

ЛЕВЕТИРАЦЕТАМ В ЛЕЧЕНИИ ЭПИЛЕПСИИ

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

Описаны основные свойства леветирацетама (ЛЕВ) и проанализирован собственный опыт его применения в дозе 500–4000 мг/сут у 95 пациентов в возрасте 17–69 лет (средний возраст 34 ± 13 лет) с различными эпилептическими синдромами. Общий эффект ЛЕВ составил 69,1%, ремиссия не менее года была достигнута у 43,6%, у 17% – в течение 3 и более лет. Наилучший результат наблюдался при юношеской миоклонической эпилепсии – улучшение у 83,3% пациентов, ремиссия на монотерапии ЛЕВ у 75%. Высокая эффективность также отмечалась при идиопатической генерализованной и симптоматической эпилепсии – улучшение в 78,6 и 81,3% случаев соответственно. При идиопатической фокальной эпилепсии ЛЕВ показал меньшую эффективность – 51,5%. Нежелательные эффекты наблюдались у 12 пациентов (12,8%), из них только у 3 ЛЕВ был заменен по причине развития апатии, астении и появления афатических нарушений в результате аггравации фокальных приступов. В остальных случаях наблюдались сонливость, раздражительность и усиление немотивированной агрессивности, эти побочные явления прошли в течение первого месяца лечения. Полученные результаты подтверждают высокую эффективность и хорошую переносимость ЛЕВ.

Ключевые слова: леветирацетам, идиопатическая генерализованная эпилепсия, юношеская миоклоническая эпилепсия, идиопатическая фокальная эпилепсия, симптоматическая эпилепсия, взрослые пациенты, эффективность, нежелательные эффекты.

G.G. TOROPINA, MD

Sechenov's First Moscow State Medical University, Clinic of Nervous Diseases named after A.Ya. Kozhevnikov

LEVETIRACETAM IN TREATMENT OF EPILEPSY, OWN EXPERIENCE OF APPLICATION IN ADULT PATIENTS

Basic properties of Levetiracetam (LEV) were described and own experience of its application at the dose of 500–4000 mg/day in 95 patients at the age of 17–69 years (mean age 34 ± 13 years) with various epileptic syndromes was analyzed. The overall effect of LEV made 69.1%, remission at least a year was achieved in 43.6%, in 17% – for 3 years or more. The best result was observed in juvenile myoclonic epilepsy – an improvement in 83.3% of patients, remission on LEV monotherapy in 75% of patients. High efficiency was also noted in idiopathic and symptomatic generalized epilepsy – an improvement making up 78.6 and 81.3%, respectively. Idiopathic focal epilepsy LEO showed less efficiency – about 51.5%. Adverse effects were observed in 12 patients (12.8%), of which only in 3 the LEV was replaced because of the development of apathy, fatigue and the appearance of efficiency violations as a result of aggravate focal seizures. In other cases drowsiness, irritability and increased unprovoked aggression were observed, these side effects passed within the first month of treatment. The obtained results confirm the high efficacy and good tolerability of LEV.

Keywords: Levetiracetam, idiopathic generalized epilepsy, juvenile myoclonic epilepsy, idiopathic focal epilepsy, symptomatic epilepsy, adult patients, efficacy, adverse effects.

На рубеже XX–XXI столетий было разработано и внедрено в клиническую практику несколько новых эффективных противозепилептических препаратов, одним из которых является леветирацетам (ЛЕВ). Он был синтезирован в процессе исследований по усовершенствованию свойств ноотропа пиррацетама и является его производным. ЛЕВ имеет структуру S-энантиомера пирролидина-ацетата и описывается как (–)-(S)- α -этил-2-оксо-1-пирролидин-ацетамид с молекулярной формулой $C_8H_{14}N_2O_2$ (рис. 1). Препарат производится под оригинальным торговым названием Кеппра в Бельгии («ЮСБ-фарма») и в некоторых странах Европы (Некст – Франция, Пантеон – Италия). Аналогами являются торговые названия Эпитерра («Тева Фарма Лтд» – Израиль), Леветинол («Актавис» – Исландия, «Герофарм» – Россия), Леветирацетам («Люпин Лтд» – Индия), Нормег («Зентива» – Чехия), Комвирон («Абди Ибрахим Иляч Санайи ве Тидж. А.Ш.» – Турция).

