

Received: 21.10.2018
Accepted: 28.02.2019
Published: 17.09.2019

Lewetiracetam – lek z perspektywą wykorzystania nie tylko w terapii padaczki*

Levetiracetam – a drug that can be used not only in the treatment of epilepsy

Bogusława Pietrzak, Alicja Natanek, Ewa Zwierzyńska

Zakład Farmakodynamiki Katedry Biofarmacji Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Streszczenie

Lewetiracetam, należący do grupy leków przeciwpadaczkowych nowej generacji, charakteryzuje się unikalnym i niedokładnie jeszcze poznanym mechanizmem działania. Poprzez wiązanie się z białkiem pęcherzyków synaptycznych SV2A wpływa na uwalnianie neuroprzekaźników. Ponadto oddziałuje na kanały wapniowe, hamuje aktywność transmisji glutaminergicznej oraz wpływa na transmisję GABA-ergiczną m.in. przez zmniejszanie indukowanej przez jony Zn^{2+} supresji presynaptycznych receptorów $GABA_A$ oraz regulowanie działania antagonistów receptora $GABA_A$. Inną składową mechanizmu działania lewetiracetamu jest jej aktywność neuroprotekcjna, związana z wpływem na procesy transkrypcji, neurotransmisji, działaniem antyoksydacyjnym i przeciwzapalnym. Wyniki badań ostatnich lat wskazują, że ta złożona aktywność leku umożliwia wykorzystanie go w łagodzeniu epileptogenezy, napadów padaczkowych pojawiających się u pacjentów po udarze lub urazie mózgu oraz w neuropatii cukrzycowej. Ponadto lek może korzystnie wspomagać terapię napadów padaczkowych u pacjentów z chorobą Alzheimera oraz łagodzenie dyskinez u osób z chorobą Parkinsona, leczonych lewodopą.

Słowa kluczowe: lewetiracetam • neuroprotekcja • nowe wskazania • mechanizm działania

Summary

Levetiracetam, which belongs to the new generation of antiepileptic drugs, has a unique and not well-known mechanism of action. The drug affects the release of neurotransmitters through the binding to the synaptic vesicle protein SV2A. Moreover, it acts on calcium channels, inhibits glutamatergic neurotransmission and affects GABA-ergic neurotransmission through e.g. the Zn^{2+} -induced suppression of $GABA_A$ -mediated presynaptic inhibition and the modulation of the action of $GABA_A$ antagonists. Levetiracetam has also neuroprotective activity which is associated with the influence on transcription processes, neurotransmission, antioxidant and anti-inflammatory activity. The results of recent research indicate that this complex action creates the prospect of using it in the alleviation of epileptogenesis, poststroke seizures, seizure prophylaxis in brain injured patients and diabetic neuropathy. Furthermore, the drug may also have a beneficial effect in the treatment of Alzheimer patients with epileptic seizures and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease.

Keywords: levetiracetam • neuroprotection • new indications • mechanism of action

*Praca finansowana przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi nr grantu: 502-34-095.

GICID	01.3001.0013.4670
DOI:	10.5604/01.3001.0013.4670
Word count:	6260
Tables:	–
Figures:	–
References:	54

Adres autorki: dr hab. n. farm. prof. nadzw. Bogusława Pietrzak, Zakład Farmakodynamiki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź; e-mail: boguslawa.pietrzak@umed.lodz.pl

Wykaz skrótów: **BDNF** – mózgowy czynnik wzrostu, **CA1, CA3** – obszary hipokampa, **CGI** – skala ogólnego wrażenia klinicznego, **EAAC-1** – transporter glutaminianu i GABA, **GAT-3** – transporter glutaminianu i GABA, **GTRAP3-18** – białka regulujące transport glutaminianu, **HeLa** – linia komórkowa pochodząca z komórek raka szyjki macicy, **IEGs** – geny wczesnej odpowiedzi komórkowej (immediate early genes), **IL** – interleukina, **i.p.** – podanie dootrzewnowe, **i.v.** – podanie dożylnie, **IP₃** – trifosforan inozytolu, **NGF** – czynnik wzrostu nerwów, **p.o.** – podanie doustne, **PTZ** – pentylenetetrazol, **QUIN** – kwas chinolinowy, **ROS** – reaktywne formy tlenu, **SER** – model drgawek u szczurów (spontaneously epileptic rat), **SNARE** – kompleks białek, **SV** – białko pęcherzyków synaptycznych, **UPDRS** – ujednolicona skala oceny choroby Parkinsona.

Lewetiracetam to pochodna pirolidyny o budowie zbliżonej do piracetamu, należąca do grupy leków przeciwpadaczkowych nowej generacji, cechująca się odmiennym mechanizmem działania oraz aktywnością neuroprotektoryjną. Obecnie lek jest wykorzystywany w monoterapii lub w terapii skojarzonej napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych oraz jako lek wspomagający terapię napadów mioklonicznych i toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych. Podejmowane są także próby oceny korzyści zastosowania lewetiracetamu w innych schorzeniach, poza padaczką. Aktywność neuroprotektoryjna leku umożliwia wykorzystanie go w łagodzeniu epileptogenezy [29], u pacjentów po udarach [7] i urazach mózgu [50], w neuropatii cukrzycowej [13] czy chorobach neurodegeneracyjnych [2, 9, 43, 51]. W artykule przedstawiono przegląd danych z piśmiennictwa dotyczących tych zagadnień.

Mechanizm przeciwdrgawkowego działania lewetiracetamu nie jest nadal w pełni poznany, ale różni się istotnie od obecnie stosowanych leków. Jego wielokierunkowy charakter wiąże się z pośrednim modulującym wpływem leku na różne neurotransmisje, zarówno pobudzające, jak i hamujące.

DZIAŁANIE PRZEZ BIAŁKA PĘCHERZYKÓW SYNAPTYCZNYCH SV2A

Wyniki wielu badań wskazują, że miejscem wiązania lewetiracetamu w tkance mózgowej jest białko pęcherzyków synaptycznych SV2A. Antygen tego białka został odkryty dzięki przeciwciału monoklonalnemu skierowanemu przeciwko cholinergicznym pęcherzykom wytwarzanym w narządzie u ryby *Discopyge ommata*. Wykazano, że białko SV2 jest obecne u wszystkich kręgowców w każdym pęcherzyku synaptycznym oraz wewnątrzwydzielniczym i może występować w trzech izoformach: SV2A, SV2B oraz SV2C.

Białko pęcherzyków synaptycznych składa się z dwunastu transbłonowych regionów. Obie sekwencje terminalne są skierowane w stronę cytoplazmy. Przy N-końcu znajduje się łańcuch aminokwasów, który zawiera tylko krótki odcinek identyczny w każdej z trzech izoform. Ze względu na miejsce występowania tych białek, najbardziej uniwersalne jest białko SV2A. Znajduje się we wszystkich strukturach mózgu, niezależnie od rodzaju neuroprzekaźnika powiązanego z neuronem. Bardziej ograniczoną ekspresją charakteryzuje się izoforma SV2B, natomiast SV2C znajduje się na najmniejszej liczbie neuronów [20]. Różne izoformy mogą być obecne na tym samym pęcherzyku synaptycznym, niektóre z neuronów zawierają zarówno SV2A, jak i SV2B [1].

