

EFICACITATEA TRATAMENTULUI CU LEVETIRACETAM LA COPIII CU CRIZE EPILEPTICE PARȚIALE FARMACOREZISTENTE

**Dr. Georgeta Diaconu, Dr. Ioana Grigore, Dr. Laura Trandafir, Dr. Maria Iliescu,
Dr. Mihaela Cioban, Dr. Dana Anton**

Clinica a III-a Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa“, Iași

REZUMAT

Epilepsia este frecvent diagnosticată la vârsta pediatrică, ridicând numeroase probleme legate de tratament. Levetiracetamul (LEV) este un medicament antiepileptic (MAE) nou care este aprobat ca tratament de asociere în diferite tipuri de crize epileptice farmacorezistente. Scopul acestui studiu a fost de a evalua eficacitatea și siguranța asocierii LEV în tratamentul epilepsiilor parțiale farmacorezistente la copii. Lotul de studiu a cuprins 63 de copii diagnosticați cu diferite forme de epilepsie parțială. Toți pacienții primeau medicație antiepileptică în mono sau politerapie fără remiterea crizelor. Levetiracetamul a fost asociat la MAE inițială în doză de 10 mg/kg/zi (în două administrări), doză ce a fost crescută până la maxim 40 mg/kg/zi în decurs de 6 săptămâni. Pacienții au fost urmăriți în continuare pe o perioadă de 6 luni. Dintre copiii urmăriți la care s-a asociat LEV 34 (53,96%) au prezentat o reducere a crizelor cu >50%, iar la 21 (33,35%) reducerea a fost <50%. La 8 (12,69%) dintre pacienți s-a obținut controlul complet al episoadelor critice. Efectele secundare înregistrate pe durata studiului au fost minime, fiind reprezentate de fatigabilitate (12 cazuri), tulburări de comportament (7 cazuri), somnolență inițială (3 cazuri), scăderea apetitului (4 cazuri), vărsături (2 cazuri). Asocierea LEV la tratamentul copiilor cu epilepsii parțiale farmacorezistente este eficientă în controlul complet sau în scăderea semnificativă a frecvenței crizelor. Răspunsul clinic în grupul de copii studiat a fost favorabil în special la pacienții cu crize parțiale motorii cu sau fără generalizare secundară. Levetiracetamul a fost în general bine tolerat, efectele secundare apărute în studiu fiind minime.

Cuvinte cheie: levetiracetam, crize epileptice parțiale farmacorezistente, copil

Epilepsia este una dintre cele mai frecvente afecțiuni neurologice întâlnite la vârsta pediatrică. Crizele de epilepsie se produc la copiii de toate vârstele, ridicând în special probleme legate de tratament. Datele din literatură demonstrează că aproximativ 15-30% dintre cazurile nou diagnosticate nu răspund la medicația antiepileptică (MAE) inițială și că 25-50% dintre pacienții nerespondenți dezvoltă crize farmacorezistente (1,2). Copiii cu forme de epilepsii refractare la tratament pot primi mai multe medicamente antiepileptice fără a se obține reducerea frecvenței crizelor (3). Dacă episoadele critice nu sunt influențate de tratament, chiar dacă dozele sunt maxime, atunci trebuie asociat un alt MAE (4). Important în tratamentul epilepsiilor farmacorezistente este alegerea unui nou MAE care asociat la schema terapeutică

anterioară să reducă frecvența crizelor fără a crește riscul de apariție al efectelor adverse și fără să influențeze negativ calitatea vieții copiilor (5). Un astfel de MAE este Levetiracetamul (LEV), care este indicat ca terapie de asociere la pacienții cu crize epileptice parțiale, mioclonice sau crize generalizate tonico-clonice care nu au fost controlate de un MAE de primă linie.

Levetiracetamul are un profil farmacologic și farmacocinetic unic.