Противозепилептический потенциал ЛЕВ был обнаружен не сразу, так как он не изменял нормальную нейротрансмиссию и не показал эффективности на классических животных моделях острых судорог, вызванных электрошоком или химическими агентами. Однако затем было обнаружено, что ЛЕВ подавляет припадки, индуцированные киндлингом, систематическим введением пилокарпина, каиновой кислоты, а также аудиогенные припадки у мышей с генетической предрасположенностью [1, 3]. Причем в экспериментах на животных было обнаружено, что ЛЕВ не оказывает влияния на нормальные мозговые функции, эффективен не только в отношении актуальной эпилептической активности в мозге, но может препятствовать также ее зарождению и прогрессированию. Так, если введение ЛЕВ предшествовало киндлингу, то у мышей значительно снижалась склонность к развитию экспериментальных припадков [1]. В дальнейшем многочисленные клинические испытания

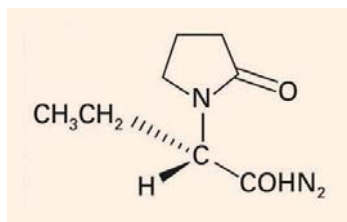
подтвердили его высокую эффективность в отношении многих форм эпилепсии.

Точный механизм противозепилептического действия ЛЕВ остается неясным и, по-видимому, отличается от хорошо известных механизмов влияния на тормозную и возбуждающую нейротрансмиссию. Стереоселективные места его связывания имеются только в центральной нервной системе и отсутствуют за ее пределами [3, 4]. Известно, что он связывается с гликопротеином (SVA2) синаптических везикул, который, предположительно, является модулятором выброса нейротрансмиттера в синаптическую щель, но каким образом взаимодействие ЛЕВ с этим белком влияет на эпилептическую активность – неизвестно [5]. В исследованиях клеточной фармакодинамики ЛЕВ обнаружено, что он уменьшает кальциевый ток в специфических для нейронов высокопороговых вольтаж-активируемых кальциевых каналах N-типа и, таким образом, снижает эпилептогенез [6]. Он также способствует тормозной нейротрансмиссии путем уменьшения аллостерического эффекта цинка и β -карболинов на ГАМК-А и глициновые рецепторы [7]. Исследования эпилептической активности в гиппокампе показали, что ЛЕВ уменьшает эпилептические разряды, не затрагивая нормальную возбудимость нейронов, что означает, что он селективно подавляет гиперсинхронизацию эпилептических импульсов и их распространение [8].

Таким образом, предположительные механизмы действия ЛЕВ (рис. 2), с одной стороны, направлены на противодействие патологической нейрональной синхронизации, лежащей в основе эпилептогенеза, с другой стороны, могут определять его нейропротекторные свойства.

ЛЕВ хорошо растворим, быстро и почти полностью всасывается. После перорального приема 1000 мг его максимальная концентрация достигается через 1 ч 20 мин и составляет 21 мкг/мл после первого приема и 43 мкг/мл после повторного. Равновесное состояние достигается через 2 суток при приеме препарата дважды в день. В настоящее время израильской фирмой «Тева» разработана пролонгированная форма ЛЕВ – Эпитерра, которую можно будет принимать раз в сутки, что повышает приверженность пациентов к длительной терапии.