Nie poznano jeszcze dokładnie mechanizmu, jakim posługują się białka SV2. Istnieje kilka hipotez o tym, w jaki sposób kontrolują one uwalnianie mediatorów w synapsie. Jedna z nich zakłada, że w celu napełnienia pęcherzyków synaptycznych neuroprzekaźnikiem konieczne jest utrzymanie odpowiedniego gradientu elektrochemicznego, wytwarzanego z udziałem pompy protonowej. Jedną z możliwości działania białek SV2 jest modulowanie różnicy stężeń wolnych protonów i ich ładunków w poprzek błony biologicznej. Zmiany gradientu elektrochemicznego w różny sposób mogą wpływać na transport neuroprzekaźników. Możliwe jest, że białka SV2 są transporterami chlorków. Zmiany do jakich dochodzi w szlaku chlorkowym mogą więc regulować wychwyt neuroprzekaźników [1]. Innym możliwym mechanizmem działania białka SV2 jest regulacja poziomu jonów wapnia w zakończeniach aksonów. Może to tworzyć transporter jonów wapniowych, niezbędnych do migracji pęcherzyków synaptycznych w stronę błony presynaptycznej, a następnie do egzocytozy i uwolnienia neuroprzekaźnika do szczeliny synaptycznej. W neuronach pozbawionych form SV2A oraz SV2B, w których

wywoływano co najmniej dwa występujące po sobie potencjały czynnościowe, obserwowano wzrost uwalniania neuroprzebieżników [20].

W badaniu na myszach pozbawionych SV2A wykazano, że brak tych białek prowadzi do rozwoju napadów drgawek. Zwierzęta padały w trzecim tygodniu życia, co sugeruje, że białka te mogą być niezbędne do fizjologicznego, prawidłowego uwalniania neuroprzebieżników w synapsach [8]. U myszy modyfikowanych, pozbawionych białka SV2A, nie dochodziło do wiązania się cząsteczki pochodnej lewetiracetamu, co potwierdza, że białko to jest punktem uchwytu działania leku. Jednak dokładny opis wpływu lewetiracetamu na białko SV2A pozostaje problematyczny ze względu na nie do końca poznany mechanizm działania samego białka [26].

Stwierdzono, że fosforylacja białka SV2 zwiększa jego wiązanie z innym białkiem – synaptotagminą, która zawiera w swojej strukturze miejsce wiązania jonów wapnia i pośrednio uczestniczy w regulacji procesu egzocytozy pęcherzyków synaptycznych. Możliwe jest również, że białko SV2 wpływa na wiązanie się synaptotagminy z innymi cząsteczkami [39].

LEWETIRACETAM A JONY WAPNIA I CYNKU

Jony wapnia pełnią bardzo ważną rolę związaną z przekazywaniem informacji między neuronami. Podczas procesów fizjologicznych, takich jak uwalnianie neuroprzebieżnika czy neuroplastyczności, dochodzi do krótkich, kontrolowanych wzrostów stężenia jonów Ca^{2+} , niewywołujących jakichkolwiek patologicznych zmian w strukturach mózgu. Natomiast silny i nieodwracalny wzrost stężenia tych jonów uszkadza, a nawet powoduje śmierć neuronów z powodu nadmiernego uwalniania neuroprzebieżników, np. glutaminy. Wystąpić może stan/napad padaczkowy, udar lub poważny uraz mózgu. Może również dojść do przedłużonego, odwracalnego wzrostu stężenia jonów Ca^{2+} , wywołującego patologiczne zmiany plastyczności, które też przyczyniają się do rozwoju zaburzeń funkcjonalnych, m.in. padaczki [10].

U chorych na padaczkę obserwuje się wzrost stężenia jonów wapnia, zwłaszcza w neuronach hipokampa. Jednym z celów postępowania terapeutycznego jest obniżenie poziomu tych jonów, aby nie dopuścić do uszkodzeń neuronów i gwałtownego rozwoju choroby. Ich wpływ z magazynów wewnątrzkomórkowych kontrolują receptory rianodynowe oraz receptory trifosforanu inozytolu (IP_3) [35]. Zastosowanie substancji blokującej te receptory zmniejsza wpływ jonów wapnia z retikulum endoplazmatycznego. Zaobserwowano, że jedną z takich substancji może być lewetiracetam. Przeprowadzono badanie na komórkach nerwowych hipokampa szczurów, w którym użyto jako aktywatorów: kofeiny receptora rianodynowego oraz bradykininy receptora IP_3 . W wyniku tego działania zaobserwowano wzrost stężenia jonów Ca^{2+} . Lewetiracetam, w porównaniu do grupy kontrolnej, obniżał stężenie jonów odpowiednio o 61 i 74% dla poszczególnych receptorów [36].

Działanie lewetiracetamu może też być związane z kanałami wapniowymi zależnymi od potencjału. Pełnią one ważną rolę w zmianach potencjału błonowego, ponieważ kontrolują napływ jonów Ca^{2+} do wnętrza komórki. Wyróżnia się kilka typów kanałów wapniowych zależnych od potencjału: L, P/Q, N, R oraz T [3]. Opisano wpływ lewetiracetamu na przesuwanie się fali depolaryzacji, która towarzyszy powtarzającemu się pobudzeniu neuronów hipokampa. Badanie przeprowadzono na przedklinicznym modelu drgawek SER u szczurów (spontaneously epileptic rat), u których obserwowano zarówno drgawki toniczne jak i napady padaczkowe typu „absence”. Po jednorazowym podaniu lewetiracetamu w dawce 80 lub 160 mg/kg *i.p.* doszło do zahamowania obu rodzajów napadów. Natomiast podczas stosowania leku jeden raz dziennie przez 5 dni w dawce 80 mg/kg *i.p.* obserwowano nasilenie jego przeciwdrgawkowego działania, a zahamowanie napadów padaczkowych typu „absence” utrzymywało się do 8 dni od podania ostatniej dawki leku [21]. W innym badaniu, gdy lewetiracetam (80 mg/kg/dzień *i.p.*) podawano zanim pojawiły się napady, czyli między 5. a 8. tygodniem życia szczurów, również nastąpiło zahamowanie drgawek tonicznych [54]. Korzystne działanie lewetiracetamu może wynikać z jego wpływu na kanały wapniowe typu L. W modelu SER obserwowano zmniejszony przepływ prądu wapniowego w neuronach hipokampa po zastosowaniu leku w dawce 10 μ M. Miało to związek prawdopodobnie z wpływem na kanały wapniowe typu L, gdyż lek nie zmieniał prądu wapniowego, jeżeli podano go po zastosowaniu antagonisty tych kanałów – nifedypiny. Wydaje się, że lewetiracetam skraca czas, w którym kanał wapniowy jest otwarty i/lub zmniejsza pulę dostępnych kanałów. Powoduje to zahamowanie przesuwania się fali depolaryzacji w neuronach hipokampa, działając przeciwdrgawkowo [53].

Wykazano również, że lewetiracetam może wpływać na kanały wapniowe typu N. W badaniu na świeżo wyizolowanych neuronach z warstwy CA1 hipokampa szczurów zaobserwowano, że lewetiracetam zmniejsza przepływ prądu wapniowego. Wyeliminowano możliwość udziału białek G w szlaku odpowiadającym za to działanie, co sugeruje bezpośredni wpływ lewetiracetamu na kanały wapniowe. W najwyższej dawce (200 μ M) nie wykazano wpływu lewetiracetamu na aktywność kanałów typu L oraz P/Q, co zdaniem autorów wskazuje na wybiórcze blokowanie kanałów typu N [25]. Inni autorzy stwierdzili, że lewetiracetam może modulować presynaptyczne zależne od napięcia kanały wapniowe P/Q, które najprawdopodobniej są dominującymi kanałami wapniowymi zaangażowanymi w uwalnianie neuroprzebieżników. Dochodzi do zmniejszenia ilości napływających jonów wapnia, zmniejsza się też uwalnianie glutaminy w zakręcie zębatym, strukturze wchodzącej w skład hipokampa i uczestniczącej w regulacji napadów drgawkowych [23]. Powyższe rozbieżności sugerują, że udział lewetiracetamu w kontrolowaniu stężenia jonów Ca^{2+} , nie jest jednoznacznie potwierdzony i może być związany z różnymi szlakami.