Mecanismul prin care LEV își exercită acțiunea antiepileptică la nivel molecular se deosebește complet de mecanismul celorlalte MAE. Levetiracetamul se leagă la nivel cerebral de o proteină specifică localizată la nivelul sinapsei, SV2A. Una dintre funcțiile cunoscute ale acestei proteine este de a modula fuziunea veziculelor la nivel sinaptic,

Adresa de corespondență:

Dr. Georgeta Diaconu, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa“, Str. Universității Nr. 16, Iași

consecința fiind eliberarea neurotransmițătorilor în sinapsă. De asemenea, s-a demonstrat că LEV inhibă selectiv canalele N de calciu și blochează curenții inhibitori GABA (6,7).

Profilul farmacocinetic al LEV este caracterizat printr-o absorbție rapidă și aproape completă după administrarea orală, biodisponibilitatea lui nefiind influențată de alimentație (8). Legarea LEV de proteinele plasmatică este minimă, sub 10%, iar vârful concentrației plasmatică este atins după aproximativ 1 oră, timpul de înjumătățire fiind de 6-8 ore la adulți. La modelele pe animale s-a demonstrat că timpul de înjumătățire al LEV în lichidul cefalorahidian este de aproximativ 50%, mai lung decât cel plasmatic, ceea ce ar explica efectul de durată al medicamentului și posibilitatea administrării în două prize zilnice (9). Levetiracetamul nu este metabolizat la nivel hepatic, dar se elimină pe cale renală. De asemenea, LEV nu are interacțiuni farmacocinetice importante cu alte medicamente (10). La copii, profilul farmacocinetic este asemănător cu cel al adultului, dar clearance-ul de eliminare a LEV este mai accelerat, de aceea doza de LEV trebuie să fie mai mare, dar se menține administrarea în două prize (11).

Numeroase studii au demonstrat eficacitatea și siguranța administrării LEV la adulții cu epilepsie, dar la copil numărul acestor lucrări este limitat. Scopul studiului nostru a fost de a evalua eficacitatea și siguranța asocierii LEV la tratamentul epilepsiilor parțiale farmacorezistente la copil.

MATERIAL ȘI METODĂ

Lotul de studiu a cuprins 63 de copii (38 fete, 25 băieți) cu vârste cuprinse între 4-16 ani, diagnosticați cu diferite forme de epilepsie parțială (Tabelul 1).

Tabelul 1. Caracteristicile copiilor cu epilepsie

Caracteristicile clinice ale copiilor studiați	Nr. copii
Sex	
– feminin	38 (60,32%)
– masculin	25 (39,68%)
Crize epileptice	
– parțiale motorii	31 (49,21%)
– parțiale cu semiologie complexă	15 (23,81%)
– parțiale secundar generalizate	17 (26,98%)
Epilepsie parțială	
– idiopatică	16 (25,39%)
– criptogenică	11 (17,47%)
– simptomatică	36 (57,14%)
Alte afecțiuni asociate	
– întârziere mintală ușoară	8 (12,69%)
– întârziere mintală medie	7 (11,11%)
– întârziere mintală severă	24 (38,09%)
– scleroză tuberoasă Bourneville	5 (7,93%)
– paralizie cerebrală	31 (49,21%)

Chestionarele standardizate au urmărit forma și vârsta de debut a crizelor epileptice, istoricul familial de epilepsie, modificările înregistrate la electroencefalogramă (EEG), anomaliile evidențiate neuroimagic, tratamentul antiepileptic și evoluția clinică a epilepsiei.

Epilepsia a fost definită, conform Commission on Epidemiology and Prognosis of the International League Against Epilepsy (1993), de prezența a cel puțin două episoade critice neprovocate care nu îndeplineau criteriile de diagnostic pentru crizele neonatale sau febrile.

Diagnosticul de epilepsie s-a făcut pe baza datelor electro-clinice reprezentate de istoricul crizelor, descrierea clinică a crizei de către o sursă avizată (medic sau cadru medical mediu) și înregistrarea electroencefalografică.

