzutu⁽⁴⁴⁾, istnieją doniesienia wskazujące na skuteczność leczenia stanu padaczkowego, głównie jako leku drugiego wyboru po benzodiazepinach⁽⁴⁵⁾. Dodatkowo autorzy badania zwrócili uwagę, że ponad 60% pacjentów zostało wypisanych do domu z zaleceniem dalszego stosowania lewetiracetamu. Warto zwrócić uwagę na łatwość przeliczenia dawki obu postaci leku – podawanego doustnie i doustnie, która wynika z bardzo dobrej biodostępności leku po podaniu doustnym. Cecha ta odróżnia lewetiracetam np. od fenytoiny, której farmakokinetyka jest bardzo złożona. W jednym badaniu porównywano skuteczność oraz działania niepożądane lewetiracetamu w dawce 20 mg podawanego doustnie w ciągu 15 minut oraz lorazepamu w dawce 0,1 mg/kg podawanego w ciągu 2–4 minut *i.v.* Wyniki badania wskazują, że lewetiracetam ma porównywalną skuteczność w przerywaniu stanu padaczkowego oraz nie powoduje depresji ośrodka oddechowego i hipotonii, w związku z czym należy rozważyć jego stosowanie u tych pacjentów⁽⁴⁶⁾. Niemieccy autorzy zwracają uwagę na znakomitą odpowiedź chorych z niedrgawkowym stanem padaczkowym oraz ze stanem padaczkowym napadów częściowych, a ponadto zauważają, że lek ten może być stosowany u pacjentów z innymi ciężkimi chorobami⁽⁴⁷⁾.

LEWETIRACETAM A PACJENCI Z NIEWYDOLNOŚCIĄ NEREK

Wybór leku dla pacjentów z niewydolnością nerek i padaczką zależy od rodzaju padaczki. Nerki usuwają rozpuszczalne w wodzie substancje o małej objętości dystrybucji, między innymi lewetiracetam – 66% podanej dawki leku jest wydalane przez nerki w postaci niezmienionej, a 24% metabolizowane do nieczynnego metabolitu i również wydalane przez nerki. Niewydolność nerek powoduje akumulację w organizmie substancji o takim profilu farmakokinetycznym i wymaga od klinicysty dostosowania dawek lewetiracetamu do stopnia niewydolności nerek⁽³¹⁾. Z drugiej strony hemodializa usuwa dobrze rozpuszczalne w wodzie molekuly z organizmu, w związku z czym po jej wykonaniu powinno się podać dawkę uzupełniającą leku⁽⁴⁸⁾.

LEWETIRACETAM A PACJENCI Z NIEWYDOLNOŚCIĄ WĄTROBY

Leki przeciwpadaczkowe w większym (stara generacja leków) lub mniejszym (nowa generacja) stopniu ulegają metabolizmowi związanemu z wątrobą. W przypadku lewetiracetamu i marskości wątroby klasy A i B wg Childa-Pugha pacjenci nie wymagają zmiany dawkowania leku, natomiast w klasie C – tak. Powodem jest raczej uszkodzenie nerek w przebiegu marskości wątroby, dlatego pacjenci w tej grupie powinni otrzymywać połowę rekomendowanej dawki⁽⁴⁹⁾. Zaburzenie eliminacji lewetiracetamu przez nerki u pacjentów z marskością wątroby może wynikać z rozplemowego zapalenia kłębuszków nerkowych czy kwasicy kanalikowej w przebiegu cholestazy⁽⁴⁸⁾. Inne badania wskazują, że lek ten może stanowić dobre rozwiązanie dla pacjentów z marskością wątroby⁽⁵⁰⁾.

Ze względu na znikomy metabolizm wątrobowy lewetiracetam wydaje się użytecznym narzędziem do opanowania napadów padaczkowych u pacjentów po przeszczepie wątroby^(50–52) lub innych przeszczepach, zwłaszcza że jednym z często stosowanych leków u biorców narządów jest cyklosporyna, która nie wchodzi w niekorzystne interakcje z lewetiracetamem⁽⁵³⁾.

