

Psychotic disorders as an adverse effect of levetiracetam or discontinuation of mood stabilising drugs

Zaburzenia psychotyczne jako działanie niepożądane stosowania lewetiracetamu lub odstawienia leków normotymicznych

Katarzyna Kurczyk, Agnieszka Makulska, Iwona Kurkowska-Jastrzębska

ABSTRACT

Patients using antiepileptic drugs (AEDs) suffer from relatively common adverse effects manifested by psychotic and behavioural disorders. This is particularly true in

patients with a history of psychiatric disorders and using levetiracetam. This has important therapeutic implications because very often discontinuation of AED is the only available option. Simultaneous use of mood-stabilising AEDs reduces this risk; however, too rapid withdrawal of such AEDs can also induce psychotic symptoms.

We present four cases of epilepsy patients who experienced psychiatric disorders induced by LEV. In one of them, they occurred after adding LEV to the treatment; in two – after discontinuation of a mood-stabiliser; and in one both modifications were made simultaneously. Our cases show that LEV-induced behavioural disorders are dose-dependent and do not always require discontinuation of the drug. This seems to be justified by good seizure control ensured by the use of LEV, and using mood-stabiliser reduces LEV adverse effects.

STRESZCZENIE

U pacjentów przyjmujących leki przeciwpadaczkowe (*antiepileptic drugs*, AED) stosunkowo często występują działania niepożądane w postaci zaburzeń psychotycznych i zaburzeń zachowania. Dotyczy to szczególnie pacjentów z już obecnymi zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie, jak również stosujących lewetiracetam (LEV). Ma to implikacje terapeutyczne, ponieważ często jedynym dostępnym sposobem postępowania jest odstawienie AED. Stosowanie AED o dodatkowym działaniu stabilizującym nastrój zmniejsza to ryzyko, jednak zbyt gwałtowne odstawienie



Received: 23.03.2020

Accepted: 17.06.2020

AFFILIATION / AFILIACJA

Institute of Psychiatry and Neurology in Warsaw

KEYWORDS

- anxiety
- valproic acid
- levetiracetam
- psychotic disorder
- behavioral disorder
- withdrawal of mood stabilizing drugs

SŁOWA KLUCZOWE

- zaburzenia psychotyczne
- kwas walproinowy
- zaburzenia zachowania
- lewetiracetam
- niepokój
- odstawienie leków stabilizujących nastrój

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Katarzyna Kurczyk
Instytut Psychiatrii i Neurologii
ul. Sobieskiego 9
02-957 Warszawa
email: kkurczyk@ipin.edu.pl

takiego AED również może wywołać objawy psychotyczne. Przedstawiamy przypadki czterech pacjentów przyjmujących LEV, u których wystąpiły zaburzenia psychiczne. U jednego z nich nastąpiło to po dołączeniu LEV do stosowanego leczenia, u kolejnych dwóch po odstawieniu leku normotymicznego oraz jednego, u którego obu modyfikacji dokonano jednocześnie.

Z naszych obserwacji wynika, że zaburzenia zachowania wywołane LEV są zależne od dawki i nie zawsze wymagają odstawienia leku. Takie działanie wydaje się uzasadnione ze względu na dobrą kontrolę napadów, którą zapewnia stosowanie LEV, a dołączenie leku normotymicznego zmniejsza działania niepożądane LEV.

Introduction

Epilepsy is believed to be a risk factor in psychotic disorders which are estimated to affect 5.6% of epilepsy patients (Clancy *et al.*, 2014). These disorders include those related to the underlying disease, such as postictal psychosis or psychotic disorders induced by antiepileptic drugs (AEDs) which represent their iatrogenic adverse effects (Chen *et al.*, 2016). Therefore, proper diagnostics of the origin of psychotic disorders in epilepsy is necessary to introduce an adequate therapy and make decisions regarding the necessity of therapy discontinuation.

Levetiracetam (LEV) proved to be a very effective medication in the treatment of both focal and generalised epilepsy and hence it became a good first-choice therapy option. However, behavioural disorders are its most common adverse effects and constitute one of the main reasons of therapy discontinuation. According to the latest literature reports, psychiatric and behavioural adverse effects can be observed in 22.1% of patients (Chan *et al.*, 2017) and psychotic reactions in 1.4% of patients (Sirsi and Safdieh, 2007). Available study results which describe mental disorders in patients treated with LEV are collected in Table 1.

The results of the studies suggest that the presence of mental disorders in patients treated with LEV do not result from a particular dose of the medication or the time of its increase, but the individual predisposition of a patient and coexisting diseases as well as other medications taken simultaneously (Mula *et al.*, 2003; Pinckaers *et al.*, 2019). On the other hand, another systemic review of literature on patients treated with LEV within clinical studies shows that the risk of mental disorders increases with time of exposure to the medicine (Cramer *et al.*, 2003). There are no unequivocal recommendations on what to do if mental disorders occur in the course LEV therapy; therefore, an individual patient's needs should be taken into consideration. In the study of Pinckaers *et al.* (2019), it was observed that in 83.9% of LEV patients it was necessary to reduce the dose or discontinue the medication, and additionally in 19.4% and 3.2% of patients antipsychotics and benzodiazepines were applied, respectively, while in 16.1% the therapy was not modified. In the study of Kang *et al.* (2013), LEV was discontinued in 20% of patients who experienced irritation and in 83% of those who experienced psychotic disorders (Kang *et al.*, 2013).