Pentru copiii care au prezentat mai multe tipuri de crize s-a decis care tip este cel mai semnificativ clinic, înregistrându-se informații și despre celelalte forme de episoade critice. Crizele și sindroamele epileptice au fost clasificate în acord cu International League Against Epilepsy Classification (1989), fiind încadrate în două categorii: epilepsii parțiale (crize simple, complexe și secundar generalizate) și epilepsii generalizate (crize tip absență, tonice, clonice, tonico-clonice, mioclonice).

La examenul EEG s-au înregistrat anomalii de tip epileptiform la toți copiii urmăriți, aspectul variind cu tipul de criză (Tabelul 2).

TABELUL 2. Aspecte EEG înregistrate la copiii cu epilepsie

Tip de criză	Aspect EEG intercritic
Crize parțiale simple	Grafoelemente patologice focale
Crize parțiale complexe/ crize parțiale secundar generalizate	Unde lente, vârfuri sau complexe vârf-undă generalizate sau localizate predominant în derivațiile temporale sau fronto-temporale

Toți pacienții primeau medicație antiepileptică (valproat de sodiu, lamotrigină, clonazepam, fenobarbital, carbamazepină, topiramid) în mono sau politerapie fără remiterea crizelor (Tabelul 3).

TABELUL 3. Medicația antiepileptică inițială

Medicația antiepileptică inițială	Nr. pacienți
1 medicament antiepileptic	24 (38,10%)
2 medicamente antiepileptice	28 (44,44%)
> 2 medicamente antiepileptice	11 (17,46%)

Pacienții au fost inițial urmăriți pe o perioadă de 3 luni, în care s-a notat tipul și frecvența crizelor. Dintre copii 28 (44,44%) au prezentat crize pluri-cotidiene, 29 (46,03%) crize săptămânale și 6 (9,53%) crize lunare.

Levetiracetamul a fost asociat la medicația anti-epileptică inițială în doză de 10 mg/kg/zi (în două administrări), doză ce a fost crescută până la maximum 40 mg/kg/zi în decurs de 6 săptămâni. Pacienții au fost urmăriți în continuare pe o perioadă de 6 luni.

Eficacitatea tratamentului cu LEV a fost apreciată în funcție de reducerea numărului de crize.

Siguranța și tolerabilitatea tratamentului au fost apreciate prin chestionare completate de către părinți, măsurarea periodică a greutății și a semnelor vitale, monitorizarea electrocardiografică (EKG) și a testelor de laborator hemato-biochimice.

REZULTATE

Dintre copiii urmăriți la care s-a asociat LEV, 34 (53,96%) au prezentat o reducere a crizelor cu >50%, iar la 21 (33,35%) reducerea a fost <50% (Fig. 1). La 8 (12,69%) dintre pacienți s-a obținut controlul complet al episoadelor critice.

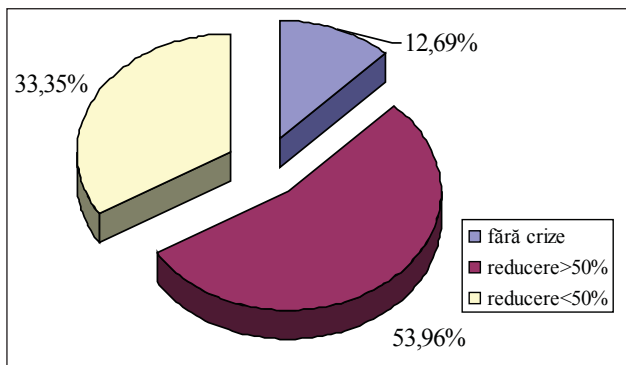


FIGURA 1. Reducerea frecvenței crizelor la copii după asocierea Levetiracetamului la medicația antiepileptică inițială

Răspunsul la terapie a variat în funcție de tipul de criză, fără crize fiind 6,45% dintre copiii care prezentau crize parțiale simple, 13,33% dintre cei cu crize parțiale complexe și 23,53% dintre cei cu crize parțiale secundar generalizate (Fig. 2).