LEWETIRACETAM A PACJENCI Z UPOŚLEDZENIEM UMYSŁOWYM

W codziennej praktyce bardzo często spotyka się współwystępowanie padaczki i niepełnosprawności intelektualnej oraz zaburzeń psychicznych. Częstość występowania zaburzeń psychicznych jest zdecydowanie wyższa w przypadku padaczki skroniowej oraz padaczki opornej na leczenie niż w populacji ogólnej⁽⁵⁴⁾. Stosowanie leków przeciwpadaczkowych w tej grupie chorych może mieć pozytywny bądź negatywny wpływ na towarzyszące padaczce problemy psychiatryczne. Kilka badań wskazuje na pozytywny wpływ lewetiracetamu na częstość występowania napadów padaczkowych oraz brak pozytywnego wpływu na zachowanie i funkcjonowanie, z kolei inni badacze podkreślają częstsze w tej grupie objawy uboczne związane z zachowaniem^(55–57). Z tego powodu należy zachować ostrożność u pacjentów z wcześniej rozpoznaną psychozą i przy włączaniu leku zastosować zmniejszoną dawkę⁽⁵⁴⁾.

LEWETIRACETAM A PACJENCI Z ZESPOŁEM NADPOBUDLIWOŚCI PSYCHORUCHOWEJ Z DEFICYTEM UWAGI

Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (*attention deficit hyperactivity disorder*, ADHD) dość często współistnieje z padaczką. Schorzenie to dotyczy około 2–4% dzieci w wieku szkolnym,

a w populacji pacjentów z padaczką odsetek ten jest 3 do 5 razy wyższy⁽⁵⁸⁾. Istnieje niewiele doniesień na temat leczenia pacjentów z ADHD lewetiracetamem. Publikacje te dotyczą pozytywnego wpływu leku na nocny zapis EEG⁽⁵⁹⁾ i istotne zmniejszenie występujących z nim zaburzeń snu – zespołu niespokojnych nóg, czego efektem jest poprawa jakości snu u tych pacjentów^(60,61).

LEWETIRACETAM A PACJENCI Z HIV

Częstość występowania napadów padaczkowych w grupie pacjentów HIV-pozytywnych wynosi około 6%, a jego najczęstszą etiologią są PML i toksoplazmoza, zaburzenia metaboliczne, działania niepożądane leków i choroby naczyniowe mózgu⁽⁶²⁾. Obecnie nie ma jasnych wytycznych co do stosowania leków przeciwpadaczkowych⁽⁶³⁾ w tej grupie chorych, jednak przy doborze leku należy uwzględnić etiologię i typ napadów, metabolizm leku i ewentualne interakcje farmakokinetyczne i farmakodynamiczne związane ze stosowanymi równocześnie i, co ważne, przewlekle lekami przeciwwirusowymi. Lewetiracetam z uwagi na swój profil farmakokinetyczny i brak ciężkich działań niepożądanych jest zalecany jako leczenie pierwszorazowe w przypadku padaczki w przebiegu HIV⁽⁶⁴⁾.

LEWETIRACETAM A PACJENCI Z UDAREM NIEDOKRWIENNYM

Udar mózgu jest wiodącą przyczyną objawowej padaczki u osób dorosłych, szczególnie u osób starszych, i stanowi około 11% wszystkich przyczyn padaczki⁽⁶⁵⁾. Prawdopodobieństwo wystąpienia padaczki po udarze wynosi około 11,5% w ciągu 5 lat i jest najwyższe w pierwszym roku po incydencie naczyniowym^(66,67). Wpływ padaczki poudarowej na śmiertelność i niezależność pacjentów od innych osób pozostaje nierozstrzygnięty. Wyniki części badań wskazują, że wystąpienie napadu padaczkowego lub padaczki po udarze niedokrwiennym wiąże się z większą śmiertelnością pacjentów w ostrym okresie udaru^(68,69), jednak w innych pracach takiej zależności nie stwierdzono⁽⁷⁰⁾ lub podawano przeciwstawne wnioski⁽⁷¹⁾.