The studies on large groups of patients confirm that the therapy with AEDs, such as lamotrigine (LTG),

Table 1. Characteristics of mental disorders in patients prescribed with LEV due to epilepsy

	Mula, 2003 n = 517 (%)	Cramer, 2003 n = 1393 (%)	Kang, 2013 n = 568 (%)	Chen B, 2017 n = 1890 (%)	Pinckaers, 2019 n = 2256 (%)
A type of study	Prospective	Review of clinical studies	Retrospective	Retrospective	Retrospective
Total mental disorders	10.1	27.6	No data	22.1	#
Irritability	Included elsewhere	7.3	24.3	12.5	Not analysed
Aggressive behaviours	3.5	No data	Not analysed	1.4	
Anger	Included elsewhere	No data		2.5	
Agitation	No data	5.6		2.5	
Hostility	Included elsewhere	3.3		b/d	
Other behavioural disorders	2.9	6.0		2.5	
Mood disorders	2.5	9.5	6.9	7.3	
Psychotic disorders	1.2	1.4	1.1	0.6	3.7
Suicidal thoughts	0.7	0.8	Not analysed	0.2	Not analysed

– only psychotic disorders were analysed

valproate acid (VPA) and carbamazepine (CBZ), has a negative correlation with the occurrence of psychotic disorders in patients (Chen *et al.*, 2017; Weintraub *et al.*, 2007). Also, supplementing the LEV therapy with a medicine with a low potential of inducing psychotic disorders and mood-stabilising action significantly reduces the risk of psychotic disorders in the course of the therapy. The relationship with the LTG therapy is best documented (Weintraub *et al.*, 2007; Mula *et al.*, 2003). Single case studies indicate that instant discontinuation of a mood-stabilising medicine itself, such as BPA, may induce a manic episode or psychosis in a patient with no history of mental disorders (Köksal *et al.*, 2014; Chen *et al.*, 2016).

In patients with the history of schizophrenia, VPA discontinuation with no neuroleptic dose modifications may facilitate a relapse of psychotic disorders (Lopez *et al.*, 2004).

Case studies

The first case concerns a 34-year old male subject with no history of mental disorders, with generalised tonic-clonic epilepsy of unknown origin, experienced since the age of 20, who was treated with levetiracetam (LEV) 1000 mg daily and valproic acid (VPA) 600 mg daily. After 7 seizure-free years, VPA discontinuation was recommended in order to achieve monotherapy. 4 months later the following symptoms occurred: insomnia, agitation, irritability and anxiety attacks; therefore, hospitalisation at a psychiatric ward was necessary due to the anxiety-delusional syndrome. VPA 1000 mg daily was reintroduced; however, the above symptoms did not cease, so LEV was discontinued and the mental condition improvement was achieved together with a good control of seizures in the course of VPA monotherapy.

The second case concerns a 42-year old male subject with no history of mental disorders, with epilepsy of unknown origin and complex partial seizures experienced since childhood who was treated with carbamazepine (CBZ) 900 mg daily and VPA 2000 mg daily. At the age of 26, the patient underwent a surgery of a tumour located in the brainstem fourth ventricle with a subsequent radio- and chemotherapy. In 2017, due to an insufficient control of seizures, LEV was added to the therapy in a dose up to 1750 mg daily. After initial improvement for the period of approximately 2 months, the patient experienced status epilepticus with generalised tonic-clonic seizures. The patient was hospitalised and treated with midazolam infusion for 24 hours. Once the status epilepticus withdrew, encephalopathy features were observed in the EEG recording (triphasic waves) and laboratory tests revealed hyperammonemia. Due to the suspected VPA-induced iatrogenic hyperammonemia, the medication was discontinued. The patient was prescribed with

CBZ and LEV and no further seizures were observed. Three days following valproic acid discontinuation, the anxiety and delusional symptoms occurred in the patient (with normalised ammoniac concentration). Due to the patient's history (he was administered with numerous AEDs with no effect on the course of epilepsy), it was decided to discontinue LEV and reintroduce VPA. The anxiety and delusional syndrome withdrew in a few days with no need of additional treatment (apart from interventional administration of benzodiazepine). CBZ and VPA therapy continued.

Another case concerns a 40-year old male subject with no history of mental disorders, with post-traumatic generalised tonic-clonic epilepsy after a cranial-cerebral trauma with a contusion of the right frontal-temporal-parietal area a few years earlier. Initially, he was treated with VPA 2000 mg daily. Due to an insufficient control of seizures, other antiepileptics were attempted (e.g. CBZ, gabapentin — GBP which were discontinued due to adverse effects). Once LEV 1000 mg daily was added to the therapy, the patient experienced increased irritability which withdrew after a few weeks of therapy — with no treatment modification. Due to seizures, LEV was increased up to 1500 mg daily, while irritability recurred with a greater intensification. LEV dose was reduced to 1000 mg daily and adverse effects withdrew. LEV and VPA therapy was continued in the patient with a relatively good therapeutic effect and no behavioural disturbances were observed.