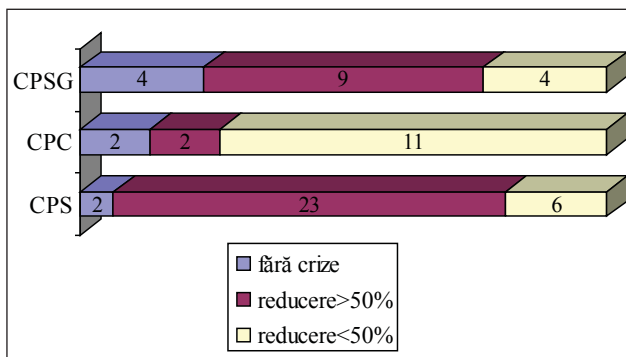


FIGURA 2. Reducerea frecvenței crizelor după asocierea Levetiracetamului în funcție de tipul de criză

În ceea ce privește siguranța administrării LEV, nu au existat efecte secundare grave care să

determine întreruperea medicației. Cele mai frecvente efecte adverse raportate au fost fatigabilitate (12 cazuri), tulburări de comportament (7 cazuri), somnolență inițială (3 cazuri), scăderea apetitului (4 cazuri), vărsături (2 cazuri).

DISCUȚII

Crizele epileptice farmacorezistente la vârsta pediatrică ridică numeroase probleme de tratament. În ultimii 15 ani un număr mare de MAE au fost introduse în practica clinică, urmărindu-se îmbunătățirea controlului crizelor și reducerea efectelor secundare ale medicației. Levetiracetamul, care și-a demonstrat eficacitatea în numeroase studii clinice la adult, a fost indicat recent și la copiii cu epilepsie.

În studiul nostru, după 6 luni de la asocierea LEV la MAE inițială, s-a obținut controlul complet al crizelor la 12,69% dintre copii și reducerea frecvenței crizelor cu >50% la 53,96%. Eficacitatea LEV s-a corelat cu tipul de criză. De exemplu, dintre pacienții cu crize parțiale motorii, 6,45% nu au mai prezentat episoade critice după tratament cu LEV în asociere și la 74,19% crizele au fost controlate într-o proporție mai mare de 50%. La cei cu crize parțiale cu generalizare secundară, controlul complet al manifestărilor epileptice s-a obținut în 23,53% dintre cazuri, iar scăderea frecvenței crizelor s-a observat în 52,94% dintre cazuri. Aceste date sunt în concordanță cu cele raportate în literatură.

Într-un studiu multicentric realizat pe un lot de 285 de pacienți de vârstă pediatrică cu crize epileptice farmacorezistente, Opp și colaboratorii (2005) au raportat absența crizelor la 6,2% dintre copii, reducerea crizelor cu 50% la 11,5% și cu 75% la 7,2%. Glauser (2002) a urmărit 24 de copii cu vârste cuprinse între 6-12 ani cu crize parțiale refractare la MAE inițială la care s-a asociat LEV. După o perioadă de tratament de 8 săptămâni cu doze constante de LEV, autorul a remarcat o scădere a numărului de crize cu $\geq 50\%$ la 26,4% dintre copiii care prezentau crize parțiale simple, la 46,9% dintre cei cu crize parțiale complexe și la 64% dintre cei cu crize secundar generalizate. Devinsky (2003) a evaluat eficacitatea LEV în epilepsia parțială raportând:

- la copiii cu crize parțiale motorii reducerea episoadelor critice în 42,7% dintre cazuri și controlul complet al crizelor în 19% dintre cazuri;
- la cei cu crize parțiale complexe scăderea frecvenței crizelor la 36,1% dintre cazuri și absența crizelor la 11,3%;

- la cei cu crize parțiale secundar generalizate, reducerea episoadelor critice la 68,4% și controlul complet al crizelor la 34,7%.