Na modelu zwierzęcym wykazano, że leki przeciwpadaczkowe mają neuroprotektoryjny wpływ na niedokrwiony układ nerwowy⁽⁷²⁾. Jednym z tych leków jest lewetiracetam⁽⁷³⁾, który wykazuje swój neuroprotektoryjny wpływ przez zahamowanie apoptozy w niedokrwionej tkance nerwowej⁽⁷⁴⁾. Obserwacja ta daje klinicytom nadzieje na stosowanie w przyszłości „nowej” klasy leków w trakcie udaru niedokrwiennego, TIA, nagłego zatrzymania krążenia, lub u dzieci, u których wystąpiło niedotlenienie ośrodkowego układu nerwowego w trakcie porodu.

Kolejnym ważnym aspektem udaru niedokrwiennego mózgu w późnym wieku jest polipragmazja, wynikająca

z leczenia wcześniej ujawniających się chorób. Z tego względu lek przeciwpadaczkowy włączany w tym wieku należy dobrać w taki sposób, aby nie wchodził w interakcje z innymi lekami stosowanymi przewlekle – w szczególności antykoagulantami, miał niewiele działań niepożądanych i znikomy wpływ na funkcje poznawcze, masę kostną oraz zaburzenia wodno-elektrolitowe, a także by można go było włączać powoli⁽⁷⁵⁾. Kryteria takiej substancji spełnia między innymi lewetiracetam – nie dziwią wyniki randomizowanego badania porównującego karbamazepinę i lewetiracetam u pacjentów po udarze niedokrwiennym, z których wynika, iż lewetiracetam jest zdecydowanie bardziej bezpieczny niż karbamazepina. W badaniu wykazano również wieloaspektową wyższość lewetiracetamu nad karbamazepiną, jeśli chodzi o wpływ leku na funkcje poznawcze⁽⁷⁶⁾; ostatecznie potwierdziło to wcześniejsze obserwacje dotyczące lewetiracetamu^(77,78).

LEWETIRACETAM A STOSOWANIE DOUSTNYCH LEKÓW ANTYKONCEPCYJNYCH

Kobietę chorującą na padaczkę i planującą posiadanie dzieci należy poinformować o teratogennym wpływie leków przeciwpadaczkowych na płód oraz możliwości zastosowania i skuteczności antykoncepcji. Do popularnych metod zapobiegania ciąży należy doustna antykoncepcja, której nieskuteczność roczna oceniana jest na mniej niż 1%, jednak w rzeczywistości wynosi około 2–7%⁽⁷⁹⁾. W przypadku pacjentek z padaczką do nieskuteczności doustnych środków antykoncepcyjnych może dochodzić na skutek nieprzestrzegania zaleceń lekarskich z różnych przyczyn, co zostało potwierdzone w badaniach z lat osiemdziesiątych⁽⁸⁰⁾.

Lewetiracetam nie zmienia farmakokinetyki etynyloestradiolu i lewonorgestrelu oraz stężenia progesteronu i LH u zdrowych kobiet⁽⁸¹⁾. Nie zaobserwowano również wpływu doustnych leków antykoncepcyjnych na klirens lewetiracetamu⁽⁸²⁾. Obserwacje te stanowią potwierdzenie wniosków, jakie można było wysnuć na podstawie analizy właściwości farmakokinetycznych lewetiracetamu.

PODSUMOWANIE

Lewetiracetam należy do nowej generacji leków przeciwpadaczkowych o coraz szerszych wskazaniach medycznych, i to nie tylko neurologicznych. Lek ten ma farmakokinetykę najbardziej zbliżoną do tak zwanego idealnego leku przeciwpadaczkowego, a także specyficzny/unikalny mechanizm działania farmakodynamicznego. Dodatkowo od niedługo czasu w Polsce można go stosować jako lek pierwszego rzutu w leczeniu padaczki. Zatem jego cechy farmakologiczne oraz możliwości jego zastosowania na początku leczenia

czynią z niego bardzo dobre i skuteczne narzędzie w rękach lekarza neurologa.