Wakita i wsp. [49] wykazali, że lewetiracetam zmniejsza też, indukowaną przez jony Zn^{2+} , supresję presynaptycznych receptorów $GABA_A$ oraz osłabia transmisję glutaminergiczną. Podczas napadu drgawek z zakończeń nerwowych uwalniane są duże ilości glutaminienu oraz jonów cynkowych, które mogą przedostawać się do płynu zewnątrzkomórkowego i hamować presynaptyczne receptory $GABA_A$. Aktywność przeciwdrgawkowa lewetiracetamu może więc być dodatkowo związana z ograniczaniem zmian wywołanych przez jony cynku.

WPŁYW LEWETIRACETAMU NA UKŁADY NEUROTRANSMISYJNE

Kwas γ -aminomasłowy, główny neuroprzekaznik hamujący, jest obecny w różnych obszarach mózgu, a najwyższe jego stężenie zaobserwowano w mózdzku, prążkowie, istocie czarnej oraz szarej okołowodociągowej. W większości neuronów $GABA$ -ergiczne są neuronami „wstawkowymi”, przez co wpływają na aktywność innych układów neurotransmisyjnych w ośrodkowym układzie nerwowym.

W badaniach wykazano, że m.in. po udarze obserwuje się zmniejszoną ekspresję receptorów $GABA_A$ i $GABA_B$ w różnych rejonach mózgu, powodującą osłabienie transmisji $GABA$ -ergicznej, co predysponuje do wystąpienia napadów padaczkowych [19]. Szczególnie niebezpieczny jest stan padaczkowy, który stwarza duże ryzyko niedotlenienia mózgu, a w konsekwencji śmierci.

Lewetiracetam nie wpływa bezpośrednio na transmisję $GABA$ -ergiczną, ale pośrednio przez wpływ na syntezę kwasu γ -aminomasłowego. Zaobserwowano, że lek w dawce 54 mg/kg *i.p.*, podawany szczurom z padaczką przez 14 dni, hamuje aktywność transmisji glutaminergicznej oraz pobudza transmisję $GABA$ -ergiczną przez wzrost ekspresji transporterów glutaminienu i $GABA$ (EAAC-1, GAT-3) oraz zmniejszenie ekspresji białka regulującego transport glutaminienu (GTRAP3-18) [47]. W badaniu na szczurach Wistar, którym podawano lewetiracetam, zaobserwowano zwiększoną aktywność $GABA$ -aminotransferazy oraz zmniejszoną aktywność dekarboksylazy kwasu glutaminowego w prążkowie, co spowodowało zmianę aktywności neuronalnej w części siatkowatej istoty czarnej, związanej z kinytyką mięśniową [24].

Lewetiracetam, poza wpływem na przemiany kwasu γ -aminomasłowego, może również regulować działanie antagonistów receptora $GABA_A$. Przeprowadzono badanie innych substancji: bikukuliny i gabazyny, niekompetycyjnych antagonistów receptora $GABA_A$. Lek osłabiał działanie blokujące tych substancji, chociaż jego działania były słabsze w przypadku gabazyny. Może to wynikać z jej nieco odmiennej od bikukuliny, interakcji z receptorem $GABA_A$. Prawdopodobnie lewetiracetam utrudnia łączenie się tych substancji z ich miejscem wiążącym w receptorze, nie wpływając bezpośrednio na receptor [38].

Lewetiracetam może również wpływać na transmisję opioidową, adrenergiczną i serotonergiczną.

W modelu bólu zapalnego u szczurów obserwowano jego wpływ na proces hiperalgezji wywołanej kargininą. Lek podawano w dawkach 10–200 mg/kg *p.o.* lub z antagonistą receptora $GABA_A$ – bikukuliną (0,5–2 mg/kg *i.p.*), antagonistą receptorów opioidowych – naloksonem (1–3 mg/kg *i.p.*), antagonistą receptorów serotonergicznym – metysergidem (0,25–1 mg/kg *i.p.*) lub antagonistą receptorów α 2-adrenergicznych – johimbina (1–3 mg/kg *i.p.*). Zaobserwowano, że wszystkie badane substancje osłabiały działanie przeciwbólne lewetiracetamu [33]. Podobne efekty, w analogicznym modelu badawczym, obserwowano po podaniu leku *i.p.* w dawkach 200–1000 nmoli. Zmniejszenie jego działania przeciwbólowego uzyskano po podaniu nie tylko naloksonu, metysergidu i johimbiny, ale także selektywnego antagonisty receptorów opioidowych μ – CTAP, selektywnego antagonisty receptorów α 2A-adrenergicznych – BRL 44408, selektywnego antagonisty receptorów α 2C-adrenergicznych – MK-912, nieselektywnego antagonisty receptorów adenozynowych – kofeiny, selektywnego antagonisty receptorów adenozynowych A1 – DPCPX oraz selektywnego antagonisty receptora 5-HT1B/1D – GR 127935 [44]. Fukuyama i wsp. [17] zbadali wpływ lewetiracetamu na poziomy noradrenaliny, dopaminy, serotoniny, glutaminienu i $GABA$ w korze przedczołowej szczurów. Lek podany w wyniku mikrodiatalizy w dawkach 10, 30 i 100 μ M nie wpływał na stężenie badanych neuroprzekazników. Natomiast hamował ich uwalnianie stymulowane podaniem jonów K^+ , agonisty receptora rianodynowego lub agonisty receptora IP3.

Wyniki powyższych badań wskazują na bardzo złożony i wciąż jeszcze niewyjaśniony mechanizm działania lewetiracetamu, zarówno przeciwdrgawkowego, jak również innych kierunków jego farmakologicznej aktywności. Ponadto wydaje się, że przeciwdrgawkowe działanie leku może być też związane z jego aktywnością neuroprotekcją.

DZIAŁANIE NEUROPROTEKCYJNE LEWETIRACETAMU

Wpływ na jony Ca^{2+} i K^+

Warunkiem prawidłowego przekazywania sygnału w komórkach, zwłaszcza nerwowych, jest utrzymanie odpowiednio niskiego stężenia wewnątrzkomórkowego jonów Ca^{2+} . W wyniku zaburzonej homeostazy wapnia, dochodzi do niekontrolowanego zwiększenia poziomu jonów Ca^{2+} wewnątrz komórki, a w konsekwencji do aktywacji wielu enzymów katabolicznych (np. proteazy, lipazy). Błona komórkowa zostaje uszkodzona, a w cytoszkieletu komórki pojawiają się niekorzystne zmiany. Aktywowane są również endonukleazy, DNA ulega uszkodzeniu, dochodzi do nasilenia stresu oksydacyjnego, a to prowadzi do śmierci neuronów [41].

Lewetiracetam, jak już to opisano wcześniej, może wpływać na wewnątrzkomórkowy poziom jonów Ca^{2+} . Najprawdopodobniej zmniejsza napływ jonów wapnia do komórki przez blokowanie kanałów wapniowych. Jednak

na podstawie przeprowadzonych badań nie można jednoznacznie stwierdzić, który typ kanału jest odpowiedzialny za to działanie leku. Innym szlakiem może być zmniejszenie uwalniania jonów wapniowych z siateczki śródplazmatycznej wynikające z blokowania receptorów rianodynowego oraz IP_3 .

Wyniki innego badania sugerują, że lewetiracetam może zmniejszać napływ jonów K^+ do komórek hipokampa i modulować depolaryzację. W doświadczeniu przeprowadzonym na wyizolowanych neuronach CA1 hipokampa szczura oraz świnki morskiej zaobserwowano, że lek zmniejszał zarówno obszar, na którym pojawiały się potencjały czynnościowe jak również ich ilość. Wyniki te sugerują, że lewetiracetam powoduje umiarkowane hamowanie prądów potasowych w neuronach hipokampa [28].