Asocierea Levetiracetamului în tratamentul epilepsiilor parțiale farmacorezistente în lotul nostru de studiu a fost bine tolerată. Cele mai frecvente efectele secundare raportate au fost fatigabilitatea, tulburările de comportament și somnolența, fiind în general minore și neimpunând întreruperea medicației antiepileptice. Aceste date sunt asemănătoare cu cele publicate de alți autori. Astfel, Devinsky (2003) a observat că efectele adverse sunt în general tranzitorii, cel mai des raportate fiind somnolența și tulburările de conduită. La rândul său, Barron (2001) a remarcat că efectele secundare ale LEV sunt reprezentate în special de probleme de compor-

tament, astenie și scăderea apetitului, subliniind că la nici un copil tratamentul nu a fost întrerupt din cauza reacțiilor adverse.

CONCLUZII

Asocierea Levetiracetamului în tratamentul copiilor cu epilepsii parțiale farmacorezistente este eficientă în controlul complet sau în scăderea semnificativă a frecvenței crizelor. Răspunsul clinic în grupul de copii studiat a fost favorabil, în special la pacienții cu crize parțiale motorii, cu sau fără generalizare secundară. Levetiracetamul a fost în general bine tolerat, efectele secundare apărute în studiu fiind minime.

Efficacy of Levetiracetam in children with drug resistant partial seizures

Georgeta Diaconu, Ioana Grigore, Laura Trandafir, Maria Iliescu, Mihaela Cioban, Dana Anton

3rd Pediatric Clinic, University of Medicine and Pharmacy Gr. T. Popa, Iasi

ABSTRACT

Epilepsy is frequently diagnosed in the pediatric age raising numerous issues related to treatment. Levetiracetam (LEV) is an antiepileptic drug (AED) which is approved as a new combination therapy in different types of drug resistant seizures. The purpose of this study was to evaluate the efficacy and safety of LEV in combination with drug resistant therapy in partial epilepsies children. The study group included 63 children diagnosed with various forms of partial epilepsy. All patients received antiepileptic medication in monotherapy or polytherapy without remission of seizures. Levetiracetam has been associated with MAE initial dose of 10 mg/kg/day (two administrations), the dose was increased up to 40 mg/kg/day within 6 weeks. Patients were studied for a further period of six months. Among children who received associated LEV 34 (53.96%) showed a reduction > 50% of seizures, and 21 (33.35%) reduction was <50%. 8 (12.69%) of patients achieved complete control of critical episodes. Side effects recorded during the study were minimal, being represented by fatigue (12 cases), conduct disorder (7 cases), sleepiness at baseline (three cases), decreased appetite (4 cases), and vomiting (2 cases). Levetiracetam combination treatment in children with drug resistant partial epilepsy is effective with complete control or significant reduction in seizure frequency. Clinical response in the group of studied children was favorable especially in patients with partial motor seizures with or without secondary generalization. Levetiracetam was generally well tolerated, side effects occurred in the study being minimal.

Key words: Levetiracetam, child drug resistance, partial seizures

Epilepsy is one of the most common neurological disorders seen in pediatric age. Epileptic seizures occur in children of all ages, in particular raising treatment issues. Data from literature shows that approximately 15-30% of newly diagnosed cases do not respond to antiepileptic medication (AED)

and the initial 25-50% of non responding patients develop drug resistance seizures (1,2). Children with refractory forms of epilepsy cannot get more AEDs to achieve reduction in seizure frequency (3). If critical episodes are not influenced by treatment, even if there are maximum doses, then

different AEDs must be assigned (4). Important in drug resistant epilepsy is choosing a new AEDs, which associated to previous regimen ensure to reduce seizure frequency without increasing the risk of adverse effects and no negative influence on children's quality of life (5). One of the AEDs is Levetiracetam (LEV), which is indicated as combination therapy in patients with partial seizures, myoclonic or generalized tonic-clonic seizures which were not controlled by first-line AEDs.