Uwagi: W nazwie substancji czynnej opisywanej w artykule autorzy użyli polskich znaków – levetiracetam (ang. *levetiracetam*), zgodnie z zaleceniami Rady Języka Polskiego.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

- Cendrowski W.: Neuroepidemiologia kliniczna. Volumes, Wrocław 1997.
- Nadkarni S., LaJoie J., Devinsky O.: Current treatments of epilepsy. *Neurology* 2005; 64 (12 suppl. 3): S2–S11.
- Ashhab M.U., Omran A., Kong H. i wsp.: Expressions of tumor necrosis factor alpha and microRNA-155 in immature rat model of status epilepticus and children with mesial temporal lobe epilepsy. *J. Mol. Neurosci.* 2013; 51: 950–958.
- Voutsinos-Porche B., Koning E., Kaplan H. i wsp.: Temporal patterns of the cerebral inflammatory response in the rat lithium-pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Neurobiol. Dis.* 2004; 17: 385–402.
- Lehtimäki K.A., Liimatainen S., Peltola J., Arvio M.: The serum level of interleukin-6 in patients with intellectual disability and refractory epilepsy. *Epilepsy Res.* 2011; 95: 184–187.
- Kim J.E., Choi H.C., Song H.K. i wsp.: Levetiracetam inhibits interleukin-1 beta inflammatory responses in the hippocampus and piriform cortex of epileptic rats. *Neurosci. Lett.* 2010; 471: 94–99.
- Rijkers K., Majoie H.J., Hoogland G. i wsp.: The role of interleukin-1 in seizures and epilepsy: a critical review. *Exp. Neurol.* 2009; 216: 258–271.
- French J.A., Kanner A.M., Bautista J. i wsp.: Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; American Epilepsy Society: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004; 62: 1261–1273.
- French J.A., Kanner A.M., Bautista J. i wsp.: Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; American Epilepsy Society: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new onset epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004; 62: 1252–1260.
- Kacperska M.J., Jastrzębski K., Kozera-Kępiński A., Klimek A.: Wybrane farmakokinetyczne interakcje leków w trakcie leczenia padaczki. Część I. Aktualn. Neurol. 2013; 13: 40–49.
- Jastrzębski K., Kacperska M.J., Kozera-Kępiński A., Klimek A.: Wybrane farmakokinetyczne interakcje leków w trakcie leczenia padaczki. Część II. Aktualn. Neurol. 2013; 13: 50–55.
- Perucca E., French J., Bialer M.: Development of new antiepileptic drugs: challenges, incentives, and recent advances. *Lancet Neurol.* 2007; 6: 793–804.
- Elger C.E., Fernández G.: Options after the first antiepileptic drug has failed. *Epilepsia* 1999; 40 suppl. 6: S9–S12; discussion S73–S74.
- Berg M.J.: What's the problem with generic antiepileptic drugs? A call to action. *Neurology* 2007; 68: 1245–1246.
- Liow K., Barkley G.L., Pollard J.R. i wsp.: American Academy of Neurology: Position statement on the coverage of anticonvulsant drugs for the treatment of epilepsy. *Neurology* 2007; 68: 1249–1250.
- Crawford P., Feely M., Guberman A., Kramer G.: Are there potential problems with generic substitution of antiepileptic drugs? A review of issues. *Seizure* 2006; 15: 165–176.
- Gower A.J., Noyer M., Verloes R. i wsp.: ucb L059, a novel anti-convulsant drug: pharmacological profile in animals. *Eur. J. Pharmacol.* 1992; 222: 193–203.
- Shorvon S.: Pyrrolidone derivatives. *Lancet* 2001; 358: 1885–1892.
- Obeso J.A., Artieda J., Luquin M.R. i wsp.: Antimyoclonic action of piracetam. *Clin. Neuropharmacol.* 1986; 9: 58–64.
- Fedi M., Reutens D., Dubeau F. i wsp.: Long-term efficacy and safety of piracetam in the treatment of progressive myoclonus epilepsy. *Arch. Neurol.* 2001; 58: 781–786.
- Löscher W., Hönack D.: Profile of ucb L059, a novel anticonvulsant drug, in models of partial and generalized epilepsy in mice and rats. *Eur. J. Pharmacol.* 1993; 232: 147–158.
- Klitgaard H., Matagne A., Gobert J., Wülfert E.: Evidence for a unique profile of levetiracetam in rodent models of seizures and epilepsy. *Eur. J. Pharmacol.* 1998; 353: 191–206.
- Kasteleijn-Nolst Trenite D.G., i wsp.: Photosensitive epilepsy: a model to study the effects of antiepileptic drugs. Evaluation of the piracetam analogue, levetiracetam. *Epilepsy Res.* 1996; 25: 225–230.
- Noyer M., Gillard M., Matagne A. i wsp.: 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.
- Sills G.J., Leach J.P., Fraser C.M. i wsp.: Neurochemical studies with the novel anticonvulsant levetiracetam in mouse brain. *Eur. J. Pharmacol.* 1997; 325: 35–40.
- Margineanu D.G., Wülfert E.: Inhibition by levetiracetam of a non-GABA_A receptor-associated epileptiform effect of bicuculline in rat hippocampus. *Br. J. Pharmacol.* 1997; 122: 1146–1150.
- Lukyanetz E.A., Shkryl V.M., Kostyuk P.G.: Selective blockade of N-type calcium channels by levetiracetam. *Epilepsia* 2002; 43: 9–18.
- Fuks B., Gillard M., Michel P. i wsp.: Localization and photoaffinity labelling of the levetiracetam binding site in rat brain and certain cell lines. *Eur. J. Pharmacol.* 2003; 478: 11–19.
- Lynch B.A., Lambeng N., Nocka K. i wsp.: The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2004; 101: 9861–9866.
- Doheny H.C., Ratnaraj N., Whittington M.A. i wsp.: Blood and cerebrospinal fluid pharmacokinetics of the novel anticonvulsant levetiracetam (ucb L059) in the rat. *Epilepsy Res.* 1999; 34: 161–168.
- Patsalos P.N.: Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. *Pharmacol. Ther.* 2000; 85: 77–85.
- Nicolas J.M., Collart P., Gerin B. i wsp.: In vitro evaluation of potential drug interactions with levetiracetam, a new antiepileptic agent. *Drug Metab. Dispos.* 1999; 27: 250–254.
- Toublanc N., Lacroix B.D., Yamamoto J.: Development of an integrated population pharmacokinetic model for oral levetiracetam in populations of various ages and ethnicities. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 2014; 29: 61–68.
- Grant R., Shorvon S.D.: Efficacy and tolerability of 1000–4000 mg per day of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory epilepsy. *Epilepsy Res.* 2000; 42: 89–95.
- Weinstock A., Ruiz M., Gerard D. i wsp.: Prospective open-label, single-arm, multicenter, safety, tolerability, and phar-

