

Levetiracetam kao analgetik

Ana Micov, Maja Tomić, Radica Stepanović-Petrović*

Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za farmakologiju,
Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

*Autor za korespondenciju: Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet,
Katedra za farmakologiju, Vojvode Stepe 450,
POB 146, 11221 Beograd, Srbija
E-mail: racabbr@eunet.rs

Kratak sadržaj

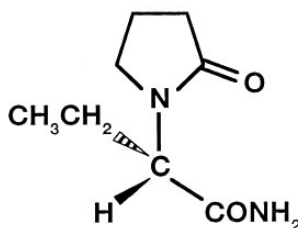
Ubrzo nakon uvođenja u terapiju epilepsije, antiepileptici su počeli da se koriste i u terapiji bola. Antiepileptici danas predstavljaju važnu farmakoterapijsku grupu lekova u tretmanu neuropatskog bola, mada njihova hronična primena može biti praćena izvesnim neželjenim efektima. Levetiracetam je antiepileptik novije generacije sa neuobičajeno povoljnim bezbednosnim profilom. Sve je više dokaza o analgetičkim svojstvima levetiracetama. Pretkliničke studije su pokazale da levetiracetam ostvaruje analgetičko dejstvo u neuropatskim i inflamatornim modelima bola. Kliničke studije su za sada potvrdile efikasnost levetiracetama u različitim oblicima neuropatskog bola (trigeminalna i postherpetička neuralgija, bol u multiploj sklerozi) i u profilaksi migrene. Mehanizam i mesto analgetičkog dejstva levetiracetama nedovoljno su ispitani. Iako postoje pozitivni pretklinički i klinički pokazatelji o analgetičkoj efikasnosti levetiracetama, potrebna su dodatna opsežnija klinička ispitivanja kako bi se jasnije odredila uloga levetiracetama u terapiji bola.

Ključne reči: levetiracetam, alternativni analgetici, pretklinička ispitivanja, klinička ispitivanja

Uvod

Savremena farmakoterapija susreće se sa izvesnim problemima u oblasti terapije hroničnih bolnih stanja, s obzirom da standardni analgetici (opioidi i nesteroidni antiinflamatorni lekovi - NSAIL) pokazuju ograničenu efikasnost u terapiji ovih bolnih stanja. Pored toga, njihova hronična primena može biti praćena značajnim neželjenim efektima. Iz navedenih razloga u terapiji hroničnih bolnih stanja neretko se koriste alternativni analgetici, u prvom redu antiepileptici i antidepresivi. Antiepileptici (gabapentin, pregabalin, karbamazepin) danas predstavljaju osnovu terapije neuropatskog bola (dijabetesna neuropatija, trigeminalna i postherpetička neuralgija), ali ni njihova primena nije lišena neželjenih efekata (1,2). Imajući ovo u vidu, jasno je da postoji potreba za novim, efikasnim i bezbednim, lekovima u terapiji hroničnih bolnih stanja.

Levetiracetam pripada novijoj generaciji antiepileptika. Ovaj lek je uveden u terapiju 1999. godine, a kod nas je registrovan/nalazi se u prometu od 2009. godine (Keppra®, Epilev®, Tinalvo®) (3). Danas zauzima vodeće mesto, uz lamotrigin, na globalnom tržištu antiepileptika, uz procenu da će se ovaj trend nastaviti u budućnosti (4). Strukturno je sličan piracetamu, nootropnom leku, a odnedavno je pokazano da i sam levetiracetam ima pozitivan uticaj na kogniciju (5). Hemijska struktura levetiracetama prikazana je na Slici 1. Levetiracetam je indikovao kao monoterapija/pomoćna terapija parcijalnih epileptičnih napada sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje, miokloničnih i primarno generalizovanih tonično-kloničnih napada (2). Kao što je bio slučaj i sa ostalim antiepilepticima, ubrzo nakon uvođenja u terapiju epilepsije počelo je da se razmatra da li levetiracetam poseduje i analgetička svojstva. Glavna prednost levetiracetama u odnosu na postojeće antiepileptike koji nalaze primenu kao alternativni analgetici bila bi bezbednost primene. Dosadašnji podaci na tu temu svedoče da levetiracetam ima neuobičajeno povoljne farmakokinetičke osobine (velika bioraspoloživost, linearna kinetika, minimalno vezivanje za proteine plazme, niska incidenca farmakokinetičkih interakcija sa drugim lekovima) (6,7). U ovom radu dat je pregled raspoloživih podataka iz pretkliničkih i kliničkih studija o analgetičkim svojstvima levetiracetama, kao i njegovom mehanizmu analgetičkog dejstva.



Slika 1. Hemijska struktura levetiracetama [(-)-(S)- α -etil-2-okso-1-pirolidin acetamid]
Figure 1. Structural formula of levetiracetam [(-)-(S)- α -ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine acetamide]