Stres oksydacyjny i reakcja zapalna

Stres oksydacyjny oraz reakcja zapalna są procesami, które przyczyniają się do uszkodzenia oraz śmierci neuronów. Skutkiem nasilonego wytwarzania reaktywnych form tlenu (ROS) jest zwiększone uwalnianie cytokin prozapalnych, które nasilają powstawanie uszkodzeń mózgu. Cytokiny biorące udział w patogenezie chorób neurodegeneracyjnych to m.in.: czynnik martwicy nowotworów, interleukina-1 czy -1β , którym przypisuje się największe znaczenie w tych procesach, gdyż obserwuje się ich silny wzrost w modelach neurotoksyczności oraz niedokrwienia mózgu. ROS aktywuje też geny odpowiedzialne za reakcję zapalną, najprawdopodobniej przez pobudzenie czynnika transkrypcyjnego o szybkim czasie reakcji, czyli czynnika jądrowego κB , który reguluje ekspresję genów w sytuacjach, gdy potrzebna jest szybka odpowiedź immunologiczna i zapalna [30].

Marini i wsp. [30] zbadali działanie neuroprotektynne lewetiracetamu w zwierzęcym modelu neurotoksyczności zainicjowanej kwasem kainowym. Aktywacji układu glutaminergicznego przez ten kwas, towarzyszy napływ jonów Ca^{2+} do komórek nerwowych oraz aktywacja enzymów, takich jak: lipaza, proteaza czy indukowalna syntaza tlenu azotu. Zwiększa się tworzenie reaktywnych form tlenu, które uszkadzają lipidy, białka oraz DNA. Ze zniszczonej błony komórkowej uwolniony zostaje kwas arachidonowy, który dalej nasila tworzenie się reaktywnych form tlenu. Ponadto, kwas kainowy na skutek pobudzenia receptorów glutaminergicznych może zwiększać również poziom IL-1 w mózgu [15]. Zaobserwowano, że lewetiracetam podany jednorazowo w dawce 50 mg/kg *i.p.* 30 min przed kwasem kainowym istotnie zmniejszał poziom powstającego w czasie peroksydacji lipidów dialdehydu malonowego oraz zapobiegał utracie glutationu w korze i międzymózgowiu. Istotnie też zmniejszał poziom mRNA IL-1beta w mózgu oraz hamował utratę komórek nerwowych. Autorzy sugerują, że może to wynikać zarówno z pośredniego działania przeciwutleniającego, związanego z wpływem na kanały wapniowe, jak i z bezpośredniego hamowania kaskady oksydacyjno-immunologicznej [30].

W innym badaniu przeprowadzonym na mysim modelu stwardnienia rozsianego, po podaniu lewetiracetamu w dawce 100 mg/kg *i.p.*, zaobserwowano zmniejszenie ekspresji IL- 1β oraz jej zwiększenie dla transformującego czynnika wzrostu 1β . Przeciwwzajemne działanie leku było jednak niewielkie, ograniczone do działania miejscowego i niewystarczające do złagodzenia przebiegu autoimmunologicznej choroby zapalnej OUN [45].

Regulacja transkrypcji

Regulacja procesu transkrypcji to kolejna składowa mechanizmu neuroprotektynnego działania lewetiracetamu. W badaniu na komórkach HeLa (linia komórkowa pochodząca z komórek raka szyjki macicy) zaobserwowano, że główny metabolit lewetiracetamu, kwas 2-pirolidyno-*n*-masłowy, hamuje enzym deacetylazę histonu. Nie wykazano, aby sam lewetiracetam blokował deacetylazę, co jest prawdopodobnie związane z brakiem grupy karboksylowej w jego cząsteczce, a jej obecnością w głównym metabolicie [16].

Deacetylaza histonu występuje w większości tkanek, zarówno zdrowych, jak i zmienionych nowotworowo. Katalizuje reakcję usuwania grup acetylowych z grup aminowych lizyny, prowadzącą do zwiększenia dodatniego ładunku histonu, a następnie do nasilenia oddziaływania elektrostatycznego między ujemnie naładowanym DNA a histonami. Skutkiem silniejszych oddziaływań jest kondensacja chromatyny oraz zahamowanie transkrypcji. Z inhibicją deacetylazy histonu są związane różne procesy, np.: apoptoza, nekroza czy hamowanie proliferacji. Niski poziom acetylacji histonów przyczynia się do powstawania wielu chorób, w tym chorób neurodegeneracyjnych (Parkinsona, Alzheimer). Nie można zatem wykluczyć możliwości wykorzystania inhibitora deacetylazy histonów w prewencji neurodegeneracji [11, 40].

Aktywność neuroprotektynna a modulacja neurotransmisji

Ekscytotoksyczność to patologiczny proces, w którym dochodzi do nadmiernego uwalniania neuroprzekazników pobudzających, np. kwasu glutaminowego lub opisanego wcześniej kwasu kainowego. Ich zwiększone stężenie poza komórkami może być spowodowane urazami ośrodkowego układu nerwowego, udarem, padaczką oraz niektórymi chorobami neurodegeneracyjnymi. Dochodzi wówczas do pobudzenia receptorów układu glutaminergicznego, nasilenia transmisji, co prowadzi do uszkodzenia neuronów oraz ich śmierci. Ekscytotoksyczne uszkodzenie neuronów rozpoczyna się od dendrytów, gdzie pojawiają się charakterystyczne miejscowe obrzęki obecne na całej długości wypustek [18].

W tej sytuacji działanie neuroprotektynne będzie miało na celu regulację przekaznictwa glutaminergicznego, np. przez zmianę aktywności receptorów jonotropowych i metabotropowych tego układu. Wiadomo, że lewetirace-

tam nie wpływa bezpośrednio na te receptory, natomiast pośrednio może regulować uwalnianie neuroprzekaźników z neuronów presynaptycznych przez wiązanie się z białkiem SV2A. Białko to wchodzi w interakcję z synaptotagminą, która moduluje zależną od jonów wapnia egzocytozę pęcherzyków synaptycznych zawierających neuroprzekaźnik. W ten sposób lewetiracetam może zmniejszyć nadmierne uwalnianie kwasu glutaminowego do przestrzeni synaptycznej i zapobiegać uszkodzeniom neuronów. Korzystne działanie lewetiracetamu obserwowano w modelu toksyczności wywołanej metabolitem tryptofanu – kwasem chinolinowym (QUIN). Stwierdzono, że QUIN podany w dawce 60 nmol/ μ l zwiększał poziom utleniania lipidów oraz karbonylowanych białek w przątkowiu 24 h po infuzji. Zmniejszyło się także uwalnianie GABA, a zwiększyło glutaminianu, natomiast po 7 dniach od podania zwiększyło się tempo uszkodzeń neuronów. Lewetiracetam podany w dawce 54 mg/kg *i.p.* przez 7 kolejnych dni przed zastosowaniem QUIN istotnie zmniejszał wszystkie obserwowane zmiany [12].

PERSPEKTYWA WYKORZYSTANIA WŁAŚCIWOŚCI NEUROPROTEKCYJNYCH LEWETIRACETAMU

Łagodzenie epileptogenezy

Epileptogeneza jest procesem, który prowadzi do zaburzenia funkcjonowania układu nerwowego. Skutkiem tego procesu jest tworzenie się ognisk padaczkowych; wykazano, że lewetiracetam może łagodzić, a nawet zapobiegać epileptogenezie. Przeprowadzono doświadczenie na szczurach, u których stan padaczkowy był indukowany pilokarpiną, a następnie podawano lewetiracetam (50, 150 lub 300 mg/kg/dobę *i.p.*) przez kolejnych 21 dni. Podczas badania w grupie kontrolnej zwierząt obserwowano cechy nadpobudliwości hipokampa, natomiast lewetiracetam zależnie od dawki hamował ich powstawanie [30].