- macokinetic studies of intravenous levetiracetam in children with epilepsy. *J. Child Neurol.* 2013; 28: 1423–1429.
36. Reisinger T.L., Newman M., Loring D.W. i wsp.: Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2013; 29: 13–18.
 37. Dahlin M.G., Wide K., Ohman I.: Age and comedication influence levetiracetam pharmacokinetics in children. *Pediatr. Neurol.* 2010; 43: 231–235.
 38. Italiano D., Perucca E.: Clinical pharmacokinetics of new-generation antiepileptic drugs at the extremes of age: an update. *Clin. Pharmacokinet.* 2013; 52: 627–645.
 39. Sharpe C.M., Capparelli E.V., Mower A. i wsp.: A seven-day study of the pharmacokinetics of intravenous levetiracetam in neonates: marked changes in pharmacokinetics occur during the first week of life. *Pediatr. Res.* 2012; 72: 43–49.
 40. Contin M., Mohamed S., Albani F. i wsp.: Levetiracetam clinical pharmacokinetics in elderly and very elderly patients with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2012; 98: 130–134.
 41. Contin M., Albani F., Riva R., Baruzzi A.: Levetiracetam therapeutic monitoring in patients with epilepsy: effect of concomitant antiepileptic drugs. *Ther. Drug. Monit.* 2004; 26: 375–379.
 42. Johannessen Landmark C., Baftiu A., Tysse I. i wsp.: Pharmacokinetic variability of four newer antiepileptic drugs, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, and topiramate: a comparison of the impact of age and comedication. *Ther. Drug. Monit.* 2012; 34: 440–445.
 43. Spencer D.D., Jacobi J., Juenke J.M. i wsp.: Steady-state pharmacokinetics of intravenous levetiracetam in neurocritical care patients. *Pharmacotherapy* 2011; 31: 934–941.
 44. Meierkord H., Boon P., Engelsens B. i wsp.: European Federation of Neurological Societies: EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *Eur. J. Neurol.* 2010; 17: 348–355.
 45. Cook A.M., Castle A., Green A. i wsp.: Practice variations in the management of status epilepticus. *Neurocrit. Care* 2012; 17: 24–30.
 46. Misra U.K., Kalita J., Maurya P.K.: Levetiracetam versus lorazepam in status epilepticus: a randomized, open labeled pilot study. *J. Neurol.* 2012; 259: 645–648.
 47. Berning S., Boesebeck F., van Baalen A., Kellinghaus C.: Intravenous levetiracetam as treatment for status epilepticus. *J. Neurol.* 2009; 256: 1634–1642.
 48. Lacerda G., Krummel T., Sabourdy C. i wsp.: Optimizing therapy of seizures in patients with renal or hepatic dysfunction. *Neurology* 2006; 67 (supl. 4): S28–S33.
 49. Brockmüller J., Thomsen T., Wittstock M. i wsp.: Pharmacokinetics of levetiracetam in patients with moderate to severe liver cirrhosis (Child-Pugh classes A, B, and C): characterization by dynamic liver function tests. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2005; 77: 529–541.
 50. Bilo L., Meo R., de Leva M.F. i wsp.: Levetiracetam in patients with epilepsy and chronic liver disease: observations in a case series. *Clin. Neuropharmacol.* 2008; 31: 221–225.
 51. Glass G.A., Stankiewicz J., Mithoefer A. i wsp.: Levetiracetam for seizures after liver transplantation. *Neurology* 2005; 64: 1084–1085.
 52. Chabolla D.R., Harnois D.M., Meschia J.F.: Levetiracetam monotherapy for liver transplant patients with seizures. *Transplant. Proc.* 2003; 35: 1480–1481.
 53. Franzoni E., Sarajlija J., Garone C. i wsp.: No kinetic interaction between levetiracetam and cyclosporine: a case report. *J. Child Neurol.* 2007; 22: 440–442.
 54. Brodtkorb E., Mula M.: Optimizing therapy of seizures in adult patients with psychiatric comorbidity. *Neurology* 2006; 67 (supl. 4): S39–S44.
 55. Beavis J., Meek A., Felce D., Kerr M.: A prospective multi-centre open label study of the use of levetiracetam as add-on treatment in patients with epilepsy and intellectual disabilities. *Seizure* 2009; 18: 279–284.