The last case study regards a 27-year old male subject with idiopathic myoclonic epilepsy who had been treated with VPA 2000 mg daily since childhood. Due to an insufficient control of seizures as well as hair loss and body mass growth, LEV was gradually added to the therapy up to 2500 mg daily and VPA was discontinued. Once VPA was discontinued, aggression and irritability attacks occurred. VPA was reintroduced in a dose of 1000 mg daily and LEV was reduced to 2000 mg daily. Good control of seizures was achieved and adverse effects withdrew.

Discussion

The above-described case studies show that the main mechanism underlying behavioural disorders and psychosis resulted from an increase of levetiracetam dose or valproic acid discontinuation. The increase of LEV may be connected with the occurrence of mental disorders, and dose reduction may induce their withdrawal with no need of a complete discontinuation of this medication. This shows a direct dependency between the presence of mental disorders and LEV dose, and by this, their direct relationship with pharmacodynamics of the medication.

LEV selectively reduces glutamate release from presynaptic nerve endings, and this phenomenon probably

reflects an inhibitory action on presynaptic sodium and/or calcium channels in the glutamatergic endings. Synaptic vesicle protein 2A (SV2A) is currently believed to be the main target of action of both levetiracetam and brivaracetam (BRV). Both medications bind to SV2A and manifest a negligible or no affinity for other members of the SV2 protein family; however, despite numerous studies, the detailed physiological role of SV2A protein is still unclear and it is also unknown how the medicine binding affects it. SV2A belongs to the main superfamily of membrane transport proteins, although none of its transporting functions have been identified so far. SV2A protein manifests a high expression in presynaptic nerve endings, where it facilitates complex protein reactions engaged in the synaptic vesicles release and recycling. LEV seems to enter nerve endings through the recovered synaptic vesicles, where it then binds to chosen amino acids of the transmembrane SV2A molecule, but it does not seem to lead to a serious protein conformational change (Lynch *et al.*, 2004). Exposure to LEV reduces glutamate and GABA release in a way dependent on the activity of nerve cells. Its greatest effect is exerted on rapidly discharging neurons, which would be consistent with a selective inhibition of epileptic activity. Therefore, it is assumed that levetiracetam and brivaracetam facilitate SV2A action, but there is no data to confirm this hypothesis in an unequivocal way. Similarly, it is unclear whether binding of medications with SV2A leads to a change in the content, or vesicle recovery within the synapses (Sills and Rogawski, 2020). LEV-induced psychotic disorders are not necessarily related to its effect on SV2A. BRV, which shows a 15-30-fold higher affinity for SV2A than LEV, results in a lower frequency of these disorders. LEV has an inhibitory action on AMPA and NMDA receptors, on which BRV has probably no effect at all. NMDA receptor dysfunction is linked with memory disorders, anxiety and psychoses, and by this it can be one of the mechanisms facilitating the occurrence of psychotic disorders (Hansen *et al.*, 2018). As it was mentioned above, LEV inhibits GABA release, which may also constitute a mechanism inducing psychotic or anxiety disorders observed in the course of the therapy (Coyle, 2012).

Furthermore, LEV modulates serotonergic and α 2-adrenergic pathways as well as μ -opioid receptors; however, precise binding sites are not known (Lynch *et al.*, 2004). It is suggested that LEV inhibits aromatase, an enzyme which transforms testosterone into oestradiol; therefore, patients administered with LEV may manifest a higher testosterone level and a reduced oestradiol level. An increased testosterone concentration reduces the level of 5-HT, and reduced oestradiol concentration reduces the number of 5-HT receptors, which may be an indirect mechanism which reduces the activity of the serotonergic system and leads to the occurrence of affective and behavioural disorders (Birger *et al.*, 2003; de Almeida *et al.*, 2005).

Pinckaers *et al.* (2019) showed that patients with the history of psychosis and other mental disorders are most susceptible to the occurrence of psychotic symptoms in the course of LEV therapy. Also, the application of phenytoin (PHT) was a significant risk factor. On the other hand, the simultaneous application of lamotrigine (LTG) was a protective factor. Furthermore, it was shown that status epilepticus, female sex and a history of intellectual impairment constitute risk factors of the development of LEV-induced psychotic disorders. These results are confirmed in similar previous observations (Mula *et al.*, 2003; Josephson *et al.*, 2019).

In the study of Chen *et al.* (2016), the percentage of psychotic disorders induced by particular AEDs proved to be highest in patients prescribed with LEV, in females and patients with temporal lobe seizure, but a negative correlation was observed in patients using carbamazepine (CBZ). In the majority of described cases and case series no relationship was observed between the presence of disorders and a dose of the medication (Mula *et al.*, 2003; Cramer *et al.*, 2003; Pinckaers *et al.*, 2019).

In the above-described cases, the onset of adverse effects related to LEV, oftentimes taken for many years, was connected with valproic acid discontinuation and a possible removal of its protective effect on LEV-induced mental disorders. VPA has long been applied in behavioural disorders and bipolar disorder with a good result in reducing excessive agitation and mania, inhibiting aggressive behaviour and stabilising mood. Mechanisms of these actions may be different, e.g. inhibition of dopaminergic transmission, reduced glutamate release, intensification of the GABAergic system, as well as a series of mechanisms similar to the activity of lithium (Harwood and Agam, 2003). VPA discontinuation in bipolar disorder is often connected with symptoms relapse or may induce psychosis symptoms (Wassef *et al.*, 2003).