Innym zwierzęcym modelem padaczki jest tzw. kindling, czyli rozniecanie drgawek, polegający na wielokrotnej stymulacji mózgu, prowadzącej do trwałego obniżenia progu drgawkowego. U zwierząt rozniecanie drgawek wywołuje zmiany w mózgu, zwłaszcza w obrębie hipokampa. W modelu rozniecania opartym na dootrzewnowym podaniu pentylenetetrazolu (PTZ) zaobserwowano, że lewetiracetam (30 lub 100 mg/kg, *i.p.*) podany łącznie z PTZ hamuje rozwój charakterystycznych zmian w mózgu, a podany w niskich dawkach (3-30 mg/kg, *i.p.*) łagodzi wywołane przez PTZ drgawki [37]. Podobne wyniki uzyskane w modelu audiogenic kindling, w którym szczury poddano wielokrotnej ekspozycji na bodziec dźwiękowy. Lewetiracetam podany jednorazowo zarówno w dawce 6 mg/kg *i.p.*, jak i 50 mg/kg *i.p.* opóźniał i skracał czas trwania drgawek, a po wyższej dawce leku, obserwowano również znaczące hamowanie rozniecania drgawek [48].

Podczas napadu padaczki zmienia się ekspresja wielu genów wczesnej odpowiedzi komórkowej (IEGs – immediate early genes) w obrębie hipokampa, które wpły-

wają na plastyczność synaps. Podanie lewetiracetamu w dawce 40 mg/kg *i.p.* zmniejsza nasiloną przez napady typu kindling ekspresję IEGs. Osłabia się ekspresja genów późnej odpowiedzi, które odpowiadają za kodowanie czynników wpływających na remodeling synaps. Wydaje się, że lewetiracetam skracał czas trwania wyładowań podczas napadów, zapobiega zwiększaniu się ekspresji wczesnych oraz późnych genów wpływających na plastyczność synaps. Tym samym ochrania układ nerwowy przed niekorzystnymi zmianami, jakie mogą w nim zajść podczas napadów padaczki [6].

Po wystąpieniu napadów padaczkowych typu kindling, zaobserwowano asymetryczną kumulację kompleksu SNARE (7SC), które tworzą białka transbłonowe, biorące udział w fuzji pęcherzyków z błoną komórkową. Istnieją dwie grupy tych białek: v-SNARE – występujące na pęcherzykach synaptycznych oraz t-SNARE – występujące na błonie docelowej. Dla prawidłowego przebiegu procesu uwalniania neuroprzekaźników, ważne jest nie tylko tworzenie kompleksów SNARE, ale również ich usuwanie. Podczas gromadzenia się tych kompleksów zaobserwowano także wzrost liczby białek SV2. Podanie lewetiracetamu w dawce 108 mg/kg *i.p.* zmniejsza gromadzenie się kompleksu SNARE. Działanie takie odwraca zaburzenia w układzie nerwowym występujące po napadach padaczki, ponieważ asymetryczną kumulację kompleksu SNARE obserwuje się nawet po roku od napadu [31].

W badaniu na szczurach, u których wywołano padaczkę, odnotowano zmniejszenie liczby komórek nerwowych w obszarze CA3 hipokampa. Jednocześnie w neuronach tych obserwowano zwiększoną ekspresję czynnika BDNF – mózgowego czynnika wzrostu, który odpowiada za zmianę organizacji obwodów neuronalnych w mózgu, a jego podwyższony poziom towarzyszy stanom drgawkowym. W przeprowadzonym doświadczeniu podawano 4-tygodniowym szczurom lewetiracetam w dawkach 420 mg/ml oraz rosnącej do 840 mg/ml przez 4 tygodnie. Obserwowano zmniejszoną ekspresję BDNF w neuronach obszaru CA3 po podaniu lewetiracetamu w obu grupach. Od 10 do 11 tygodnia życia szczurów zmniejszeniu uległa również ekspresja tego czynnika w obszarze CA1, ale odnosiło się to tylko do grupy otrzymującej lek w wyższej dawce. Natomiast skutki działania lewetiracetamu utrzymywały się nawet do 15 tygodnia życia zwierząt. Wyniki tego badania sugerują, że lewetiracetam może się okazać cennym lekiem w profilaktyce zmian o charakterze podobnym do stwardnienia hipokampa [46].

Urazy mózgu

Ryzyko wystąpienia napadów padaczkowych jest znacznie większe u pacjentów z urazami mózgu, zwłaszcza wewnątrzczaszkowym. W celu zapewnienia jak najlepszej opieki, do farmakoterapii takich pacjentów wprowadza się profilaktykę przeciwdrgawkową. Jednak dobór leku jest bardzo trudny, ponieważ wprowadzenie kolejnej substancji przyczynia się do zwiększenia ryzyka interakcji oraz wystąpienia działań niepożądanych.

nych. Dotychczas lekiem najczęściej w tym celu wykorzystywanym jest fenytoina, wywołująca wiele działań niepożądanych, np. reakcję alergiczną, małopłytkowość czy zaburzenia rytmu serca. Fenytoina ma niski indeks terapeutyczny, przez co łatwo można ją przedawkować. Dawka leku powinna być dobrana indywidualnie, a terapia monitorowana. Ze względu na te ograniczenia rozpoczęto poszukiwanie innego leku przeciwpadaczkowego, który mógłby zastąpić fenytoinę. Jednym z nich może być lewetiracetam, ma zdecydowanie mniej działań niepożądanych i jest dobrze tolerowany przez pacjentów. W niewielkim stopniu wiąże się z białkami osocza, nie ma więc potrzeby monitorowania jego stężenia w organizmie; wykazuje mniej interakcji z innymi lekami. Należy podkreślić, że działanie lewetiracetamu nie ogranicza się tylko do redukcji napadów padaczkowych, ale obejmuje również aktywność neuroprotekcijną. Przeprowadzono metaanalizę 4 randomizowanych badań klinicznych (295 pacjentów), porównując skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania lewetiracetamu i fenytoiny u pacjentów z urazem mózgu. Leki podawano minimum przez 3 dni w dawkach odpowiednio 250–1000 mg p.o. i 20 mg/kg i.v. oraz 300–1000 mg p.o. i 7,5–20 mg/kg mg/kg i.v. Zaobserwowano korzystniejsze działania lewetiracetamu w zapobieganiu występowania napadów oraz mniejsze ryzyko poważnych działań niepożądanych [4].

W badaniu na mysich modelach, stwierdzano poprawę sprawności funkcjonalnej oraz zmniejszenie objawów uszkodzenia komórek nerwowych u zwierząt, którym podawano lewetiracetam. Skuteczna okazała się już pojedyncza, wyższa dawka leku (54 mg/kg i.v.), podana 30 min. po urazie. Zmierzono średnicę jednej z tętnic mózgowych i zaobserwowano zmniejszenie skurczu naczyń krwionośnych po podawaniu lewetiracetamu i.v. w dawce 18 mg/kg lub 54 mg/kg co 12 h przez 3 dni. Było to prawdopodobnie spowodowane działaniem tlenu azotu wskutek nasiloniej przez lewetiracetam, ekspresji syntazy tlenu azotu [48]. Najnowsze badania wskazują, że lewetiracetam podawany przez tydzień w dawce 25,2 mg/kg zmniejsza zaburzenia plastyczności synaptycznej w obszarze CA1 hipokampa u zwierząt z urazami mózgu [5].