Antiepileptici kao analgetici

Antiepileptici se primenjuju u terapiji bola od 60-ih godina prošloga veka i to prevashodno **neuropatskog bola** (8). Ovo je delimično očekivano imajući u vidu da epilepsija i neuropatski bol dele sličnu etiopatogenetsku potku, a to je hiperekscitabilnost neurona. Pored toga, postoji tendencija da se šire indikacijska područja novih lekova, a jedno od očekivanih za antiepileptike je terapija bolova rezistentnih na standardne analgetike, zbog sposobnosti da stabilišu hiperekscitabilne neuronske membrane. Kliničke studije su potvrdile efikasnost velikog broja antiepileptika u tretmanu različitih neuropatskih bolova, a posebno u dijabetesnoj neuropatiji, trigeminalnoj i postherpetičkoj neuralgiji (9). **Karbamazepin** je lek izbora u terapiji trigeminalne neuralgije (2), a ostvaruje efikasnost i u dijabetesnoj neuropatiji, ali ne i u centralnom bolu nakon moždanog udara (10-12). **Fenitoin** se predlaže kao druga linija terapije trigeminalne neuralgije, u slučaju neefikasnosti i/ili nepodnošljivosti karbamazepina (2). Postoje izvesni klinički dokazi da je fenitoin efikasan i u kancerskom bolu (13). **Valproat** je pokazao efikasnost u dijabetesnoj neuropatiji i postherpetičkoj neuralgiji, ali ne i u bolnim polineuropatijama (14-16). **Topiramata** ostvaruje izvesnu efikasnost u pacijenata sa dijabetesnom neuropatijom, mada rezultati kliničkih studija nisu konzistentni (17,18). **Lamotrigin** pokazuje efikasnost u refraktarnoj trigeminalnoj neuralgiji i dijabetesnoj neuropatiji (19,20). **Gabapentin** je indikovano u terapiji perifernog neuropatskog bola (2). Efikasnost gabapentina potvrđena je u perifernoj dijabetesnoj neuropatiji, postherpetičkoj neuralgiji, u fantomskom i kancerskom bolu, neuropatiji koja je u vezi sa HIV infekcijom, ali ne i u hemoterapijom-indukovanoj neuropatiji (21-26). Kliničke studije su potvrdile efikasnost **pregabalina**, derivata gabapentina, u tretmanu različitih oblika neuropatskog bola, centralnog i perifernog porekla, kao i u fibromijalgiji i kancerskom bolu (26-29).

Antiepileptici nalaze primenu i u **profilaksi migrene**. Kliničke studije potvrdile su efikasnost topiramata (2,30) i valproata u profilaksi migrene (31). Izvesnu efikasnost u profilaksi migrenozne glavobolje pokazali su i gabapentin i lamotrigin (32,33).

Gotovo svi antiepileptici koji se najčešće koriste mogu da izazovu slična doznazavisna neželjena dejstva, kao što su: sedacija, ataksija i diplopija. Većina starih i neki noviji antiepileptici mogu izazvati i idiosinkratske neželjene efekte kao što su: raš, supresija koštane srži ili hepatotoksičnost (34). Pomak u bezbednosnom profilu napravljen je sa gabapentinom, ali i dalje postoji potreba za novim antiepilepticima sa analgetičkim sposobnostima koji bi imali bolju podnošljivost.

U Tabeli I sumarno je prikazana efikasnost antiepileptika kao analgetika u randomiziranim, kontrolisanim kliničkim studijama i njihove indikacije u terapiji bola prema BNF 65 (2).

Tabela I Efikasnost antiepileptika kao analgetika u randomiziranim, kontrolisanim kliničkim studijama i njihove indikacije u terapiji bola (2)

Table I The efficacy of antiepileptic drugs as analgesics in randomized, controlled clinical trials, and their indications in the pain treatment (2)

Antiepileptik	Bolno stanje	Broj pacijenata*	Efekat	Referenca	Indikacija u terapiji bola (BNF 65, 2013)
Karbamazepin	Trigeminalna neuralgija	70	+	Campbell i sar., 1966 (10)	<i>Trigeminalna neuralgija</i>
	Dijabetesna neuropatija	30	+	Rull i sar., 1969 (11)	<i>Dijabetesna neuropatija**</i>
	Postherpetička neuralgija	40	+/-	Keczkes i Basheer, 1980 (35)	
	Centralni bol nakon moždanog udara	14	-	Leijon i Boivie, 1989 (12)	
Fenitoin	Trigeminalna neuralgija	300	+	Agarwal i sar., 1991 (36)	<i>Trigeminalna neuralgija</i>
	Kancerski bol	75	+	Yajnik i sar., 1992 (13)	
Valproinska kiselina/ Natrijum valproat	Dijabetesna neuropatija	83	+	Agrawal i sar., 2009 (16)	<i>Profilaksa migrene**</i>
	Postherpetička neuralgija	45	+	Kochar i sar., 2005 (15)	
	Bolna polineuropatija	31	-	Otto i sar., 2004 (14)	
	Profilaksa migrene	120	+	Ashrafi i sar., 2005 (31)	
Topiramet	Dijabetesna neuropatija	323	+	Raskin i sar., 2004 (17)	<i>Profilaksa migrene</i>
		1053	-	Thienel i sar., 2004 (18)	
	Profilaksa migrene	568	+	Diener i sar., 2004 (30)	
Lamotrigin	Trigeminalna neuralgija	13	+	Zakrzewska i sar., 1997 (19)	
	Dijabetesna neuropatija	59	+	Eisenberg i sar., 2001 (20)	/
	Profilaksa migrene	59	+	Lampl i sar., 2005 (33)	

Antiepileptik	Bolno stanje	Broj pacijenata*	Efekat	Referenca	Indikacija u terapiji bola (BNF 65, 2013)
Gabapentin	Dijabetesna neuropatija	147	+	Sandercock i sar., 2009 (25)	<i>Periferni neuropatski bol</i>
	Postherpetička neuralgija	334	+	Rice i Maton, 2001 (21)	<i>Profilaksa migrene**</i>
	Fantomski bol	14	+	Bone i sar., 2002 (22)	
	Kancerski bol	120	+	Mishra i sar., 2012 (26)	
	Neuropatija koja je u vezi sa HIV infekcijom	24	+	Hahn i sar., 2004 (23)	
	Hemioterapijom -indukovana neuropatija	68	-	Rao i sar., 2007 (24)	
	Profilaksa migrene	110	+	Mathew i sar., 2001 (32)	
Pregabalin	Dijabetesna neuropatija	338	+	Lesser i sar., 2004 (27)	<i>Periferni i centralni neuropatski bol</i>
	Postherpetička neuralgija	339	+	van Seventer i sar., 2006 (29)	
	Fibromijalgija	410	+	Crofford i sar., 2005 (28)	
	Kancerski bol	120	+	Mishra i sar., 2012 (26)	