 56. Hurtado B., Koepp M.J., Sander J.W., Thompson P.J.: The impact of levetiracetam on challenging behavior. *Epilepsy Behav.* 2006; 8: 588–592.
 57. Brodtkorb E., Klees T.M., Nakken K.O. i wsp.: Levetiracetam in adult patients with and without learning disability: focus on behavioral adverse effects. *Epilepsy Behav.* 2004; 5: 231–235.
 58. Aldenkamp A.P., Arzimanoglu A., Reijs R., Van Mil S.: Optimizing therapy of seizures in children and adolescents with ADHD. *Neurology* 2006; 67 (supl. 4): S49–S51.
 59. Bakke K.A., Larsson P.G., Eriksson A.S., Eeg-Olofsson O.: Levetiracetam reduces the frequency of interictal epileptiform discharges during NREM sleep in children with ADHD. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2011; 15: 532–538.
 60. Gagliano A., Aricò I., Calarese T. i wsp.: Restless Leg Syndrome in ADHD children: levetiracetam as a reasonable therapeutic option. *Brain Dev.* 2011; 33: 480–486.
 61. Larsson P.G., Bakke K.A., Bjørnæs H. i wsp.: The effect of levetiracetam on focal nocturnal epileptiform activity during sleep – a placebo-controlled double-blind cross-over study. *Epilepsy Behav.* 2012; 24: 44–48.
 62. Kellinghaus C., Engbring C., Kovac S. i wsp.: Frequency of seizures and epilepsy in neurological HIV-infected patients. *Seizure* 2008; 17: 27–33.
 63. Birbeck G.L., French J.A., Perucca E. i wsp.: Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; Ad Hoc Task Force of the Commission on Therapeutic Strategies of the International League Against Epilepsy: Evidence-based guideline: Antiepileptic drug selection for people with HIV/AIDS: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Ad Hoc Task Force of the Commission on Therapeutic Strategies of the International League Against Epilepsy. *Neurology* 2012; 78: 139–145.
 64. Siddiqi O., Birbeck G.L.: Safe treatment of seizures in the setting of HIV/AIDS. *Curr. Treat. Options Neurol.* 2013; 15: 529–543.
 65. Hauser W.A., Annegers J.F., Kurland L.T.: Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia* 1993; 34: 453–468.
 66. Burn J., Dennis M., Bamford J. i wsp.: Epileptic seizures after a first stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *BMJ* 1997; 315: 1582–1587.
 67. So E.L., Annegers J.F., Hauser W.A. i wsp.: Population-based study of seizure disorders after cerebral infarction. *Neurology* 1996; 46: 350–355.
 68. Arboix A., Comes E., García-Eroles L. i wsp.: Prognostic value of very early seizures for in-hospital mortality in atherothrombotic infarction. *Eur. Neurol.* 2003; 50: 78–84.
 69. Shinton R.A., Gill J.S., Melnick S.C. i wsp.: The frequency, characteristics and prognosis of epileptic seizures at the onset of stroke. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1988; 51: 273–276.
 70. Kilpatrick C.J., Davis S.M., Tress B.M. i wsp.: Epileptic seizures in acute stroke. *Arch. Neurol.* 1990; 47: 157–160.
 71. Reith J., Jørgensen H.S., Nakayama H. i wsp.: Seizures in acute stroke: predictors and prognostic significance. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1997; 28: 1585–1589.
 72. Ryvlin P., Montavont A., Nighoghossian N.: Optimizing therapy of seizures in stroke patients. *Neurology* 2006; 67 (supl. 4): S3–S9.
 73. Belcastro V., Pierguidi L., Tambasco N.: Levetiracetam in brain ischemia: clinical implications in neuroprotection and prevention of post-stroke epilepsy. *Brain Dev.* 2011; 33: 289–293.
 74. Kilicdag H., Dagloglu K., Erdogan S. i wsp.: The effect of levetiracetam on neuronal apoptosis in neonatal rat model of hypoxic ischemic brain injury. *Early Hum. Dev.* 2013; 89: 355–360.