Рисунок 1. Химическая структура леветирацетама



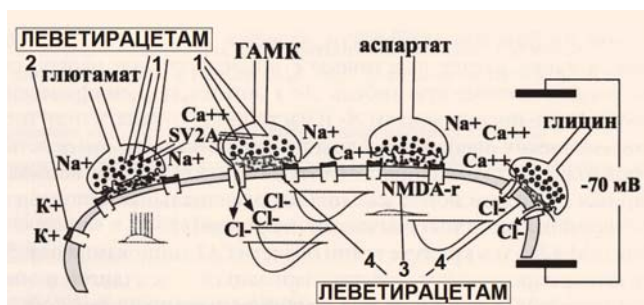
Прием пищи не влияет на степень всасывания ЛЕВ, но снижает максимальную концентрацию на 20% и увеличивает время ее достижения на 1,5 ч. Связывание с белками плазмы составляет менее 10%, взаимодействие с индукторами или ингибиторами ферментов печени практически отсутствует, как и влияние на ферментативную активность печени. Отсутствие гепатотоксичности является очень важным положительным

моментом. Показана безопасность ЛЕВ у больных, подвергнутых операции трансплантации печени, а также страдающих порфирией [9, 10]. Метаболизация ЛЕВ происходит без участия цитохрома P450. Метаболиты фармакологически неактивные и выделяются почками. Период полувыведения составляет 6–8 ч, у пожилых – 10–11 ч. При тяжелых нарушениях функции печени из-за сопутствующей почечной недостаточности клиренс ЛЕВ снижается на 50% [11]. У детей по сравнению со взрослыми, напротив, клиренс на 40% выше [12].

Исследования эпилептической активности в гиппокампе показали, что леветирацетам уменьшает эпилептические разряды, не затрагивая нормальную возбудимость нейронов. Это означает, что он селективно подавляет гиперсинхронизацию эпилептических импульсов и их распространение

Одним из важнейших преимуществ ЛЕВ является его универсальная эффективность практически при всех типах эпилептических припадков, как фокальных, так и генерализованных, в том числе миоклонических, абсансах и фотопароксизмальных реакциях. При идиопатической эпилепсии с неконтролируемыми генерализованными тонико-клоническими припадками ЛЕВ позволяет уменьшить частоту припадков в 2 раза у 72% больных, а у 34% добиться ремиссии [13]. Высокая эффективность ЛЕВ, аналогичная вальпроатам, отмечается в отношении всех типов приступов при юношеской миоклонической эпилепсии [14, 15]. При фокальных припадках его эффективность практически равна эффективности карбамазепина [16]. В настоящее время при этих формах эпилепсии ЛЕВ используется как дополнительное средство не только в комбинации с другими антиконвульсантами, но и в монотерапии и как препарат первой очереди выбора [17]. При абсансной эпилепсии эффективность ЛЕВ уступает этосуксимиду, вальпроевой кислоте и ламотриджину, к тому же в части случаев он может вызывать аггравацию приступов, поэтому его рекомендуют как средство второй очереди выбора [18]. Значительный интерес вызывает применение ЛЕВ для лечения эпилептического статуса, так как он не угнетает центральную нервную систему и слабо взаимодействует с другими лекарственными средствами. Сообщают, что общий эффект ЛЕВ при различных типах эпилептических статусов составляет 65%, при этом он

Рисунок 2. Механизм действия леветирацетама



достаточно хорошо переносится в инфузионной дозе 2000–4000 мг, вводимой за 15 мин [19, 20]. Эффективность и безопасность ЛЕВ показана также и у младенцев [21, 22], хотя для окончательных рекомендаций желательны мультицентровые рандомизированные исследования [23].

Применение ЛЕВ у женщин дает обнадеживающие результаты. Он не влияет на фармакокинетику оральных контрацептивов и может безопасно с ними комбинироваться. Применение ЛЕВ во время беременности, по крайней мере в монотерапии, ассоциируется с низким риском тератогенеза [24, 25]. В постнатальном периоде концентрация ЛЕВ в плазме младенца при грудном вскармливании составляет 13% от концентрации в крови матери и не сопровождается какими-либо побочными эффектами у младенца, что объясняется чрезвычайно быстрым метаболизмом ЛЕВ в организме ребенка [26].

Отмечают также достаточно высокую эффективность и хорошую переносимость ЛЕВ у пожилых пациентов. В исследовании большой выборки из 691 больного старше 65 лет, у которых лечение другими препаратами оказалось неуспешным, ЛЕВ в дозе 1000–3000 мг/сут позволил снизить общее число припадков на 80%, а полная ремиссия была достигнута в 58% случаев [27].