* ukupan broj pacijenata koji je učestvovao u studiji

** neodobrena terapijska indikacija

”+” - potvrđena efikasnost kod većine pacijenata

”+/-” - potvrđena efikasnost kod dela pacijenata

”-” - nije pokazana efikasnost

Prekliničko ispitivanje levetiracetama kao analgetika

Prekliničko ispitivanje levetiracetama kao alternativnog analgetika započeli su Ardid i sar. (37), ispitivanjem efikasnosti levetiracetama u dva akutna nociceptivna testa i dva hronična modela bola u pacova (Tabela II). Izostala je efikasnost levetiracetama u akutnim nociceptivnim testovima, kao i kod većine antiepileptika u akutnim bolnim stanjima. Levetiracetam je ispoljio značajnu efikasnost u modelima neuropatskog bola izazvanog podvezivanjem *n. ischiadicus-a*, odnosno dijabetesom u pacova. Efikasnost

levetiracetama u dijabetesnoj neuropatiji potvrđena je i u eksperimentalnom modelu na miševima (38). Rezultati ovih eksperimenata ukazuju na potencijalnu efikasnost levetiracetama u neuropatskim bolnim stanjima kod ljudi.

Davanje malih doza anestetika (barbiturata, propofola i midazolama) pacovima izaziva prolaznu bolnu preosetljivost. Archer i sar. (39) su pokazali da profilaktički primenjen levetiracetam smanjuje razvoj bolne preosetljivosti izazvane malim dozama pentobarbitona i midazolama, ali ne i propofola (Tabela II). Levetiracetam je pokazao efikasnost u smanjivanju postoperativnog bola kada je primenjen 1 sat pre operacije zadnje šape pacova, ali je efikasnost izostala kada je levetiracetam primenjen postoperativno (40) (Tabela II).

Nedavno je naš istraživački tim pokazao da levetiracetam ostvaruje efikasnost u somatskom inflamatornom modelu bola u pacova (karageninom-izazvana inflamacija) nakon sistemske (41,42) i lokalne periferne primene (43). Međutim, Munro i sar. (44) su pokazali da levetiracetam ne ostvaruje analgetičko dejstvo u modelu somatskog inflamatornog bola izazvanog formalinom u pacova. Objašnjenje za ovo neslaganje mogla bi da bude primena različitog proinflamatornog sredstva (karagenin vs formalin) i/ili različit put primene levetiracetama (*p.o.* vs *i.p.*) (Tabela II). Pored navedenog, levetiracetam je ispoljio efikasnost u visceralnom inflamatornom modelu bola u miševa (45). Efikasnost levetiracetama u inflamatornim (somatskim i visceralnim) bolnim stanjima u životinja bi mogla da ukaže na potencijalnu primenu levetiracetama u terapiji inflamatornog bola. Podatak o efikasnosti lokalno periferno primenjenog levetiracetama bi takođe mogao da ima klinički značaj, jer su neželjena dejstva i interakcije sa drugim lekovima u znatnoj meri smanjeni nakon lokalne primene lekova.

Mehanizam analgetičkog dejstva levetiracetama

Mehanizam analgetičkog dejstva levetiracetama nije u potpunosti razjašnjen. Još uvek se tačno ne zna ni kako levetiracetam deluje kao antiepileptik. *In vitro* istraživanja su pokazala da se levetiracetam ne vezuje za uobičajena ciljna mesta vezivanja antiepileptika (46). Antiepileptičko dejstvo levetiracetama dovodi se u vezu sa selektivnim vezivanjem ovog leka za sinaptički vezikularni protein SV2A. Mada fiziološka uloga SV2A proteina nije sasvim razjašnjena, verovatno da levetiracetam preko ovog proteina modifikuje sinaptičko oslobađanje glutamata i GABA-e (47). Da li je interakcija levetiracetama sa SV2A proteinom odgovorna i za njegovo analgetičko dejstvo ne zna se, s obzirom da nije poznato kakvu ulogu SV2A protein ima u transmisiji i modulaciji bola.

Uticaj levetiracetama na GABAergičku i glutamatergičku neurotransmisiju ostvaruje se sledećim mehanizmima: 1) uticajem na metabolizam GABA-e u određenim regijama mozga, na način koji još uvek nije objašnjen (48); 2) smanjenjem osetljivosti GABA_A receptora na dejstvo negativnih alosternih modulatora, cinka i β-karbolina (49); i 3) ushodnom regulacijom transportera za glutamat (50).

Tabela II Efekti levetiracetama u eksperimentalnim modelima bola**Table II** The efficacy of levetiracetam in the experimental pain models

Eksperimentalni model bola, nociceptivni test	Doza i put primene	Efekat	Referenca
Neuropatski bol izazvan podvezivanjem <i>n. ischiadicus</i> -a u pacova, „test pritiska na šapu pacova”	540 mg/kg; <i>i.p.</i>	+	Ardid i sar., 2003 (37)
Dijabetesna neuropatija u pacova, „test pritiska na šapu pacova”	17-120 mg/kg; <i>i.p.</i>	+	Ardid i sar., 2003 (37)
Anestetikom izazvana bolna preosetljivost u pacova, „test izmicanja šape pod uticajem toplote”, „test izmicanja repa pod pritiskom”	200-500 mg/kg; <i>i.p.</i>	+	Archer i sar., 2007 (39)
Dijabetesna neuropatija u miševa, „test tople ploče”	20-200 mg/kg; <i>i.p.</i>	+	Ozcan i sar., 2008 (38)
Postoperativni bol u pacova, „test izmicanja šape pod uticajem toplote”	250-1000 mg/kg; <i>i.p.</i>	+	Sliva i sar., 2008 (40)
Inflamatorni somatski model bola u pacova (karageninom-izazvana inflamacija), „modifikovani test pritiska na šapu pacova”	10 - 200 mg/kg; <i>p.o.</i>	+	Micov i sar., 2010 (41)
	10 - 200 mg/kg; <i>p.o.</i>	+	Tomić i sar., 2013 (42)
	200 - 1000 nmol/šapi; <i>i.pl.</i>	+	Stepanović-Petrović i sar., 2012 (43)
Inflamatorni visceralni model bola u miševa, test abdominalnih grčeva	1-25 mg/kg; <i>p.o.</i>	+	Stepanović-Petrović i sar., 2013 (45)
Akutni nociceptivni testovi – „test tople ploče”, „test izmicanja repa pod uticajem toplote”	54-950 mg/kg; <i>i.p.</i>	-	Ardid i sar., 2003 (37)
Inflamatorni somatski model bola u pacova, formalinom-izazvana inflamacija	100-600 mg/kg; <i>i.p.</i>	-	Munro i sar., 2007 (44)