75. Gilad R.: Management of seizures following a stroke: what are the options? *Drugs Aging* 2012; 29: 533–538.
76. Consoli D., Bosco D., Postorino P. i wsp.; EPIC Study: Levetiracetam versus carbamazepine in patients with late poststroke seizures: a multicenter prospective randomized open-label study (EpIC Project). *Cerebrovasc. Dis.* 2012; 34: 282–289.
77. Kutlu G., Gomceli Y.B., Unal Y., Inan L.E.: Levetiracetam monotherapy for late poststroke seizures in the elderly. *Epilepsy Behav.* 2008; 13: 542–544.
78. Belcastro V., Costa C., Galletti F. i wsp.: Levetiracetam in newly diagnosed late-onset post-stroke seizures: a prospective observational study. *Epilepsy Res.* 2008; 82: 223–226.
79. Harden C.L., Leppik I.: Optimizing therapy of seizures in women who use oral contraceptives. *Neurology* 2006; 67 (supl. 4): S56–S58.
80. Coulam C.B., Annegers J.F.: Do anticonvulsants reduce the efficacy of oral contraceptives? *Epilepsia* 1979; 20: 519–525.
81. Ragueneau-Majlessi I., Levy R.H., Janik F.: Levetiracetam does not alter the pharmacokinetics of an oral contraceptive in healthy women. *Epilepsia* 2002; 43: 697–702.
82. Sabers A., Christensen J.: No effect of oral contraceptives on the metabolism of levetiracetam. *Epilepsy Res.* 2011; 95: 277–279.