К другим достоинствам ЛЕВ относятся отсутствие нежелательных косметических эффектов. Он не имеет таких побочных действий, как увеличение массы тела, выпадение волос, гирсутизм или огрубление черт лица, которые нередко наблюдаются при использовании других противоэpileптических препаратов.

Из побочных эффектов ЛЕВ наиболее частыми являются: сонливость (14,8%), астения, депрессивный синдром (6,7%), возбуждение (7%), нервозность (4%) и головокружение (3%), реже наблюдается головная боль, атаксия, агрессивность, суицидальные мысли, бессонница, тремор, в единичных случаях анорексия со снижением массы тела, диплопия [12, 16]. Из соматических побочных действий редко могут наблюдаться диарея, диспепсия, тошнота. Перечисленные нежелательные эффекты обычно проявляются в первые 2–4 недели от начала лечения, выражены слабо или умеренно, существенно не зависят от дозы и обычно прекращаются без отмены лечения.

Одним из важнейших преимуществ леветирацетама является его универсальная эффективность практически при всех типах эпилептических припадков, как фокальных, так и генерализованных, в том числе миоклонических, абсансах и фотопароксизмальных реакциях

Психические и поведенческие нарушения достоверно связаны с психическими расстройствами в прошлом и фебрильными судорогами в анамнезе [12]. Более медленное титрование дозы уменьшает риск их возникновения. Аллергические реакции на ЛЕВ возникают редко. Влияние на кровь может проявляться в небольшом снижении гемоглобина, числа эритроцитов и лейкоцитов, которое не требует прекращения терапии. Имеются также

наблюдения, свидетельствующие о несколько повышенной подверженности пациентов, получавших ЛЕВ, таким инфекционным заболеваниям, как фарингит и ринит, без связи с числом лейкоцитов в крови [12].

Предположительные механизмы действия леветирацетама, с одной стороны, направлены на противодействие патологической нейрональной синхронизации, лежащей в основе эпилептогенеза, с другой стороны, могут определять его нейропротекторные свойства

Как и другие противоэpileптические препараты, ЛЕВ в отдельных случаях может парадоксально утяжелять припадки. Этот эффект чаще наблюдается на высоких дозах. В то же время такой показатель, как «рейтинг удержания на препарате в течение 3 лет от начал лечения», выгодно отличает ЛЕВ от таких антиконвульсантов, как габапентин, топирамат и даже ламотриджин [12].

ПАЦИЕНТЫ

Мы проанализировали собственный опыт применения ЛЕВ у взрослых пациентов с различными эпилептическими синдромами. Под нашим наблюдением находилось 94 больных в возрасте 17–69 лет (средний возраст 34 ± 13 лет), которые получали леветирацетам в дозе 500–4000 мг/сут. Наиболее часто суточная доза составляла 1000–2000 мг/сут, 2 пациента находились в длительной ремиссии на поддерживающей дозе 500 мг/сут. Подавляющее большинство больных принимали оригинальный препарат Кеппру, 2 пациента получали Леве-тинол, 1 – Эпитееру, 2 – ЛЕВ отечественного производства. В группе преобладали женщины – 59 (63%), лица мужского пола – 35 (37%). Длительность заболевания к моменту назначения ЛЕВ составляла от нескольких дней до 47 лет, средняя – 11,6 года, период наблюдения – 4 мес. – 10 лет. У 30 больных ЛЕВ назначался как первое противоэpileптическое средство в монотерапии, чаще у женщин детородного возраста. Распределение пациентов по формам эпилепсии представлено в *таблице*.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Побочные явления отмечены у 12 пациентов (12,8%), которые получали оригинальный препарат Кеппра. Из них у 4 в начале лечения наблюдалась повышенная сонливость, у 3 отмечалась повышенная раздражительность, у 1 с посттравматической эпилепсией усилилась немотивированная агрессивность, которая наблюдалась и раньше, у 1 с посттравматической эпилепсией усилилась астения и шаткость, у 1 развилась апатия, у 1 отмечались речевые нарушения на фоне учащения приступов с афазией. Из-за побочных явлений ЛЕВ был заменен в трех случаях на ламотриджин с хорошим эффектом (у пациентов с развившейся апатией, астенией и афазией). В остальных случаях больные адаптировались к лече-

нию в течение первого месяца. Из 64 пациентов, получавших ранее другие препараты, 17 (26,6%) отметили улучшение самочувствия после замены на ЛЕВ карбамазепина, вальпроатов или топамакса.