”+” - ima efekta

”-” - nema efekta

Ispitivana je interakcija levetiracetama sa jonskim kanalima. Elektrofiziološka ispitivanja su pokazala da levetiracetam selektivno inhibira voltažno-zavisne Ca²⁺ kanale N-tipa u hipokampusu (51). Pored toga, levetiracetam bi mogao da deluje

analgetički smanjenjem ekscitabilnosti senzornih neurona putem aktivacije K^+ kanala (čime se izaziva hiperpolarizacija ćelijske membrane) i inhibicije ulaska Ca^{2+} u ćeliju (52).

Mehanizam i mesto analgetičkog dejstva levetiracetama ispitivala je i naša istraživačka grupa (41,43). Ispitivali smo: 1) učešće GABA-ergičkih, opioidergičkih, serotonergičkih, α -adrenergičkih i adenozijskih receptora u analgetičkom dejstvu levetiracetama primenom odgovarajućih antagonista receptora, kao i 2) mesto interakcije levetiracetama sa navedenim receptorima (centralni i/ili periferni nervni sistem) u inflamatornom modelu bola u pacova. Pomenuti receptori učestvuju u sistemu prenošenja i modulisanja bolnih signala (53). Pokazano je da levetiracetam ostvaruje analgetičko dejstvo u inflamatornom bolu delom preko aktivacije centralnih i perifernih opioidergičkih, serotonergičkih i α_2 -adrenergičkih receptora, kao i centralnih GABA_A receptora i perifernih adenozijskih A₁ receptora. Interakcija levetiracetama sa navedenim receptorima je najverovatnije indirektna, jer su studije afiniteta pokazale da se levetiracetam ne vezuje za ove receptore (46). Činjenica da levetiracetam reaguje sa više receptorskih sistema uključenih u transmisiju i modulaciju bola ide u prilog sposobnosti levetiracetama da olakša bol, u konkretnom slučaju inflamatorni bol.

Kliničko ispitivanje levetiracetama kao analgetika

Prvi dokaz o kliničkoj efikasnosti levetiracetama u tretmanu bola dali su Rowbotham i sar. (54), koji su ispitivali efikasnost levetiracetama u terapiji *postherpetičke neuralgije* (PHN) refraktarne na lekove prvog izbora. U prospektivnoj otvorenoj pilot studiji je učestvovalo 10 pacijenata, od kojih su neki nastavili sa primenom opioida (3 pacijenta) ili antidepresiva (2 pacijenta). Levetiracetam je početno primenjivan u dozi od 500 mg/dan, a doza je postepeno povećavana do 1500 – 3000 mg/dan. Nakon 12 nedelja primene leka zabeleženo je smanjenje bola kod 6 od 10 pacijenata sa PHN uz dobru podnošljivost.

Zlatni standard u lečenju *trigeminalne neuralgije* još uvek je karbamazepin uprkos izvesnim neželjenim dejstvima i potencijalu da stupa u interakcije. Zato se traga za boljim terapijskim rešenjima. U prospektivnoj otvorenoj pilot studiji ispitivana je efikasnost i podnošljivost levetiracetama u terapiji pacijenata sa trigeminalnom neuralgijom (55). Deset pacijenata sa intenzivnim bolom tretirano je levetiracetamom (1000 do 5000 mg/dan) u trajanju od 10 nedelja. Korišćene doze u studiji veće su od onih koje su odobrene za terapiju epilepsije (do 3000 mg/dan). Značajno smanjenje intenziteta bola zabeleženo je kod 4 pacijenta i to onih koji su primali levetiracetam u dozama većim od 3000 mg/dan. Važan je podatak da su pacijenti levetiracetam dobro podnosili u svim ispitivanim dozama.

U cilju ispitivanja efikasnosti levetiracetama u terapiji bola u *multiploj sklerozi* (MS), sprovedena je studija na 20 pacijenata sa hroničnim bolom, kod kojih je prethodna terapija (gabapentin, karbamazepin, pregabalina, baklofen, amitriptilin,

duloksetin) obustavljena zbog neefikasnosti ili nepodnošljivosti (56). Po dizajnu studija je bila prospektivna, jednostruko slepa, placebo-kontrolisana i trajala je 3 meseca. Pokazano je da je levetiracetam bezbedan i efikasan lek u tretmanu bola u MS, u dozama 2000-3000 mg/dan. Najveća efikasnost ostvarena je kod pacijenata sa intenzivnijim bolom, dok je kod onih sa blažim bolom efikasnost bila samo diskretno veća od placeba. Kasnije je urađena studija boljeg dizajna sa istim ciljem (57). U studiji je učestvovalo 27 pacijenata, nasumice podeljenih u dve grupe, od kojih je jedna dobijala levetiracetam u dozi od 3000 mg/dan, a druga placebo. Studija je trajala 6 nedelja. Kod većine pacijenata nije bilo statistički značajne razlike u efikasnosti između levetiracetama i placeba. Međutim, kod pacijenata sa razdirućim bolom i bolom koji je prisutan i bez dodira, levetiracetam je ispoljio značajno smanjenje bola u poređenju sa placebo.