Udar mózgu

U osób dorosłych częstą przyczyną wystąpienia padaczki jest udar mózgu. Gdy napady pojawiają się w przebiegu 14 dni od udaru, są to napady wczesne, natomiast po tym czasie mówi się o napadach późnych. Wśród pacjentów z wczesnymi napadami padaczkowymi rzadziej odnotowywano ich nawrót, w porównaniu do pacjentów z późnym typem napadów. W sytuacji, gdy po udarze dojdzie do pierwszego incydentu padaczki, ryzyko wystąpienia kolejnego jest na tyle duże, że uzasadnione jest wprowadzenie terapii przeciwdrgawkowej. Oceniono skuteczność stosowania lewetiracetamu w monoterapii późnych napadów u 34 pacjentów po przebytych udarze mózgu. Lek podawano doustnie w dawce dobowej 1000–2000 mg, a jego działanie oceniano przez 12 miesięcy. Średnia częstotliwość występowania drgawek przed rozpoczę-

ciem leczenia wynosiła 3,61±3,02 w miesiącu. W wyniku badania zaobserwowano całkowity brak drgawek u 82,4% pacjentów, natomiast u 7 osób badanych (20,6%) wystąpiły działania niepożądane, głównie zawroty głowy i senność [22]. W innym badaniu porównano skuteczność leczenia poudarowych, późnych napadów padaczki karbamazepiną oraz lewetiracetamem. Podawano go przez 54 tygodnie w dawce rosnącej do 1000 mg/kg/dzień, a karbamazepinę w dawce rosnącej do 600 mg/kg. Oba leki miały podobne działanie, ale lewetiracetam był lepiej tolerowany przez pacjentów, zaobserwowano mniej działań niepożądanych, zmniejszone ryzyko nawrotu napadów oraz poprawę funkcji kognitywnych [7].

Neuropatie cukrzycowe

U chorych na cukrzycę, w wyniku podwyższonego stężenia glukozy we krwi, często występują powikłania, spośród których bardzo częstym jest neuropatia cukrzycowa, związana z uszkodzeniem włókien nerwowych w obwodowym układzie nerwowym. Pacjenci skarżą się na pojawiające się drętwienie kończyn górnych i dolnych, a nawet utratę czucia. Za rozwój neuropatii cukrzycowych odpowiedzialnych jest wiele mechanizmów, w tym stres oksydacyjny. Zaburzenia metaboliczne mogą się przyczynić do niedotlenienia komórek nerwowych i do ich uszkodzenia. W badaniu przeprowadzonym na szczurach, u których wywołano cukrzycę, zaobserwowano zmiany histologiczne w aksonach oraz uszkodzenia mieliny. Dochodziło również do nasilenia stresu oksydacyjnego oraz zwiększenia poziomu induktorów procesu apoptozy komórek nerwowych. Jednocześnie zmniejszył się poziom NGF; czynnika wzrostu nerwów. Po podaniu tym zwierzętom lewetiracetamu w dawce 300 mg/ml lub 600 mg/ml obserwowano zmniejszoną ekspresję czynników indukujących apoptozę, a zwiększoną czynnika wzrostu nerwów. Lek hamując peroksydację lipidów zapobiegał oksydacyjnym uszkodzeniom komórek nerwowych. Powyższe efekty obserwowano również w niskiej jego dawce, co rokuje możliwość wykorzystania leku w profilaktyce neuropatii u chorych z cukrzycą [13]. Ponadto w mysim modelu neuropatii cukrzycowej zaobserwowano korzystne działania lewetiracetamu podawanego w skojarzeniu z powszechnie stosowanymi lekami przeciwbólowymi: ibuprofenem, paracetamolem lub kwasem acetylosalicylowym [32].

Choroby neurodegeneracyjne

Innym kierunkiem poszukiwania nowych możliwości zastosowania lewetiracetamu są schorzenia neurodegeneracyjne, głównie choroby Alzheimerera i Parkinsona. Pacjenci dotknięci chorobą Alzheimerera charakteryzują się zwiększonym ryzykiem rozwoju napadów padaczkowych. Ponadto ich leczenie jest problematyczne ze względu na możliwość pojawienia się w trakcie terapii ośrodkowych działań niepożądanych, takich jak upośledzenie funkcji poznawczych czy zaburzenia zachowania oraz ryzyko wystąpienia interakcji z innymi lekami. U tych pacjentów, lewetiracetam wydaje się dobrym

wyborem zarówno ze względu na korzystną farmakokinetykę, nieznaczną kumulację w organizmie, a tym samym zmniejszone ryzyko interakcji z innymi lekami, jak również korzystny profil bezpieczeństwa, związany z brakiem wpływu na przebieg snu, pamięć oraz funkcje poznawcze. W badaniu prospektywnym oceniono, u 25 pacjentów, wpływ lewetiracetamu stosowanego w dawce dobowej 1000–1500 mg, w monoterapii napadów padaczkowych o późnym początku. Lek u 72% badanych, zahamował wystąpienie drgawek minimum przez rok [2]. W innym badaniu autorzy porównali skuteczność lewetiracetamu stosowanego przez 4 tygodnie (500–2000 mg/dobę) z fenobarbitem (50–100 mg/dobę) i lamotryginą (25–100 mg/dobę). Oceniano po 6 i 12 miesiącach od zakończenia terapii. Stwierdzono, że skuteczność przeciwdrgawkowa wszystkich leków była porównywalna, jednak lewetiracetam był lekiem najlepiej tolerowanym przez pacjentów i miał najmniej działań niepożądanych. Ponadto poprawiał funkcje poznawcze, w szczególności poziom uwagi oraz płynność werbalną [9]. Również wyniki badań przedklinicznych wskazują, że lewetiracetam może skutecznie hamować deficyty behawioralne, co może być skutkiem jego działania neuroprotektynowego. U myszy transgenicznych, którym podawano lewetiracetam w dawce 50 mg/kg *i.p.* przez 30 dni zaobserwowano zmniejszenie płytek amyloidowych oraz deficytów behawioralnych. Ponadto lek zmniejszał deacetylację histonów, a wiadomo, że niska acetylacja histonów przyczynia się do rozwoju chorób neurodegeneracyjnych. Inhibitory deacetylazy histonów, ze względu na właściwości neuroprotektynowe, neurotroficzne i przeciwzapalne, wydają się obecnie jednym z najbardziej obiecujących kierunków poszukiwań możliwości leczenia chorób neurodegeneracyjnych [42].

W chorobie Parkinsona skuteczność lewetiracetamu była oceniana w odniesieniu do łagodzenia dyskinez pojawiających się w trakcie terapii lewodopą, ale wyniki tych badań nie są jednoznaczne. Stathis i wsp. [43] zaobserwowali, że lek podawany w rosnącej dawce do 1000 mg/dobę może zmniejszać objawy dyskinez wywoływanych lewodopą u pacjentów z chorobą Parkinsona. W fazie „on” wydłużał się czas bez objawów dyskinez, a według skal UPDRS i CGI obserwowano skrócenie ogólnego czasu ich trwania. W badaniu klinicznym, z udziałem 32 pacjentów, zauważono, że lewetiracetam podawany w rosnącej dawce do 2000 mg/dobę, wykazuje tylko umiarkowane działanie

przeciwdyskinetyczne, po 11 tygodniach leczenia. Według skali UPDRS IV oceniającej dyskinezy obserwowano istotną statystycznie poprawę badanych parametrów, natomiast nie stwierdzono jego korzystnego działania na funkcje motoryczne pacjentów według UPDRS III [51]. Natomiast w innym badaniu klinicznym nie zaobserwowano korzystnego wpływu lewetiracetamu [52], a nawet pogorszenie objawów choroby Parkinsona, nasilenie dyskinez oraz nadmierną sennieć u większości pacjentów. Mogło to być jednak związane ze zbyt wysoką dawką leku (3000 mg/kg), podawaną pacjentom [27]. Wydaje się natomiast, że to korzystne działanie lewetiracetamu może być związane z jego aktywnością neuroprotektynową. W badaniach przedklinicznych w mysim modelu parkinsonizmu zaobserwowano, że lek podawany w dawce 54 mg/kg *i.p.* przez 6 dni zapobiegał neurodegeneracji neuronów dopaminergicznych. W astrocytach obserwowano zwiększenie ekspresji transportera dla cystyny/glutamininy oraz aktywności jednego z najsilniejszych przeciwutleniaczy – glutationu [33]. Natomiast w szczurzym modelu parkinsonizmu wywołanego rotenonem zauważono, że lewetiracetam podawany zwierzętom przez 21 dni w dawce 600 mg/kg *i.p.* znacząco zmniejsza zmiany w neuronach dopaminergicznych oraz obniża poziom nadtlenu lipidów, który jest wskaźnikiem nasilenia peroksydacji lipidów. Ponadto zwiększał się poziom przeciwutleniaczy: glutationu, katalazy oraz dysmutazy ponadtlenkowej w grupie zwierząt otrzymujących lek [14].