Эффективность терапии ЛЕВ отражена в *таблице*. Улучшение наблюдалось у 65 (69,1%) больных, причем у 41 (43,6%) была достигнута медикаментозная ремиссия не менее одного года, у 16 (17%) ремиссия наблюдалась в течение 3 и более лет. Из 20 случаев отсутствия эффекта от ЛЕВ четверть оказались фармакорезистентными не только к ЛЕВ, но и к другим антиконвульсантам в адекватных дозах.

Наилучший результат наблюдался у пациентов с юношеской миоклонической эпилепсией. При этой форме эпилепсии эффективность ЛЕВ составила 83,3%, в 75% случаев на монотерапии ЛЕВ была достигнута стойкая ремиссия. Только в одном случае не было существенной динамики как на ЛЕВ, так и на вальпроевой кислоте, а также их сочетании, у пациентки сохранялись редкие припадки 1–2 раза в год. В другом случае при попытке перевода с вальпроата на ЛЕВ по соображениям планирования беременности у пациентки детородного возраста отмечалось возобновление редких генерализованных судорожных припадков, что заставило вернуться к вальпроевой кислоте.

Высокая эффективность ЛЕВ (78,6%) наблюдалась также при идиопатической генерализованной эпилепсии с тонико-клоническими припадками. Ремиссия была достигнута у 57% больных, в большинстве случаев на

монотерапии, еще у 21% отмечалось урежение приступов на 50% и более. В 2 случаях у пациентки с катмениальным типом течения эпилепсии и у пациентки с клонико-тоническими припадками пробуждения замена карбамазепина и окскарбазепина на ЛЕВ вызвала ухудшение течения заболевания в виде незначительного учащения припадков, исчезновения ранее наблюдаемой цикличности и привязанности к определенному времени суток.

Из трех пациентов с юношеской абсансной эпилепсией двое обратились в результате срыва длительной ремиссии. ЛЕВ в одном случае не дал эффекта и был заменен на вальпроат. В другом случае на ЛЕВ отмечалась положительная динамика в ЭЭГ, припадков больше не было, однако период наблюдения составлял всего 4 мес. У третьего больного редкие приступы никогда не прекращались, несмотря на попытки лечения различными антиконвульсантами, в том числе ЛЕВ.

При идиопатической фокальной эпилепсии ЛЕВ показал меньшую эффективность, чем при генерализованных эпилепсиях, что является общим правилом для подавляющего большинства антиконвульсантов. Ремиссия фокальных припадков на ЛЕВ была достигнута в 27,3%, причем намного реже в монотерапии, чем при генерализованных эпилепсиях. Несколько чаще наблюдалась аgravация приступов, требовавшая замены ЛЕВ на другой антиконвульсант. Тем не менее в конечном результате эффективность лечения ЛЕВ была достаточно высокой и составила 51,5%.

Таблица. Эффективность леветирацетама у пациентов с различными эпилептическими синдромами по данным собственных наблюдений

Форма эпилепсии	Число наблюдений	Результат применения леветирацетама			
		ремиссия 1 год и более	улучшение	без эффекта	ухудшение
Идиопатическая эпилепсия с генерализованными судорожными припадками	14	8 (7)	3	1	2
Юношеская миоклоническая эпилепсия	12	9 (9)	1	1	1
Юношеская абсансная эпилепсия	3		1	2	
Идиопатическая фокальная эпилепсия:	33	9 (2)	8 (4)	11	5
височно-долевая	19	5 (1)	4 (2)	8	2
лобно-долевая	8	1	2 (2)	2	3
затылочно-долевая	2	2 (1)			
неуточненная	4	1	2	1	
Другие эпилепсии:	32	15 (4)	11 (2)	5	1
черепно-мозговая травма	7	5	2		
инсульты	7	4	2		1
внутричерепные операции (опухоль, абсцесс)	4	3 (2)	1		
фокальная корковая дисплазия	4	1 (1)	2 (2)	1	
эпилепсия с ранним началом	4		2	2	
системные заболевания	3		2	1	
аутоиммунный лимбический энцефалит	2	1		1	
болезнь Стерджа – Вебера	1	1 (1)			
Всего наблюдений (%)	94 (100%)	41 (43,6%)	24 (25,5%)	20 (21,3%)	9 (9,6%)