Theoretically, the most effective way of establishing whether a given AED is responsible for causing a particular adverse effect would be medication discontinuation and observation of symptoms remission, and then reintroduction of the therapy and observation of their possible relapse; however, this approach should not be applied in particular in the case of adverse psychiatric actions. Diagnostic accuracy may be increased by the above-discussed predispositions of an individual patient to drug-induced psychotic disorders; however, in some cases they may resemble a relapse of the previous underlying psychotic disorder. Therefore, when an epilepsy patient experiences psychotic symptoms, it is difficult to establish unequivocally whether the psychosis is induced by AESs or not (Weintraub *et al.*, 2007). On the contrary, a wrong diagnosis of an AED-induced psychotic disorder as the primary disease may lead to a wrong therapeutic procedure, including AED therapy continuation with additional treatment with

antipsychotics. Psychotic symptoms frequently persist as long as AED therapy is continued (American Psychiatric Association, 2013).

However, as can be seen in the case of the patients described in this paper, the occurrence of psychotic symptoms or behavioural disorders does not always require a complete discontinuation of the medication which is suspected to induce them. Especially for LEV, dose reduction itself may — with maintaining the antiepileptic efficacy — cause a regression of the mental symptoms with no need to apply additional antipsychotics (Chen *et al.*, 2016).

Summary

LEV is another AED, after topiramate, which may induce behavioural disorders in a large number of patients, including agitation, irritability, aggressive behaviours, psychoses and anxiety disorders. These are very frequent adverse effects; therefore, patients require a close control of their mental condition once the medication is introduced. An important observation is that the valproic acid, together with lamotrigine, may reverse LEV-induced adverse effects, by this constituting a favourable therapeutic combination. ■

Wstęp

Padaczka uważana jest za czynnik ryzyka zaburzeń psychotycznych, których występowanie szacuje się u dotkniętych nią pacjentów na 5,6% (Clancy i wsp. 2014). Pośród tych zaburzeń można wyróżnić te związane z chorobą podstawową, jak psychoza ponapadowa, czy zaburzenia psychotyczne wywołane lekami przeciwpadaczkowymi (z ang. *antiepileptic drugs*, AED) reprezentujące ich jatrogenne działanie niepożądane (Chen i wsp. 2016). Z tego powodu rozpoznanie podłoża zaburzeń psychotycznych w padaczce jest niezbędne dla wdrożenia odpowiedniego leczenia oraz podjęcia decyzji o konieczności odstawienia leku.

Lewetiracetam (LEV) okazał się bardzo skutecznym środkiem w leczeniu zarówno padaczki z napadami ogniskowymi, jak i uogólnionymi i stał się przez to odpowiednią opcją leczenia pierwszego wyboru. Jednak zaburzenia zachowania należą do jego najczęstszych

działań niepożądanych i są jedną z głównych przyczyn przerwania leczenia. Według najnowszej literatury psychiatryczne i behawioralne działania niepożądane występują nawet u 22,1% pacjentów (Chen i wsp. 2017), a same reakcje psychotyczne u nawet 1,4% pacjentów (Sirsi i Safdieh 2007).

Dostępne prace charakteryzujące zaburzenia psychiczne występujące u pacjentów leczonych LEV podsumowano w tabeli 1.

Poszczególne badania sugerują, że za występowanie zaburzeń psychicznych u pacjentów leczonych LEV nie odpowiada dawka leku ani szybkość jej zwiększania, a osobnicza predyspozycja oraz towarzyszące schorzenia i jednocześnie stosowane inne leki (Mula i wsp. 2003; Pinckaers i wsp. 2019). Z kolei w pewnym systematycznym przeglądzie piśmiennictwa, u pacjentów przyjmujących LEV w ramach badań klinicznych, wykazano, że ryzyko wystąpienia zaburzeń psychicznych wzrasta z czasem ekspozycji na lek (Cramer i wsp. 2003).

Table 1. Characteristic of psychiatric disorders in patients using LEV because of epilepsy

	Mula, 2003 n = 517 (%)	Cramer, 2003 n = 1393 (%)	Kang, 2013 n = 568 (%)	Chen B, 2017 n = 1890 (%)	Pinckaers, 2019 n = 2256 (%)
Rodzaj badania	Prospektywne	Przegląd badań klinicznych	Retrospektywne	Retrospektywne	Retrospektywne
Zaburzenia psychiczne ogółem	10,1	27,6	brak danych	22,1	#
Rozdrażnienie	zawarte w inne	7,3	24,3	12,5	nie analizowano
Zachowania agresywne	3,5	brak danych	nie analizowano	1,4	
Gniew	zawarte w inne	brak danych		2,5	
Niepokój	brak danych	5,6		2,5	
Wrogość	zawarte w inne	3,3		b/d	
Inne zaburzenia zachowania	2,9	6,0		2,5	
Zaburzenia nastroju	2,5	9,5	6,9	7,3	
Zaburzenia psychotyczne	1,2	1,4	1,1	0,6	3,7
Myśli samobójcze	0,7	0,8	nie analizowano	0,2	nie analizowano