Levetiracetam has a unique pharmacological and pharmacokinetic profile. The mechanism by which LEV exerts its antiepileptic molecular level is completely different by the mechanism of others AEDs. Levetiracetam binds to a brain specific protein localized at the synapse, SV2A. One of the functions of this protein is known to modulate vesicle fusion at synaptic release of neurotransmitters in the synapse consequence. It was also shown that LEV selectively inhibits N calcium channels and blocks GABA currents inhibitors (6,7). The pharmacokinetic profile of LEV is characterized by a rapid and complete absorption after oral administration; bioavailability is not affected by food (8). LEV plasma protein binding is minimal, less than 10% and peak plasma concentration is reached after about 1 hour, a half-life of 6-8 hours in adults. In animal models was demonstrated that the half-life of LEV in the cerebrospinal fluid is about 50%, longer than the plasma half-life, which would explain the lasting effect of the drug and the possibility of twice daily administration (9). Levetiracetam is not metabolized by the liver, but is eliminated by the kidneys. Furthermore, LEV has no relevant pharmacokinetic interactions with other drugs (10). Pharmacokinetic profile in children is similar to that of adults, but clearance of LEV is more rapid, so dose of LEV should be higher, but the administration remains divided doses (11). Numerous studies have demonstrated the efficacy and safety of LEV in adults with epilepsy, but studies are children. Our aim was to assess the efficacy and safety of LEV in combination with drug resistant partial epilepsy in children.

MATERIALS AND METHODS

The study group included 63 children (38 girls, 25 boys) aged 4-16 years, diagnosed with various forms of partial epilepsy (Table 1).

Standardized questionnaires followed form and age of seizures onset, family history of epilepsy, the recorded electroencephalogram changes (EEG), anomalies detected by neuroimaging, epilepsy treatment and clinical course of epilepsy. Epilepsy

TABLE 1. Characteristics of children with epilepsy

Clinical characteristics of studied children	Number of patients
Sex	
– female	38 (60.32%)
– male	25 (39.68%)
Seizures	
– motor partial	31 (49.21%)
– complex partial semiology	15 (23.81%)
– partial secondary generalized	17 (26.98%)
Partial epilepsy	
– idiopathic	16 (25.39%)
– cryptogenic	11 (17.47%)
– symptomatic	36 (57.14%)
Other conditions associated	
– mild mental retardation	8 (12.69%)
– average mental retardation	7 (11.11%)
– severe mental retardation	24 (38.09%)
– tuberous sclerosis Bourneville	5 (7.93%)
– cerebral palsy	31 (49.21%)

was defined, according to Commission on Epidemiology and Prognosis of the International League Against epilepsy (1993), by the presence of at least two unprovoked critical episodes that did not meet diagnostic criteria for neonatal or febrile seizures.

The diagnosis of epilepsy was based on electro-clinical crisis posed by history, clinical description of the crisis to an advised source (doctor or health-care environment) and electroencephalographic recording.

For children who have multiple types of seizure was decided which type is most important from clinical view, recording information on other forms of critical episodes. Epileptic seizures and syndromes were classified according to International League Against Epilepsy Classification (1989) into two categories: partial epilepsy (simple seizures, complex and secondarily generalized) and generalized epilepsy (absence type seizures, tonic, clonic, tonic-clonic, myoclonic).

On EEG examination were recorded abnormalities in all studied children, type appearance varying with the type of crisis (Table 2).

TABLE 2. EEG issues recorded in children with epilepsy

Seizure type	EEG aspect between crisis
Simple partial seizures	Pathological focal graphic elements
Complex partial seizures/ secondary generalized partial seizures	Slow waves, spikes or complex generalized wave peak or localized predominantly in the temporal or frontal-temporal derivations

All patients received antiepileptic medication (sodium valproate, lamotrigine, clonazepam, phenobarbital, carbamazepine, topiramate) in monotherapy or polytherapy without remission of seizures (Table 3).

TABLE 3. Initial antiepileptic drugs

Initial antiepileptic drugs	Number of patients
One antiepileptic drug	24 (38.10%)
2 antiepileptic drugs	28 (44.44%)
> 2 antiepileptic drugs	11 (17.46%)

Patients were initially studied for a three months period in which the type and frequency of seizures were noted. 28 of all the children (44.44%) had several seizures every day, 29 of them (46.03%) had weekly seizures and 6 of them (9.53%) had monthly crises.