Efikasnost levetiracetama u **profilaksi migrene sa aurom** ispitivana je u otvorenoj kliničkoj studiji (58), koja je okupila 16 pacijenata sa čestim napadima migrene praćenih aurom. Pacijenti su tretirani 6 meseci levetiracetamom (1000 mg/dan). Broj napada migrenozne glavobolje značajno je smanjen već tokom prvog meseca, a dodatno smanjenje je zabeleženo i tokom drugog i trećeg meseca terapije. Postignuti efekat održao se i u naredna 3 meseca. Kod 7 pacijenata (44%) napadi su u potpunosti prestali nakon 3 meseca lečenja. Intenzitet i dužina trajanja migrene su značajno smanjeni u trećem i šestom mesecu lečenja. Pacijenti su dobro podnosili levetiracetam. Postoje podaci i o efikasnosti levetiracetama u **profilaksi migrene bez aure kod starijih pacijenata** (n=13), kod kojih je levetiracetam primenjivan u dozi od 1000 mg/dan, u trajanju od 6 meseci (59). Pokazano je da levetiracetam značajno smanjuje učestalost napada migrene, kao i potrebu za uzimanjem lekova u akutnom napadu migrene. Levetiracetam je efikasan i u **profilaksi migrene u pedijatrijskoj populaciji** uzrasta od 6 do 17 godina (n=20) (60). Ovaj lek je uz dobru podnošljivost primenjivan kod dece u dozi 20-40 mg/kg/dan, u trajanju od 2 do 4 meseca. U čak 90% dece zabeleženo je smanjenje bola za 50% i više, u odnosu na bazalni nivo, a prosečan broj napada na mesečnom nivou smanjen je sa 6 na 2 napada.

Bol nakon mastektomije (odstranjenje dojke) karakteriše se kao hronični neuropatski bol u predelu hirurškog zahvata i/ili suprotne ruke, sa prevalencom između 20% i 68% (61). Glavna linija lečenja bolne mastektomije su alternativni analgetici. U randomiziranoj, dvostruko-slepoj, placebo-kontrolisanoj i ukrštenoj studiji Vilholma i sar. (61) u kojoj je učestvovalo 25 žena sa bolnom mastektomijom, ispitivana je efikasnost levetiracetama (3000 mg/dan) koji je primenjivan 4 nedelje. Nije bilo značajne razlike u efikasnosti između levetiracetama i placeba.

Efikasnost levetiracetama u **bolnoj polineuropatiji** ispitivana je od strane Holbech i sar. (62) u randomiziranoj, dvostruko-slepoj, placebo-kontrolisanoj i ukrštenoj kliničkoj studiji. Levetiracetam (3000 mg/dan) je primenjivan kod 35 pacijenata sa dijagnostikovanom polineuropatijom i perzistentnim simptomima (duže od 6 meseci;

bol najmanje 4 dana/nedeljno) u trajanju od 6 nedelja. U ovoj studiji nije zabeležena klinički relevantna efikasnost levetiracetama u bolnoj polineuropatiji.

Bol nakon moždanog udara se definiše kao centralni neuropatski bol. Terapija ovog bolnog stanja je kompleksna i uglavnom nezadovoljavajuća. U randomiziranoj, dvostruko slepoj, placebo-kontrolisanoj i ukrštenoj kliničkoj studiji kod 33 pacijenta sa perzistentnim bolom nakon moždanog udara, ispitivana je efikasnost i bezbednost primene levetiracetama (3000 mg/dan; 16 nedelja) u poređenju sa placebom (63). Nije zabeleženo smanjenje intenziteta bola, niti poboljšanje kvaliteta života kod pacijenata tretiranih levetiracetamom.

U Tabeli III sumarno su prikazani rezultati kliničkih studija ispitivanja efikasnosti levetiracetama u terapiji bola.

Farmakokinetički profil levetiracetama

Levetiracetam je antiepileptik novije generacije sa neuobičajeno povoljnim farmakokinetičkim profilom. Levetiracetam se nakon oralne primene resorbuje u visokom procentu, uz biološku raspoloživost od skoro 100%. Maksimalna koncentracija u plazmi se postiže najčešće za 1,3 h od primene leka, a ravnotežna koncentracija u krvi za 2 dana. Vezivanje leka za proteine plazme je manje od 10%. Levetiracetam se ne metaboliše obilno; oko 25% podleže hidrosilaciji do neaktivnih metabolita. Enzimi CYP 450 najverovatnije nisu uključeni u biotransformaciju levetiracetama, što značajno smanjuje potencijal stupanja u interakcije sa istovremeno primenjenim lekovima. Oko 95% primenjene doze se ekskretuje urinom u nepromenjenom obliku ili putem metabolita. Poluvreme eliminacije je oko 7 h u odraslih i dece iznad 12 godina, dok nešto kraće može biti kod manje dece (6,64). Dozu leka treba prilagoditi kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom, u zavisnosti od stepena oštećenosti renalne funkcije. Prilagođavanje doze nije potrebno kod pacijenata sa blagom do umerenom hepatičkom insuficijencijom (65).

Studije na životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost levetiracetama. Međutim, nema odgovarajućih podataka o primeni levetiracetama kod trudnica. Potencijalni rizik tokom primene leka u trudnoći nije poznat, te levetiracetam ne bi trebalo koristiti tokom trudnoće, osim ako je korist od primene leka veća od mogućeg rizika. Levetiracetam se izlučuje putem majčinog mleka (66). Zbog toga se dojenje ne preporučuje. Ipak, ukoliko je terapija levetiracetamom potrebna za vreme dojenja, odnos korist/rizik terapije treba pažljivo razmotriti uzimajući u obzir značaj dojenja (2).