– analizowano tylko zaburzenia psychotyczne

Nie ma jednoznacznych zaleceń, jak postępować w przypadku wystąpienia zaburzeń psychicznych podczas stosowania LEV i należy kierować się indywidualnymi potrzebami pacjenta. W badaniu Mula i wsp. (2003) u 22,6% pacjentów zastosowano leki psychotropowe bez zmiany podstawowego leczenia. W pracy Pinckaers i wsp. (2019) u 83,9% stosujących LEV konieczne było zmniejszenie dawki lub odstawienie leku, dodatkowo u 19,4% i 3,2% zastosowano odpowiednio leki przeciwpsychotyczne i benzodiazepiny, natomiast u 16,1% nie modyfikowano leczenia. W pracy Kang i wsp. (2013) LEV został odstawiony u 20% pacjentów, w których występowało rozdrażnienie, oraz u 83%, w których wystąpiły zaburzenia psychotyczne (Kang i wsp. 2013).

Badania na dużych grupach pacjentów potwierdzają, że stosowanie AED, takich jak lamotrygina (LTG), kwas walproinowy (VPA) oraz karbamazepina (CBZ), ma negatywną korelację z występowaniem zaburzeń psychicznych u leczonych nimi pacjentów (Chen i wsp. 2017; Weintraub i wsp. 2007), a także, że dołączenie takiego leku o niskim potencjale wywoływania zaburzeń psychicznych i działaniu normotymicznym do leczenia LEV istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia zaburzeń psychicznych podczas leczenia, przy czym najlepiej udokumentowany jest związek z leczeniem LTG (Weintraub i wsp. 2007; Mula i wsp. 2003). Pojedyncze opisy przypadków wskazują, że samo nagłe odstawienie leku normotymicznego, jakim jest VPA, może wywołać epizod maniaka lub psychozę u pacjenta bez choroby psychicznej w wywiadzie (Köksal i wsp. 2014; Chen i wsp. z 2016).

U pacjentów z rozpozną już schizofrenią odstawienie VPA bez zmiany dawkowania neuroleptyku może przyczynić się do nawrotu zaburzeń psychicznych (Lopez i wsp. 2004).

Opis przypadków

Pierwszy przypadek dotyczy 34-letniego mężczyzny, bez zaburzeń psychicznych w wywiadzie, z padaczką z napadami uogólnionymi, toniczno-klonicznymi o niezna-nej etiologii od 20. roku życia, leczony lewetiracetamem (LEV) 1000 mg na dobę i kwasem walproinowym (VPA) 600 mg na dobę. Po 7-letnim okresie bez napadów zdecydowano o odstawieniu VPA, w dążeniu do monoterapii. 4 miesiące później wystąpiły: bezsenność, niepokój, drażliwość, napady lękowe i konieczna była hospitalizacja w oddziale psychiatrycznym z powodu zespołu lękowo-urojeniowego. Ponownie włączono VPA, dochodząc do dawki 1000 mg na dobę, nie uzyskując jednak ustąpienia objawów, w związku z czym odstawiono LEV, uzyskując poprawę stanu psychicznego oraz dobrą kontrolę napadów padaczkowych podczas monoterapii VPA.

Drugi przypadek dotyczy 42-letniego mężczyzny, bez zaburzeń psychicznych w wywiadzie, z padaczką

o nieustalonej etiologii, z napadami częściowymi złożonymi od okresu dziecięcego leczonymi karbamazepiną (CBZ) 900 mg na dobę i VPA 2000 mg na dobę. W wieku 26 lat pacjent przeżył leczenie operacyjne guza IV komory i pnia mózgu z następową radio- i chemioterapią. W 2017 roku z powodu złej kontroli napadów padaczkowych do leczenia dołączono LEV, dochodząc do dawki 1750 mg na dobę. Po początkowej poprawie, trwającej około 2 miesiące, u pacjenta wystąpił stan padaczkowy z napadami uogólnionymi toniczno-klonicznymi. Pacjent był hospitalizowany, leczony wlewem midazolamu przez 24 godziny. Po ustąpieniu stanu padaczkowego w zapisie EEG rejestrowano cechy encefalopatii (fale trójfazowe), a w badaniach laboratoryjnych hiperamonemię. Ze względu na podejrzenie jatrogennej hiperamonemii wywołanej przez VPA, lek został odstawiony. Pacjent przyjmował nadal CBZ i LEV, nie obserwowano napadów. Po trzech dniach od odstawienia kwasu walproinowego u pacjenta wystąpiły cechy zespołu lękowo-urojeniowego (przy normalizacji poziomu amoniaku). Ze względu na wywiad (pacjent przyjmował wiele AED bez wpływu na przebieg padaczki) zdecydowano o odstawieniu LEV i ponownym włączeniu VPA. Zespół lękowo-urojeniowy ustąpił w ciągu kilku dni bez dodatkowego leczenia (poza interwencyjnym podawaniem benzodiazepin). Utrzyma-ano leczenie CBZ i VPA.