Z przedstawionego przeglądu literatury wynika, że złożony mechanizm działania lewetiracetamu związany z modulującym wpływem na różne układy neurotransmisyjne może być lekiem do znacznie szerszego wykorzystania w terapii lub profilaktyce różnych schorzeń ośrodkowego układu nerwowego, których patogeniza wiąże się z zaburzeniami neurotransmisji. Dodatkowym atutem leku jest jego aktywność neuroprotektynowa, która przynosi dodatkowe korzyści zarówno chorym na padaczkę jak też z innymi schorzeniami, w których próbuje się wykorzystać lewetiracetam. Jednak podejmowane próby mają wciąż niewielki zakres i pozostają na etapie obserwacji klinicznych obejmujących niewielkie grupy pacjentów. Bez wątplenia potrzeba dalszych obserwacji i badań klinicznych, które potwierdzą skuteczność działania leku z innych wskazań niż padaczka oraz pozwolą w większym stopniu odnieść się do bezpieczeństwa jego stosowania.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Bajjalieh S.M., Frantz G.D., Weimann J.M., McConnell S.K., Scheller R.H.: Differential expression of synaptic vesicle protein 2 (SV2) isoforms. *J. Neurosci.*, 1994; 14: 5223–5235
- [2] Belcastro V., Costa C., Galletti F., Pisani F., Calabresi P., Parnetti L.: Levetiracetam monotherapy in Alzheimer patients with late-onset seizures: a prospective observational study. *Eur. J. Neurol.*, 2007; 14: 1176–1178
- [3] Catterall W.A.: Voltage-gated calcium channels. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 2011; 3: a003947
- [4] Chaari A., Mohamed A.S., Abdelhakim K., Kauts V., Casey W.F.: Levetiracetam versus phenytoin for seizure prophylaxis in brain

injured patients: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Clin. Pharm.*, 2017; 39: 998–1003

- [5] Chen Y.H., Kuo T.T., Yi-Kung Huang E., Hoffer B.J., Chou Y.C., Chiang Y.H., Ma H.I., Miller J.P.: Profound deficits in hippocampal synaptic plasticity after traumatic brain injury and seizure is ameliorated by prophylactic levetiracetam. *Oncotarget*, 2018; 9: 11515–11527 [6] Christensen K.V., Leffers H., Watson W.P., Sánchez C., Kallunki P., Egebjerg J.: Levetiracetam attenuates hippocampal expression of synaptic plasticity-related immediate early and late response genes in amygdala-kindled rats. *BMC Neurosci.*, 2010; 11: 9

- [7] Consoli D., Bosco D., Postorino P., Galati F., Plastino M., Perticoni G.F., Ottonello G.A., Passarella B., Ricci S., Neri G., Toni D., 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
- [8] Crowder K.M., Gunther J.M., Jones T.A., Hale B.D., Zhang H.Z., Peterson M.R., Scheller R.H., Chavkin C., Bajjalieh S.M.: Abnormal neurotransmission in mice lacking synaptic vesicle protein 2A (SV2A). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999; 96: 15268–15273
- [9] Cumbo E., Ligorì L.D.: Levetiracetam, lamotrigine, and phenobarbital in patients with epileptic seizures and Alzheimer's disease. *Epilepsy Behav.*, 2010; 17: 461–466
- [10] DeLorenzo R.J., Sun D.A., Deshpande L.S.: Cellular mechanisms underlying acquired epilepsy: The calcium hypothesis of the induction and maintenance of epilepsy. *Pharmacol. Ther.*, 2005; 105: 229–266
- [11] De Ruijter A.J., Van Gennip A.H., Caron H.N., Kemp S., Van Kullenburg A.B.: Histone deacetylases (HDACs): characterization of the classical HDAC family. *Biochem. J.*, 2003; 370: 737–749
- [12] Dircio-Bautista M., Colín-González A.L., Aguilera G., Maya-López M., Villeda-Hernández J., Galván-Arzate S., García E., Túnez I., Santamaría A.: The antiepileptic drug levetiracetam protects against quinolinic acid-induced toxicity in the rat striatum. *Neurotox. Res.*, 2018; 33: 837–845
- [13] Erbas O., Oltulu F., Yilmaz M., Yavasoglu A., Taskiran D.: Neuroprotective effects of chronic administration of levetiracetam in a rat model of diabetic neuropathy. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2016; 114: 106–116
- [14] Erbaş O., Yilmaz M., Taşkıran D.: Levetiracetam attenuates rotenone-induced toxicity: A rat model of Parkinson's disease. *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, 2016; 42: 226–230
- [15] Eriksson C., Van Dam A.M., Lucassen P.J., Bol J.G., Winblad B., Schultzberg M.: Immunohistochemical localization of interleukin-1 β , interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1 β converting enzyme/caspase-1 in the rat brain after peripheral administration of kainic acid. *Neuroscience*, 1999; 93: 915–930
- [16] Eyal S., Yagen B., Sobol E., Altschuler Y., Shmuel M., Bialer M.: The activity of antiepileptic drugs as histone deacetylase inhibitors. *Epilepsia*, 2004; 45: 737–744
- [17] Fukuyama K., Tanahashi S., Nakagawa M., Yamamura S., Motomura E., Shiroyama T., Tani H., Okada M.: Levetiracetam inhibits neurotransmitter release associated with CICR. *Neurosci. Lett.*, 2012; 518: 69–74
- [18] Greenwood S.M., Connolly C.N.: Dendritic and mitochondrial changes during glutamate excitotoxicity. *Neuropharmacology*, 2007; 53: 891–898
- [19] Huang L., Li Q., Wen R., Yu Z., Li N., Ma L., Feng W.: Rho-kinase inhibitor prevents acute injury against transient focal cerebral ischemia by enhancing the expression and function of GABA receptors in rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 2017; 797: 134–142
- [20] Janz R., Goda Y., Geppert M., Missler M., Südhof T.C.: SV2A and SV2B function as redundant Ca²⁺ regulators in neurotransmitter release. *Neuron*, 1999; 24: 1003–1016
- [21] Ji-qun C., Ishihara K., Nagayama T., Serikawa T., Sasa M.: Long-lasting antiepileptic effects of levetiracetam against epileptic seizures in the spontaneously epileptic rat (SER): differentiation of levetiracetam from conventional antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 2005; 46: 1362–1370
- [22] 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
- [23] Lee C.Y., Chen C.C., Liou H.H.: Levetiracetam inhibits glutamate transmission through presynaptic P/Q-type calcium channels on the granule cells of the dentate gyrus. *Br. J. Pharmacol.*, 2009; 158: 1753–1762
- [24] Löscher W., Hönack D., Bloms-Funke P.: The novel antiepileptic drug levetiracetam (ucb L059) induces alterations in GABA metabolism and turnover in discrete areas of rat brain and reduces neuronal activity in substantia nigra pars reticulata. *Brain Res.*, 1996; 735: 208–216
- [25] Lukyanetz E.A., Shkryl V.M., Kostyuk P.G.: Selective blocked of N-type calcium channels by levetiracetam. *Epilepsia*, 2002; 43: 9–18
- [26] Lynch B.A., Lambeng N., Nocka K., Kinsel-Hammes P., Bajjalieh S.M., Matagne A., Fuks B.: The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004; 101: 9861–9866
- [27] Lyons K.E., Pahwa R.: Efficacy and tolerability of levetiracetam in Parkinson disease patients with levodopa-induced dyskinesia. *Clin. Neuropharmacol.*, 2006; 29: 148–153
- [28] Madeja M., Margineanu D.G., Gorji A., Siep E., Boerrigter P., Klitgaard H., Speckmann E.J.: Reduction of voltage-operated potassium currents by levetiracetam: a novel antiepileptic mechanism of action. *Neuropharmacology*, 2003; 45: 661–671
- [29] Margineanu D.G., Matagne A., Kaminski R.M., Klitgaard H.: Effects of chronic treatment with levetiracetam on hippocampal field responses after pilocarpine-induced status epilepticus in rats. *Brain Res. Bull.*, 2008; 77: 282–285
- [30] Marini H., Costa C., Passaniti M., Esposito M., Campo G.M., Ientile R., Adamo E.B., Marini R., Calabresi P., Altavilla D., Minutoli L., Pisani F., Squadrito F.: Levetiracetam protects against kainic acid-induced toxicity. *Life Sci.*, 2004; 74: 1253–1264
- [31] Matveeva E.A., Vanaman T.C., Whiteheart S.W., Slevin J.T.: Levetiracetam prevents kindling-induced asymmetric accumulation of hippocampal 7S SNARE complexes. *Epilepsia*, 2008; 49: 1749–1758
- [32] Micov A., Tomić M., Pecikoza U., Ugrešić N., Stepanović-Petrović R.: Levetiracetam synergises with common analgesics in producing antinociception in a mouse model of painful diabetic neuropathy. *Pharmacol. Res.*, 2015; 97: 131–142
- [33] Micov A., Tomić M., Popović B., Stepanović-Petrović R.: The antihyperalgesic effect of levetiracetam in an inflammatory model of pain in rats: mechanism of action. *Br. J. Pharmacol.*, 2010; 161: 384–392
- [34] Miyazaki I., Murakami S., Torigoe N., Kitamura Y., Asanuma M.: Neuroprotective effects of levetiracetam target xCT in astrocytes in Parkinsonian mice. *J. Neurochem.*, 2016; 136: 194–204
- [35] Nagarkatti N., Deshpande L.S., Carter D.S., DeLorenzo R.J.: Dantrolene inhibits the calcium plateau and prevents the development of spontaneous recurrent epileptiform discharges following in vitro status epilepticus. *Eur. J. Neurosci.*, 2010; 32: 80–88
- [36] Nagarkatti N., Deshpande L.S., DeLorenzo R.J.: Levetiracetam inhibits both ryanodine and IP₃ receptor activated calcium induced calcium release in hippocampal neurons in culture. *Neurosci. Lett.*, 2008; 436: 289–293
- [37] Ohno Y., Ishihara S., Terada R., Serikawa T., Sasa M.: Antiepileptogenic and anticonvulsive actions of levetiracetam in a pentylenetetrazole kindling model. *Epilepsy Res.*, 2010; 89: 360–364
- [38] Poulain P., Margineanu D.G.: Levetiracetam opposes the action of GABA_A antagonists in hypothalamic neurons. *Neuropharmacology*, 2002; 42: 346–352
- [39] Pyle R.A., Schivell A.E., Hidaka H., Bajjalieh S.M.: Phosphorylation of synaptic vesicle protein 2 modulates binding to synaptotagmin. *J. Biol. Chem.*, 2000; 275: 17195–17200
- [40] Qiu X., Xiao X., Li N., Li Y.: Histone deacetylases inhibitors (HDA-Cis) as novel therapeutic application in various clinical diseases. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 2017; 72: 60–72
- [41] Salińska E., Łazarewicz J.W.: Rola wapnia w fizjologii i patologii neuronów. *Postępy Biochem.*, 2012; 58: 403–417