Levetiracetam has been associated with AEDs initial dose of 10 mg/kg/day (two administrations), the dose was increased up to 40 mg/kg/day within 6 weeks. Patients were followed for a further period of six months. LEV efficacy was assessed by reducing the number of seizures. Safety and tolerability of treatment was assessed through questionnaires completed by parents, periodic measurements of weight and vital signs, electrocardiography monitoring (ECG) and blood-biochemical laboratory tests.

RESULTS

Among studied children with associated LEV, 34 (53.96%) showed a reduction in seizures > 50%, and 21 (33.35%) reduction was < 50% (Fig. 1). 8 (12.69%) of patients achieved complete control of critical episodes.

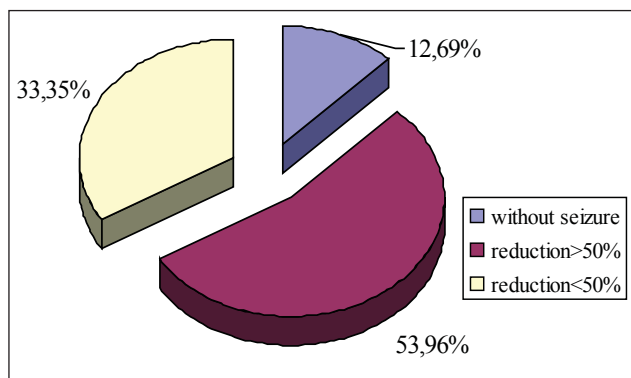


FIGURE 1. Reduction in seizure frequency in children after Levetiracetam association to the initial antiepileptic drug

Response to therapy varied depending on the type of seizure, without seizures being 6.45% of children who had simple partial seizures, 13.33% of those with complex partial seizures, and 23.53% of those with secondary generalized partial seizures (Fig. 2).

Regarding the safety of LEV, there were no serious side effects that lead to discontinuation of medication. The most common side effects reported were fatigue (12 cases), conduct disorder (7 cases), sleepiness at baseline (three cases), decreased appetite (4 cases), vomiting (2 cases).

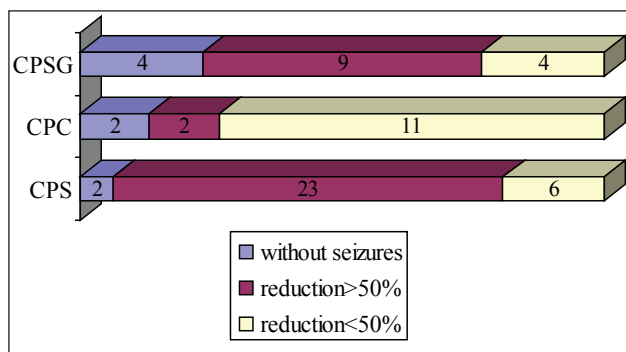


FIGURE 2. Seizures frequency reduction after Levetiracetam association conditioned by the type of seizure

DISCUSSION

Drug resistant epileptic seizures at the pediatric age raise numerous treatment problems. In the past 15 years a large number of AEDs have been introduced into clinical practice aiming to improve seizure control and reduce side effects of medication. Levetiracetam, who has demonstrated their effectiveness in many clinical studies in adults, has been recently introduced in children with epilepsy.

In our study, after 6 months from the association of LEV at initial AEDs, complete control of seizures was obtained in 12.69% of children and reduction in seizure frequency with > 50% to 53.96%. LEV efficacy was correlated with the type of seizures. For example, patients with partial motor seizures have also presented 6.45% of critical episodes after treatment with LEV in combination, and 74.19% seizures were controlled at a rate greater than 50%. In patients with partial seizures with secondary generalization complete control of epileptic events was obtained in 23.53% of cases and decrease in seizure frequency was observed in 52.94% of cases.