Kolejny przypadek dotyczy 40-letniego mężczyzny, bez zaburzeń psychicznych w wywiadzie, z padaczką pourazową z napadami uogólnionymi toniczno-klonicznymi po urazie czaszkowo-mózgowym ze stłuczeniem prawej okolicy czołowo-skroniowo-ciemieniowej kilka lat wcześniej. Początkowo leczony VPA 2000 mg na dobę. Z uwagi na złą kontrolę napadów padaczkowych próbowano dołączać inne leki przeciwpadaczkowe (m.in. CBZ, gabapentynę – GBP, które odstawiano z powodu wystąpienia działań niepożądanych). Po dołączeniu do leczenia LEV 1000 mg na dobę pojawiła się u pacjenta zwiększona drażliwość, która minęła po kilku tygodniach stosowania – bez modyfikacji leczenia. Ze względu na wystąpienie napadów dawkę LEV zwiększono do 1500 mg na dobę, po czym objawy drażliwości ponownie wystąpiły z większym nasileniem. Zmniejszono dawkę LEV do 1000 mg na dobę, uzyskując ustąpienie działań niepożądanych. Utrzymano u pacjenta leczenie LEV i VPA z dość dobrym efektem terapeutycznym i nie obserwowano zaburzeń zachowania.

Ostatni przypadek dotyczy 27-letniego mężczyzny z idiopatyczną padaczką miokloniczną, leczoną od okresu dziecięcego VPA 2000 mg na dobę. Z powodu niezadowalającej kontroli napadów, a także wypadania włosów i wzrostu masy ciała do leczenia stopniowo dołączono LEV, dochodząc do dawki 2500 mg na dobę oraz odstawiono VPA. Po odstawieniu VPA pojawiły się napady agresji i drażliwość. Włączono ponownie VPA w dawce 1000 mg na dobę oraz zmniejszono dawkę LEV do 2000 mg na dobę, uzyskując dobrą kontrolę napadów padaczkowych oraz ustąpienie działań niepożądanych.

Omówienie

W opisywanych przez nas przypadkach podstawowym mechanizmem wystąpienia zaburzeń zachowania i psychozy było zwiększenie dawki lewetiracetamu lub odstawienie kwasu walproinowego. Zwiększenie dawki LEV może mieć związek z pojawieniem się zaburzeń psychicznych, a redukcja dawki może spowodować ich wygaśnięcie, bez konieczności całkowitego odstawienia leku. Wskazuje to bezpośrednio na zależność występowania zaburzeń psychicznych od dawki LEV, i tym samym na bezpośredni ich związek z działaniem farmakodynamicznym leku.

LEV selektywnie zmniejsza uwalnianie glutaminianu z presynaptycznych zakończeń nerwowych, a zjawisko to prawdopodobnie odzwierciedla hamujące działanie na presynaptyczne kanały sodowe i/lub wapniowe w zakończeniach glutaminergicznych. Białko pęcherzyków synaptycznych 2A (z ang. *synaptic vesicle protein, SV2A*) obecnie uważane jest za główny cel działania zarówno lewetiracetamu, jak i brywaracetamu (BRV). Oba leki wiążą się z SV2A i mają niewielkie lub żadne powinowactwo do innych członków rodziny białek SV2, jednak pomimo wielu badań dokładna fizjologiczna rola białka SV2A jest wciąż niejasna, nie jest także dokładnie poznane, w jaki sposób wiązanie leku na nie wpływa. SV2A należy do głównej nadrodziny transporterów błonowych, chociaż jak dotąd nie zidentyfikowano żadnej jego funkcji transportowej. Białko SV2A ma wysoką ekspresję w presynaptycznych zakończeniach nerwowych, gdzie przyczynia się do złożonych interakcji białkowych zaangażowanych w uwalnianie pęcherzyków synaptycznych i ich recykling. LEV wydaje się wchodzić do zakończeń nerwowych poprzez odzyskane pęcherzyki synaptyczne, gdzie następnie wiąże się z wybranymi aminokwasami transbłonowej cząsteczki SV2A, ale nie wydaje się, aby powodował poważną zmianę konformacyjną białka (Lynch i wsp. 2004). Ekspozycja na LEV ogranicza uwalnianie zarówno glutaminianu, jak i GABA w sposób zależny od aktywności komórki nerwowej. Największy wpływ ma na aktywne, szybko rozładowujące się neurony, co byłoby zgodne z selektywnym tłumieniem aktywności padaczkowej. W związku z tym zakłada się, że lewetiracetam i brywaracetam ułatwiają działanie SV2A, ale nie ma danych jednoznacznie potwierdzających tę hipotezę. Podobnie pozostaje niejasne, czy wiązanie leków z SV2A prowadzi do zmiany zawartości, fuzji błonowej czy odzyskiwania pęcherzyków w obrębie złącza (Sills i Rogawski 2020). Zaburzenia psychiczne wywołane LEV niekoniecznie muszą wiązać się z jego wpływem na SV2A. BRV, który ma 15–30 razy wyższe powinowactwo do SV2A niż LEV, wykazuje związek z mniejszą częstością tych zaburzeń. LEV działa hamująco na receptory AMPA i NMDA, na które BRV prawdopodobnie nie ma wpływu. Zaburzenie funkcji receptora NMDA jest związane z zaburzeniami pamięci, zaburzeniami lękowymi i psychozami, tym samym może to być jeden z mechanizmów

przyczyniających się do występowania zaburzeń psychotycznych (Hansen i wsp. 2018). LEV ogranicza uwalnianie GABA, jak wspomniano powyżej, co również może stanowić mechanizm wywołujący zaburzenia psychotyczne lub lękowe obserwowane w trakcie leczenia (Coyle 2012).