Примечание. В скобках указано количество наблюдений успешного применения леветирацетама в монотерапии.

У пациентов с симптоматической эпилепсией, обусловленной структурным повреждением мозга, эффективность ЛЕВ была сопоставима с генерализованной эпилепсией и составила 81,3%. Высокая эффективность ЛЕВ наблюдалась при посттравматической, постинсультной эпилепсии и припадках, ассоциированных с постоперационными дефектами мозговой ткани. Мы наблюдали также 5 больных с эпилепсией, развившейся на фоне аутоиммунного заболевания, в том числе системная красная волчанка, васкулиты и лимбический энцефалит.

В настоящее время леветирацетам используется как дополнительное средство не только в комбинации с другими антиконвульсантами, но и в монотерапии и как препарат первой очереди выбора

Следует отметить, что эффект ЛЕВ при этих заболеваниях неоднозначный, тем не менее, на наш взгляд, он является препаратом выбора с точки зрения переносимости и минимума побочных эффектов. Такой же вывод можно

сделать и в отношении эпилепсии, ассоциированной с корковыми дисплазиями или другой врожденной или перинатальной патологией.

Таким образом, проведенный анализ подтвердил высокую эффективность, широкий спектр действия и хорошую переносимость ЛЕВ. При юношеской миоклонической эпилепсии, эпилепсии с генерализованными судорожными припадками и симптоматической эпилепсии, обусловленной структурным повреждением мозга, мы рекомендуем его как препарат первой очереди выбора. Оптимальное соотношение эффективности и безопасности, возможность быстрого титрования дозы, устойчивость терапевтического действия, лучшая переносимость по сравнению с традиционными антиконвульсантами и, соответственно, лучшее функционирование пациентов и сохранение их качества жизни делают ЛЕВ весьма привлекательным противоэпилептическим средством при любых формах эпилепсии.



Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление рукописи в печать.