These data are consistent with those reported in the literature. In a multicenter study conducted on a sample of 285 pediatric age patients with drug resistance seizures, Opp and colleagues (2005) reported the absence of seizures to 6.2% of children, reducing seizures by 50% to 11.5% and 75% to 7.2%. Glauser (2002) observed 24 children aged 6-12 years with partial seizures refractory to initial AEDs, on which LEV was associated. After a treatment period of 8 weeks with a stable dose of LEV, the author noted a decrease in seizures \geq 50% to 26.4% of children who had simple partial seizures, in 46.9% of those with complex partial seizures and 64% of those with secondary generalized seizures. Devinsky (2003) evaluated the efficacy of LEV in partial epilepsy reporting:

- motor partial seizures in children with reduced critical episodes in 42.7% of cases and complete control of seizures in 19% of cases;
- those with complex partial seizures in seizure frequency decreased from 36.1% of cases and the absence of crisis to 11.3%;
- those with partial seizures secondary generalized reduction of critical episodes to 68.4% and complete seizures control to 34.7%.

The combination of Levetiracetam in drug resistant partial epilepsy in our study group was well tolerated. The most common side effects reported were fatigue, somnolence and behavioral disorders, which are generally minor and not requiring antiepileptic drug discontinuation. These data are similar to those published by other authors. Thus, Devinsky (2003) noted that adverse effects are

usually transient, most often reported being somnolence and conduct disorders. In turn, Barron (2001) noted that the side effects of LEV are represented in special behavioral problems, fatigue and loss of appetite, stressing that no child treatment was discontinued because of side effects.

CONCLUSIONS

The combination of Levetiracetam in children with drug resistant partial epilepsies treatment is completely effective in controlling seizures frequency or significant reduction in seizure frequency. Clinical response in the group of children studied was favorable, especially in patients with partial motor seizures with or without secondary generalization. Levetiracetam was generally well tolerated, side effects occurred in the study being minimal.

REFERENCES

1. Shinnar S., Pellock J.M. – Update on the epidemiology and prognosis of pediatric epilepsy. *J Child Neurol*, 2002;17(Suppl 1):S4-17
2. Wheless J.W. – Levetiracetam in the treatment of childhood epilepsy. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2007;3(4):409-421
3. Opp J., Tuxhorn I., May T. et al. – Levetiracetam in children with refractory epilepsy: a multicenter open label study in Germany. *Seizure*, 2005;14, 476-484
4. Browne T.R., Holmes G.L. – Epilepsy. *N Engl J Med*, 2001;344:1154-51
5. Devinsky O., Elger C. – Efficacy of levetiracetam in partial seizures. *Epileptic Disord*, 2003;5(Suppl 1):S27-S31
6. Lukyanetz E.A., Shkryl V.M., Kostyuk P.G. – Selective blockade of N-type calcium channels by levetiracetam. *Epilepsia*, 2002;43:9-18
7. Rigo J.M., Hans G., Nguyen L. 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
8. Patsalos P.N. – Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. *Pharmacol Ther*, 2000;85:77-85
9. Tong X., Patsalos P.N. – A microdialysis study of the novel antiepileptic drug levetiracetam: extracellular pharmacokinetics and effect on taurine in rat brain. *Br J Pharmacol*, 2001;133:867-74
10. Perucca E. – Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol*, 2006;61:246-55
11. Pellock J.M., Glauser T.A., Bebin E.M. et al. – Pharmacokinetic study of levetiracetam in children. *Epilepsia*, 2001;42:1574-9
12. Glauser T.A., Pellock J.M., Bebin E.M. et al. – Efficacy and safety of levetiracetam in children with partial seizures: an open-label trial. *Epilepsia*, 2002;43:518-24
13. Barron T.F., Faircloth V.C., Yuncker L.A. et al. – Levetiracetam adjunct therapy for refractory pediatric generalized epilepsies. *Epilepsia*, 2001;42(Suppl 7):53