LEV moduluje również szlaki serotoninergetyczne i α 2-adrenergiczne, a także receptory μ -opiodowe; dokładne miejsca uchwytu nie są jednak poznane (Lynch i wsp. 2004). Sugeruje się, że LEV hamuje aromatazę, enzym, który przekształca testosteron w estradiol, zatem pacjenci stosujący LEV mogą mieć wyższy poziom testosteronu i obniżony poziom estradiolu. Podwyższony poziom testosteronu obniża poziom 5-HT, a obniżony poziom estradiolu wpływa na zmniejszenie liczby receptorów 5-HT, co może być pośrednim mechanizmem zmniejszającym aktywność układu serotoninergetycznego i prowadzić do wystąpienia zaburzeń afektywnych i zaburzeń zachowania (Birger i wsp. 2003; de Almeida i wsp. 2005).

Pinckaers i wsp. (2019) wykazali, że najbardziej podatni na wystąpienie objawów psychotycznych podczas stosowania LEV są pacjenci z psychozą lub innymi chorobami psychicznymi w wywiadzie. Także stosowanie fenytoiny (PHT) było istotnym czynnikiem ryzyka. Z kolei jednoczesne stosowanie lamotryginy (LTG) było czynnikiem chroniącym. Dodatkowo wykazano, że stan padaczkowy, a także płeć żeńska i niepełnosprawność intelektualna w wywiadzie stanowią czynniki ryzyka rozwoju zaburzeń psychotycznych wywołanych przez LEV. Wyniki te potwierdzają podobne wcześniejsze obserwacje (Mula i wsp. 2003; Josephson i wsp. 2019).

W badaniu Chen i wsp. (2016) odsetek zaburzeń psychotycznych wywołanych poszczególnymi AED okazał się najwyższy u pacjentów stosujących LEV, u kobiet i pacjentów z zajęciem płata skroniowego, a negatywną korelację zaobserwowano u leczonych karbamazepiną (CBZ). W większości opisywanych przypadków i seriach przypadków nie zanotowano jednak zależności pomiędzy występowaniem zaburzeń a dawką leku (Mula i wsp. 2003; Cramer i wsp. 2003; Pinckaers i wsp. 2019).

W opisanych przez nas przypadkach początkiem wystąpienia działań niepożądanych związanych z LEV, często stosowanym wiele lat, było odstawienie kwasu walproinowego, i być może tym samym zniesienie ochronnego działania w stosunku do indukowanych LEV zaburzeń psychicznych. VPA jest lekiem od wielu lat stosowanym w zaburzeniach zachowania oraz chorobie afektywnej dwubiegunowej, z dobrym efektem redukującym objawy nadmiernego pobudzenia i manii, hamującym zachowania agresywne oraz jako lek stabilizujący nastroj. Mechanizmy tych działań mogą być różne, m.in. hamowanie transmisji dopaminergicznej, zmniejszenie uwalniania glutaminianu, nasilenie działania układu GABA-ergicznego, jak również szereg mechanizmów podobnych do działania litu (m.in. hamowanie syntezy inozytolu) (Harwood, Agam 2003). Odstawienie VPA

w chorobie afektywnej dwubiegunowej często wiąże się z nawrotem objawów lub może wywołać objawy psychozy (Wassef i wsp. 2003).

Teoretycznie najbardziej skutecznym sposobem ustalenia, czy dany AED jest odpowiedzialny za spowodowanie określonego zdarzenia niepożądanego, byłoby odstawienie leku i obserwowanie remisji objawów, a następnie wznowienie leczenia i obserwacja ich ewentualnego nawrotu, jednak takie podejście nie powinno być stosowane szczególnie w przypadku niepożądanych działań psychiatrycznych. Trafność diagnozy mogą zwiększyć, wyżej omówione, predyspozycje danego pacjenta do polekowych zaburzeń psychiatrycznych, jednak w niektórych przypadkach mogą one przypominać nawrót poprzedniego pierwotnego zaburzenia psychiatrycznego, dlatego też, kiedy u pacjenta z padaczką wystąpią objawy psychiatryczne, trudno jest jednoznacznie ustalić, czy psychoza jest wywołana AED, czy nie (Weintraub i wsp. 2007). Z kolei błędne rozpoznanie zaburzenia psychiatrycznego indukowanego AED jako pierwotnego zaburzenia może prowadzić do niewłaściwego postępowania, w tym do kontynuacji leczenia AED i dodatkowego leczenia lekami przeciwpsychotycznymi. Często objawy psychiatryczne utrzymują się, dopóki leczenie AED jest kontynuowane

(American Psychiatric Association, 2013).

Jednak, jak pokazały przypadki opisanych przez nas pacjentów, wystąpienie objawów psychiatrycznych lub zaburzeń zachowania nie zawsze wymaga całkowitego odstawienia leku podejrzanego o ich wywołanie. Złuszczka w przypadku LEV sama redukcja dawki może przy zachowanej jeszcze skuteczności przeciwpadaczkowej spowodować ustąpienie objawów psychiatrycznych bez potrzeby stosowania dodatkowych leków przeciwpsychotycznych (Chen i wsp. 2016).