Tabela III Efekti levetiracetama u kliničkim studijama**Table III** The efficacy of levetiracetam in the clinical trials

Bolno stanje	Dizajn studije	Broj pacijenata*	Dnevna doza	Efekat	Referenca
Postherpetička neuralgija	Otvorena pilot studija	10	1500-3000 mg	+	Rowbotham i sar., 2003 (54)
Trigeminalna neuralgija	Otvorena pilot studija	10	3000-5000 mg	+	Jorns i sar., 2009 (55)
Neuropatski bol u multiploj sklerozi	Randomizirana, jednostruko-slepa, placebo-kontrolisana, pilot studija	20	2000-3000 mg	+	Rossi i sar., 2009 (56)
	Randomizirana, dvostruko-slepa, placebo-kontrolisana, ukrštena klinička studija	27	3000 mg	+/-	Falah i sar., 2012 (57)
Profilaksa migrene	Otvorena klinička studija	16	1000 mg	+	Brighina i sar., 2006 (58)
	Otvorena klinička studija	13	1000 mg	+	Pizza i sar., 2011 (59)
	Otvorena klinička studija	20	20-40 mg/kg	+	Pakalnis i sar., 2007 (60)
Neuropatski bolni sindrom nakon mastektomije	Randomizirana, dvostruko-slepa, placebo-kontrolisana, ukrštena klinička studija	25	3000 mg	-	Vilholm i sar., 2008 (61)
Bolna polineuropatija	Randomizirana, dvostruko-slepa, placebo-kontrolisana, ukrštena klinička studija	35	3000 mg	-	Holbech i sar., 2011 (62)
Neuropatski bol nakon moždanog udara	Randomizirana, dvostruko-slepa, placebo-kontrolisana, ukrštena klinička studija	33	3000 mg	-	Jungehulsing i sar., 2013 (63)

* ukupan broj pacijenata koji je učestvovao u studiji

”+” - potvrđena efikasnost kod većine pacijenata

”+/-” - potvrđena efikasnost kod dela pacijenata

”-” - nema efekta

Neželjena dejstva levetiracetama

Generalno, levetiracetam se dobro podnosi od strane pacijenata. Najčešća neželjena dejstva levetiracetama su pospanost, glavobolja i nazofaringitis (neočekivana povezanost sa primenom levetiracetama) (67). Relativno često se mogu javiti slabost, vrtoglavica, kašalj, raš, diplopija, anoreksija, dijareja, dispepsija, mučnina, depresija, emocionalna nestabilnost i insomnija. Povremeno se mogu javiti mijalgija, ataksija, parestezije, pankreatitis, promene u težini, insuficijencija jetre, hepatitis i suicidalne ideje. Retko se mogu javiti krvne diskrazije. U postmarketinškom praćenju leka zapaženi su i slučajevi toksične epidermalne nekrolize, Stivens-Džonsonovog sindroma, multififormnog eritema i alopecije (2,3,64).

Zaključak

Prekliničke studije donele su ohrabrujuće rezultate o analgetičkim svojstvima levetiracetama i delimično razjašnjenje njegovog mehanizma analgetičkog dejstva. Podaci iz kliničkih studija pokazuju da levetiracetam ostvaruje efikasnost u tretmanu trigeminalne i postherpetičke neuralgije, bola u multiploj sklerozi i u profilaksi migrene uz dobru podnošljivost. Glavni nedostaci sprovedenih kliničkih studija su mali broj učesnika, uglavnom otvoren dizajn i kratak period primene leka. Potrebne su dodatne, bolje dizajnirane kliničke studije kako bi se jasnije odredila uloga levetiracetama kao analgetika.

Literatura

1. Bair MJ, Sanderson TR. Coanalgesics for chronic pain therapy: a narrative review. *Postgrad Med* 2011; 123: 140-50.
2. British National Formulary (BNF), Number 65. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. London; 2013.
3. Ivanović Lj. ur., Registar lekova 2013. BB Soft, Beograd, 2013.
4. http://www.researchandmarkets.com/reports/2486838/keppra_epilepsy_forecast_and_market_analysis (Accessed/poslednji pristup: 21.12.2013.)
5. Cho JR, Koo DL, Joo EY, Yoon SM, Ju E, Lee J *et al.* Effect of levetiracetam monotherapy on background EEG activity and cognition in drug-naïve epilepsy patients. *Clin Neurophysiol* 2012; 123: 883-91.
6. Patsalos PN. Clinical pharmacokinetics of levetiracetam. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 707-24.

7. De Smedt T, Raedt R, Vonck K, Boon P. Levetiracetam: the profile of a novel anticonvulsant drug-part I: preclinical data. *CNS Drug Rev* 2007; 13: 43-56.
8. Birse F, Derry S, Moore RA. Phenytoin for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 5: CD009485.
9. Johannessen Landmark C. Antiepileptic drugs in non-epilepsy disorders: relations between mechanisms of action and clinical efficacy. *CNS Drugs* 2008; 22: 27-47.
10. Campbell FG, Graham JG, Zilkha KJ. Clinical trial of carbamazepine (tegretol) in trigeminal neuralgia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1966; 29: 265-7.
11. Rull JA, Quibrera R, González-Millán H, Lozano Castañeda O. Symptomatic treatment of peripheral diabetic neuropathy with carbamazepine (Tegretol): double blind crossover trial. *Diabetologia* 1969; 5: 215-8.
12. Leijon G, Boivie J. Central post-stroke pain—a controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. *Pain* 1989; 36: 27-36.
13. Yajnik S, Singh GP, Singh G, Kumar M. Phenytoin as a coanalgesic in cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1992; 7: 209-13.
14. Otto M, Bach FW, Jensen TS, Sindrup SH. Valproic acid has no effect on pain in polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2004; 62: 285-8.
15. Kochar DK, Garg P, Bumb RA, Kochar SK, Mehta RD, Beniwal R *et al*. Divalproex sodium in the management of post-herpetic neuralgia: a randomized double-blind placebo-controlled study. *QJM* 2005; 98: 29-34.
16. Agrawal RP, Goswami J, Jain S, Kochar DK. Management of diabetic neuropathy by sodium valproate and glyceryl trinitrate spray: a prospective double-blind randomized placebo-controlled study. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 83: 371-8.
17. Raskin P, Donofrio PD, Rosenthal NR, Hewitt DJ, Jordan DM, Xiang J *et al*; CAPSS-141 Study Group. Topiramate vs placebo in painful diabetic neuropathy: analgesic and metabolic effects. *Neurology* 2004; 63: 865-73.
18. Thienel U, Neto W, Schwabe SK, Vijapurkar U; Topiramate Diabetic Neuropathic Pain Study Group. Topiramate in painful diabetic polyneuropathy: findings from three double-blind placebo-controlled trials. *Acta Neurol Scand* 2004; 110: 221-31.
19. Zakrzewska JM, Chaudhry Z, Nurmikko TJ, Patton DW, Mullens EL. Lamotrigine (lamictal) in refractory trigeminal neuralgia: results from a double-blind placebo controlled crossover trial. *Pain* 1997; 73: 223-30.
20. Eisenberg E, Lurie Y, Braker C, Daoud D, Ishay A. Lamotrigine reduces painful diabetic neuropathy: a randomized, controlled study. *Neurology* 2001; 57: 505-9.
21. Rice AS, Maton S; Postherpetic Neuralgia Study Group. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Pain* 2001; 94: 215-24.