- [42] Shi J.Q., Wang B.R., Tian Y.Y., Xu J., Gao L., Zhao S.L., Jiang T., Xie H.G., Zhang Y.D.: Antiepileptics topiramate and levetiracetam alleviate behavioral deficits and reduce neuropathology in APP-swe/PS1dE9 transgenic mice. *CNS Neurosci. Ther.*, 2013; 19: 871-881
- [43] Stathis P., Konitsiotis S., Tagaris G., Peterson D., VALID-PD Study Group: Levetiracetam for the management of levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 2011; 26: 264-270
- [44] Stepanović-Petrović R.M., Micov A.M., Tomić M.A., Ugrešić N.D.: The local peripheral antihyperalgesic effect of levetiracetam and its mechanism of action in an inflammatory pain model. *Anesth. Analg.*, 2012; 115: 1457-1466
- [45] Sugata S., Hanaya R., Kumafuji K., Tokudome M., Serikawa T., Kurisu K., Arita K., Sasa M.: Neuroprotective effect of levetiracetam on hippocampal sclerosis-like change in spontaneously epileptic rats. *Brain Res. Bull.*, 2011; 86: 36-41
- [46] Thöne J., Ellrichmann G., Faustmann P.M., Gold R., Haghikia A.: Anti-inflammatory effects of levetiracetam in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Int. Immunopharmacol.*, 2012; 14: 9-12
- [47] Ueda Y., Doi T., Nagatomo K., Tokumaru J., Takaki M., Willmore L.J.: Effect of levetiracetam on molecular regulation of hippocampal glutamate and GABA transporters in rats with chronic seizures induced by amygdalar FeCl₃ injection. *Brain Res.*, 2007; 1151: 55-61
- [48] Vinogradova L.V., van Rijn C.M.: Anticonvulsive and antiepileptogenic effects of levetiracetam in the audiogenic kindling model. *Epilepsia*, 2008; 49: 1160-1168
- [49] Wakita M., Kotani N., Kogure K., Akaike N.: Inhibition of excitatory synaptic transmission in hippocampal neurons by levetiracetam involves Zn²⁺-dependent GABA type A receptor-mediated presynaptic modulation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2014; 348: 246-259
- [50] Wang H., Gao J., Lassiter T.F., McDonagh D.L., Sheng H., Warner D.S., Lynch J.R., Laskowitz D.T.: Levetiracetam is neuroprotective in murine models of closed head injury and subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit. Care*, 2006; 5: 71-78
- [51] Wolz M., Löhle M., Strecker K., Schwanebeck U., Schneider C., Reichmann H., Grählert X., Schwarz J., Storch A.: Levetiracetam for levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Neural Transm.*, 2010; 117: 1279-1286
- [52] Wong K.K., Alty J.E., Goy A.G., Raghav S., Reutens D.C., Kempster P.A.: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of levetiracetam for dyskinesia in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 2011; 26: 1552-1555
- [53] Yan H.D., Ishihara K., Seki T., Hanaya R., Kurisu K., Arita K., Serikawa T., Sasa M.: Inhibitory effects of levetiracetam on the high-voltage-activated L-type Ca²⁺ channels in hippocampal CA3 neurons of spontaneously epileptic rat (SER). *Brain Res. Bull.*, 2013; 90: 142-148
- [54] Yan H.D., Ji-qun C., Ishihara K., Nagayama T., Serikawa T., Sasa M.: Separation of antiepileptogenic and antiseizure effects of levetiracetam in the spontaneously epileptic rat (SER). *Epilepsia*, 2005; 46: 1170-1177

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.