Podsumowanie

LEV jest kolejnym, po topiramacie, AED, który u dość dużej liczby pacjentów może wywołać zaburzenia zachowania, począwszy od pobudzenia, drażliwości, zachowań agresywnych, aż do psychozy i zaburzeń lękowych. Są to bardzo często obserwowane działania niepożądane, dlatego pacjenci wymagają ścisłej kontroli stanu psychiatrycznego po włączeniu leku. Ważną obserwacją jest fakt, że kwas walproinowy, a także lamotrygina mogą odwracać działania niepożądane LEV, tym samym stanowiąc korzystne połączenia terapeutyczne. ■

Conflict of interest and non declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helseńskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions / Wkład autorów: KK – data collecting and interpreting, literature search, writing of the initial manuscript version / zebranie danych i ich interpretacja, zebranie piśmiennictwa, napisanie wstępnej wersji pracy; AM – data collecting and interpreting, literature search, writing of the initial manuscript version / zebranie danych i ich interpretacja, zebranie piśmiennictwa, napisanie wstępnej wersji pracy; KK-J – basic contribution into the conceptual work, critical reviewing / zasadniczy wkład w koncepcję i projekt pracy, krytyczne zrecenzowanie pod kątem istotnej zawartości intelektualnej

References / Piśmiennictwo

- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Washington, DC: APA; 2013.
- Birger M, Swartz M, Cohen D, Alesh Y, Grishpan C, Kotelnik M. Aggression: the testosterone-serotonin link. *Israel Medical Association Journal*. 2003; 5: 653–58.
- Chen B, Choi H, Hirsch LJ, Katz A, Legge A, Buchsbaum R, et al. Psychiatric and behavioral side effects of antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2017; 76: 24–31.
- Chen Z, Lusicic A, O'Brien TJ, Velakoulis D, Adams SJ, Kwan P. Psychotic disorders induced by antiepileptic drugs in people with epilepsy. *Brain*. 2016; 139: 2668–78.
- Clancy MJ, Clarke MC, Connor DJ, Cannon M, Cotter DR. The prevalence of psychosis in epilepsy; a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2014; 14: 75.
- Coyle JT. NMDA receptor and schizophrenia: a brief history. *Schizophr. Bull*. 2012; 38: 920–926.
- Cramer JA, De Rue K, Devinsky O. A Systematic Review of the Behavioral Effects of Levetiracetam in Adults With Epilepsy, Cognitive Disorders, or an Anxiety Disorder During Clinical Trials. *Epilepsy Behav*. 2003; 4: 124–32.
- de Almeida RM, Ferrari PF, Parmigiani S, Miczek KA. Escalated aggressive behavior: dopamine, serotonin and GABA. *European Journal of Pharmacology*. 2005; 526: 51–64.
- Hansen CC, Ljung H, Brodtkorb E, Reimers A. Mechanisms Underlying Aggressive Behavior Induced by Antiepileptic Drugs: Focus on Topiramate, Levetiracetam, and Perampamel. *Behav Neurol*. 2018; 2018: 2064027.
- Harwood AJ, Agam G. Search for a common mechanism of mood stabilizers. *Biochemical Pharmacology*. 2003; 66: 179–89.
- Josephson CB, Engbers JDT, Jette N, Patten SB, Singh S, Sajobi TT, et al. Prediction tools for psychiatric adverse effects after levetiracetam prescription; *Epilepsy Behav*. 2019; 76: 49–55.
- Kang BS, Moon HJ, Kim YS, Lee KTS, Jung KH, Chu K, et al. The long-term efficacy and safety of levetiracetam in a tertiary epilepsy centre. *Epileptic Disord* 2013; 15: 302–10.

13. Köksal A, Dirican AC, Altunkaynak Y, Yildirim EA. First Manic Episode Due to Discontinuation of Valproic Acid in a Patient With Epilepsy. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 2014; 26: E60–E61.
14. Lopez LM, Wassef AA, Molloy MS, Williams NG. Valproic Acid Induces Manifestations of Simultaneous Dopamine Enhancement and Reduction in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2004; 29: 1217.
15. Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, Kensel-Hammes P, Bajjalieh SM, Matagne A, *et.al*. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2004; 101: 9861–66.
16. Mula M, Trimble MR, Yuen A, Liu RS, Sander JW. Psychiatric adverse events during levetiracetam therapy. *Neurology*. 2003; 61:704–06.
17. Pinckaers F, Boon ME & Majoie MHJM. Risk factors predisposing to psychotic symptoms during levetiracetam therapy: A retrospective study. *Epilepsy & Behavior*. 2019; 100: 106344.
18. Sills GJ, Rogawski MA. Mechanisms of Action of Currently Used Antiseizure Drugs. *Neuropharmacology*. 2020; 168: 107966.
19. Sirsi D & Safdieh JE. The safety of levetiracetam. *Expert Opin Drug Saf*. 2007; 6: 241–50.
20. Wassef A, Baker J, Kochan LD. GABA and Schizophrenia: A Review of Basic Science and Clinical Studies. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2003; 23: 601–640.
21. Weintraub D, Buchsbaum R, Resor SR Jr, Hirsch LJ. Psychiatric and behavioral side effects of the newer antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2007; 10: 105–10.