22. Bone M, Critchley P, Buggy DJ. Gabapentin in postamputation phantom limb pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Reg Anesth Pain Med* 2002; 27: 481-6.
23. Hahn K, Arendt G, Braun JS, von Giesen HJ, Husstedt IW, Maschke M *et al*; German Neuro-AIDS Working Group. A placebo-controlled trial of gabapentin for painful HIV-associated sensory neuropathies. *J Neurol* 2004; 251: 1260-6.
24. Rao RD, Michalak JC, Sloan JA, Loprinzi CL, Soori GS, Nikcevich DA *et al*; North Central Cancer Treatment Group. Efficacy of gabapentin in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial (N00C3). *Cancer* 2007; 110: 2110-8.
25. Sandercock D, Cramer M, Wu J, Chiang YK, Biton V, Heritier M. Gabapentin extended release for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: efficacy and tolerability in a double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Diabetes Care* 2009; 32(2): e20.
26. Mishra S, Bhatnagar S, Goyal GN, Rana SP, Upadhyya SP. A comparative efficacy of amitriptyline, gabapentin, and pregabalin in neuropathic cancer pain: a prospective randomized double-blind placebo-controlled study. *Am J Hosp Palliat Care* 2012; 29: 177-82.
27. Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, Poole RM. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2004; 63: 2104-10.
28. Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, Russell IJ, Dworkin RH, Corbin AE *et al*; Pregabalin 1008-105 Study Group. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1264-73.
29. van Seventer R, Feister HA, Young JP Jr, Stoker M, Versavel M, Rigaudy L. Efficacy and tolerability of twice-daily pregabalin for treating pain and related sleep interference in postherpetic neuralgia: a 13-week, randomized trial. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 375-84.
30. Diener HC, Tfelt-Hansen P, Dahlöf C, Láinez MJ, Sandrini G, Wang SJ *et al*; MIGR-003 Study Group. Topiramate in migraine prophylaxis--results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. *J Neurol* 2004; 251: 943-50.
31. Ashrafi MR, Shabani R, Zamani GR, Mahfelati F. Sodium Valproate versus Propranolol in paediatric migraine prophylaxis. *Eur J Paediatr Neurol* 2005; 9: 333-8.
32. Mathew NT, Rapoport A, Saper J, Magnus L, Klapper J, Ramadan N *et al*. Efficacy of gabapentin in migraine prophylaxis. *Headache* 2001; 41: 119-28.
33. Lampl C, Katsarava Z, Diener HC, Limmroth V. Lamotrigine reduces migraine aura and migraine attacks in patients with migraine with aura. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1730-2.
34. Stepanović-Petrović R. Terapija epilepsije. U: Ugrešić N, Stepanović-Petrović R, Savić M, urednici. *Farmakoterapija za farmaceute*. Beograd: Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu, 2011: 307-31.
35. Keczek K, Basheer AM. Do corticosteroids prevent post-herpetic neuralgia? *Br J Dermatol* 1980; 102: 551-5.

36. Agarwal S, Malhotra KY, Kall G, Khullar R, Khare. Comparative Efficacy of Phenytoin, Steroid and Carbamazepine in Herpes Zoster and Post Herpetic Neuralgia. *Indian J Dermatol VE* 1991; 57: 279-83.
37. Ardid D, Lambert Y, Alloui A, Coudore-Civiale MA, Klitgaard H, Eschaliere A. Antihyperalgesic effect of levetiracetam in neuropathic pain models in rats. *Eur J Pharmacol* 2003; 473: 27-33.
38. Ozcan M, Ayar A, Canpolat S, Kutlu S. Antinociceptive efficacy of levetiracetam in a mice model for painful diabetic neuropathy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52: 926-30.
39. Archer DP, Lambert Y, Wang B, Davis MJ, Samanani N, Roth SH. Levetiracetam reduces anesthetic-induced hyperalgesia in rats. *Anesth Analg* 2007; 104: 180-85.
40. Sliva J, Dolezal T, Prochazkova M, Votava M, Krsiak M. Preemptive levetiracetam decreases postoperative pain in rats. *Neuro Endocrinol Lett* 2008; 29: 953-57.
41. 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: 384-92.
42. Tomić MA, Micov AM, Stepanović-Petrović RM. Levetiracetam Interacts Synergistically With Nonsteroidal Analgesics and Caffeine to Produce Antihyperalgesia in Rats. *J Pain* 2013; 14: 1371-82.
43. Stepanović-Petrović R, Micov A, Tomić M, Ugrešić N. The local peripheral antihyperalgesic effect of levetiracetam and its mechanism of action in an inflammatory pain model. *Anesth Analg* 2012; 115: 1457-66.
44. Munro G, Erichsen HK, Mirza NR. Pharmacological comparison of anticonvulsant drugs in animal models of persistent pain and anxiety. *Neuropharmacology* 2007; 53: 609-618.
45. Stepanović-Petrović RM, Micov AM, Tomić MA, Kovačević JM, Bošković BD. Antihyperalgesic/Antinociceptive Effects of Ceftriaxone and Its Synergistic Interactions with Different Analgesics in Inflammatory Pain in Rodents. *Anesthesiology*, 2013. *In press*
46. Noyer M, Gillard M, Matagne A, Hénichart JP, Wülfert E. The novel antiepileptic drug levetiracetam (ucb L059) appears to act via a specific binding site in CNS membranes. *Eur J Pharmacol* 1995; 286: 137-146.
47. Kaminski RM, Gillard M, Klitgaard H. Targeting SV2A for Discovery of Antiepileptic Drugs. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, Olsen RW, Delgado-Escueta AV, editors. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies* [Internet], 4th ed. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012.
48. 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: 208-16.