ЛИТЕРАТУРА

- Löscher W, Hönack D. Profile of ucb L059, a novel anticonvulsant drug, in models of partial and generalized epilepsy in mice and rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 1993, 232: 147-158.
- Gower AJ, Hirsch E, Boehrer A, Noyer M, Marescaux C. Effects of levetiracetam, a novel antiepileptic drug, on convulsant activity in two genetic rat models of epilepsy. *Epilepsy Res.*, 1995, 22: 207-213.
- Klitgaard H, Matagne A, Gobert J, Wülfert E. Evidence for a unique profile of levetiracetam in rodent models of seizures and epilepsy. *Eur. J. Pharmacol.*, 1998, 353: 191-206.
- 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.
- Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, Kensel-Hammes P, Bajjalieh SM, 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.
- Lukyanetz EA, Shkryl VM, Kostyuk PG. Selective blockade of N-type calcium channels by levetiracetam. *Epilepsia*, 2002, 43: 9-18.
- Rigo JM, Hans G, Nguyen L, Rocher V, Belachew S, Malgrange B, Leprince P, Moonen G, Selak I, Matagne A, Klitgaard H. The anti-epileptic drug levetiracetam reverses the inhibition by negative allosteric modulators of neuronal GABA- and glycine-gated currents. *Br. J. Pharmacol.*, 2002, 136: 659-672.
- Niespodziany I, Klitgaard H, Margineanu DG. Levetiracetam inhibits the high-voltage-activated Ca(2+) current in pyramidal neurones of rat hippocampal slices. *Neurosci. Lett.*, 2001, 306: 5-8.
- Glass GA, Stankiewicz J, Mithoefer A, Freeman R, Bergethon PR. Levetiracetam for seizures after liver transplantation. *Neurology*, 2005, 64: 1084-1085.
- Zaatreh MM. Levetiracetam in porphyric status epilepticus: a case report. *Clin. Neuropharmacol.*, 2005, 28: 243-244.
- Brockmöller 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: 529-541.
- Зенков Л.Р. Кенпра в лечении эпилепсии. М.: Пресс-сервис, 2007.
- Abou-Khalil B.W. Levetiracetam Efficacy in Idiopathic Generalized Epilepsy: Long Suspected and Now Confirmed in Randomized Clinical Trials. *Epilepsy Curr.*, 2008, 8: 16-18.
- Verrotti A, Cerninara C, Coppola G, Franzoni E, Parisi P, Iannetti P, Aloisi P, Tozzi E, Cusmai R, Vigevano F, Chiarelli F, Curatolo P. Levetiracetam in juvenile myoclonic epilepsy: long-term efficacy in newly diagnosed adolescents. *Dev. Med. Child. Neurol.*, 2008, 50: 29-32.
- Alhamrani M, Babbitt F, Bhatia H, Velmurugan M. Comparison of Levetiracetam With Sodium Valproate in Controlling Seizure in Patients Suffering From Juvenile Myoclonic Epilepsy. *Jentashapir. J. Health Res*, 2014, 5(4): e21875.
- Sirven JI, Drazkowski JF. Levetiracetam. Wyllie's Treatment of Epilepsy: Principles and Practice (5th ed). Eds.: Wyllie E, Cascino GD, Gidal BE, Goodkin HP. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011: 731-735.
- Карлов В.А., Власов П.Н., Жидкова И.А. Предварительные результаты эффективности генерического леветирацетама (эпитеппа) в монотерапии эпилепсии у взрослых пациентов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2015, спецвыпуск 1: 36-40.
- Vrielynck P. Current and emerging treatments for absence seizures in young patients. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, 2013, 9: 963-975.
- Trinka E, Dobesberger J. New treatment options in status epilepticus: a critical review on intravenous levetiracetam. *Ther. Adv. Neurol. Dis.*, 2009, 2: 79-91.
- Atmaca MM, Orhan EK, Bebek N, Gurses C. Intravenous levetiracetam treatment in status epilepticus: A prospective study. *Epilepsy Res*, 2015, 114: 13-22.
- Grosso S, Cordelli DM, Franzoni E, Coppola G, Capovilla G, Zamponi N, Verrotti A, Morgese G, Balestri P. Efficacy and safety of levetiracetam in infants and young children with refractory epilepsy. *Seizure*, 2007, 16: 345-350.
- Ramantani G, Ikonomidou C, Walter B, Rating D, Dinger J. Levetiracetam: safety and efficacy in neonatal seizures. *Eur. J. Paediatr. Neurol.*, 2011, 15: 1-7.
- Mruk AL, Garlitz KL, Leung NR. Levetiracetam in neonatal seizures: A Review. *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.*, 2015, 20: 76-89.
- Mawhinney E, Craig J, Morrow J, Russell A, Smithson WH, Parsons L, Morrison PJ, Liggan B, Irwin B, Delanty N, Hunt SJ. Levetiracetam in pregnancy: results from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy registers. *Neurology*, 2013, 80: 400-405.
- Anderson P. Lamotrigine, Levetiracetam top AEDs in pregnancy. American Epilepsy Society (AES) 2016 Annual Meeting. Poster 1.211, December, 2016.
- Johannessen SI, Helde G, Brodtkorb E. Levetiracetam concentrations in serum and in breast milk at birth and during lactation. *Epilepsia*, 2005, 46: 775-777.
- Werhahn KJ, Klimpe S, Balkaya S, Trinka E, Krämer G. The safety and efficacy of add-on levetiracetam in elderly patients with focal epilepsy: A one-year observational study. *Seizure*, 2011, 20: 305-311.