Zasady prenumeraty kwartalnika „Aktualności Neurologiczne”

1. Prenumeratę można rozpocząć od dowolnego numeru pisma. Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.
2. Pojedynczy egzemplarz kwartalnika kosztuje 25 zł. Przy zamówieniu rocznej prenumeraty (4 kolejne numery) koszt całorocznej prenumeraty wynosi 80 zł.
3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu). Cena numeru archiwalnego – 25 zł.
4. Zamówienie można złożyć:
 - Wypełniając załączony blankiet i dokonując wpłaty w banku lub na poczcie.
 - Dokonując przelewu z własnego konta bankowego (ROR) – wpłaty należy kierować na konto: Medical Communications Sp. z o.o., ul. Powsińska 34, 02-903 Warszawa Deutsche Bank PBC SA 42 1910 1048 2215 9954 5473 0001 Prosimy o podanie dokładnych danych imiennych i adresowych. W tytule przelewu proszę wpisać: „Prenumerata AN”.
 - Droga mailową: redakcja@neurologia.com.pl.
 - Telefonicznie lub faksem: tel.: 22 651 97 83, faks: 22 842 53 63.
 - Wypełniając formularz prenumeraty zamieszczony na stronie www.psychiatria.com.pl/gazeta.an/pol/index.php?akcja=zamow_prenumerate.
5. Zamawiający, którzy chcą otrzymać fakturę VAT, proszeni są o kontakt z redakcją.

Rules of subscription to the quarterly “Aktualności Neurologiczne”

1. Subscription may begin at any time. Subscribers will receive ordered volumes of the journal to the address provided.
2. A single volume of the quarterly costs 8 EUR. The cost of annual subscription (4 consecutive volumes) is 30 EUR.
3. Archival volumes may be ordered at a price of 8 EUR per volume until the stock lasts.
4. Orders may be placed:
 - By filling-in attached form and making a payment by bank or post-office.
 - By making a money transfer from own bank account – payments should be made payable to: Medical Communications Sp. z o.o., ul. Powsińska 34, 02-903 Warszawa Deutsche Bank PBC SA 42 1910 1048 2215 9954 5473 0001 For foreign subscribers: Account Name: Medical Communications Sp. z o.o. Bank Name: Deutsche Bank PBC S.A. Bank Address: 02-903 Warszawa, ul. Powsińska 42/44 Account number: 15 1910 1048 2215 9954 5473 0002 SWIFT Code/IBAN: DEUTPLPK Please provide a precise address and nominative data.
 - By e-mail: redakcja@neurologia.com.pl.
 - By phone or by fax: phone: +48 22 651 97 83, fax: +48 22 842 53 63.
 - Filling-in a subscription form, which may be found on the page www.psychiatria.com.pl/gazeta.an/index.php?akcja=zamow_prenumerate.
5. Customers wishing a VAT invoice, are requested to contact directly the Editor.