49. Rigo JM, Hans G, Nguyen L, Rocher V, Belachew S, Malgrange B *et al.* The anti-epileptic drug levetiracetam reverses the inhibition by negative allosteric modulators of neuronal GABA- and glycine-gated currents. *Br J Pharmacol* 2002; 136: 659–72.
50. Ueda Y, Doi T, Nagatomo K, Tokumaru J, Takaki M, Willmore LJ. 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.
51. Lukyanetz EA, Shkryl VM, Kostyuk PG. Selective blockade of N-type calcium channels by levetiracetam. *Epilepsia* 2002; 43: 9–18.
52. Ozcan M, Ayar A. Modulation of action potential and calcium signaling by levetiracetam in rat sensory neurons. *J Recept Signal Transduct Res* 2012; 32: 156-62.
53. Millan MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol* 2002; 66: 355-474.
54. Rowbotham MC, Manville NS, Ren J. Pilot tolerability and effectiveness study of levetiracetam for postherpetic neuralgia. *Neurology* 2003; 61: 866-7.
55. Jorns TP, Johnston A, Zakrzewska JM. Pilot study to evaluate the efficacy and tolerability of levetiracetam (Keppra) in treatment of patients with trigeminal neuralgia. *Eur J Neurol* 2009; 16: 740-44.
56. Rossi S, Mataluni G, Codecà C, Fiore S, Buttari F, Musella A *et al.* Effects of levetiracetam on chronic pain in multiple sclerosis: results of a pilot, randomized, placebo-controlled study. *Eur J Neurol* 2009; 16: 360-6.
57. Falah M, Madsen C, Holbech JV, Sindrup SH. A randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam in central pain in multiple sclerosis. *Eur J Pain* 2012; 16: 860-9.
58. Brighina F, Palermo A, Aloisio A, Francolini M, Giglia G, Fierro B. Levetiracetam in the prophylaxis of migraine with aura: a 6-month open-label study. *Clin Neuropharmacol* 2006; 29: 338-42
59. Pizza V, Busillo V, Agresta A, Bisogno A, Capasso A. Elderly patients with migraine: an open-label study on prophylaxis therapy with levetiracetam. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem* 2011; 11: 31-4.
60. Pakalnis A, Kring D, Meier L. Levetiracetam prophylaxis in pediatric migraine-an open-label study. *Headache* 2007; 47: 427-30.
61. Vilholm OJ, Cold S, Rasmussen L, Sindrup SH. Effect of levetiracetam on the postmastectomy pain syndrome. *Eur J Neurol* 2008; 15: 851-7.
62. Holbech JV, Otto M, Bach FW, Jensen TS, Sindrup SH. The anticonvulsant levetiracetam for the treatment of pain in polyneuropathy: a randomized, placebo-controlled, cross-over trial. *Eur J Pain* 2011; 15: 608-14.
63. Jungehulsing GJ, Israel H, Safar N, Taskin B, Nolte CH, Brunecker P *et al.* Levetiracetam in patients with central neuropathic post-stroke pain - a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Neurol* 2013; 20: 331-7.

64. Martindale: The Complete Drug Reference. 37th ed. Electronic version, 2011.
65. Brockmüller J, Thomsen T, Wittstock M, Coupez R, Lochs H, Roots I. 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: 529-41.
66. Tomson T, Palm R, Källén K, Ben-Menachem E, Söderfeldt B, Danielsson B *et al.* Pharmacokinetics of levetiracetam during pregnancy, delivery, in the neonatal period, and lactation. *Epilepsia* 2007; 48: 1111-6.
67. Mbizvo GK, Dixon P, Hutton JL, Marson AG. The adverse effects profile of levetiracetam in epilepsy: a more detailed look. *Int J Neurosci*, 2013. *In press*.

Levetiracetam as analgesic

Ana Micov, Maja Tomić, Radica Stepanović-Petrović*

University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology,
Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

* University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology,
Vojvode Stepe 450, P. O. Box 146, 11221 Belgrade, Serbia
E-mail: racabbr@eunet.rs

Summary

Soon after the introduction in the treatment of epilepsy, antiepileptic drugs found their place also in the pain treatment. Antiepileptic drugs represent important drugs for neuropathic pain treatment, although their chronic use may be accompanied by some side effects. Levetiracetam is a novel antiepileptic drug with an unusually high safety margin. There is increasing evidence about the analgesic properties of levetiracetam. Preclinical studies have demonstrated analgesic effects of levetiracetam in neuropathic and inflammatory pain models. Until now, clinical studies have confirmed the efficacy of levetiracetam in various forms of neuropathic pain (trigeminal and postherpetic neuralgia, pain in multiple sclerosis) as well as in migraine prophylaxis. The mechanisms and sites of levetiracetam's analgesic action are poorly understood. Although there are positive preclinical and clinical data on the analgesic properties of levetiracetam, additional larger-scale clinical trials are needed to further clarify the role of levetiracetam in the pain treatment.

Key words: levetiracetam, alternative analgesics, preclinical studies, clinical studies
