

ISSN 2077-8333 (print)
ISSN 2311-4088 (online)

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2026 Том 18 №1



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2026 Vol. 18 №1

<https://epilepsia.su>

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.



<https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2026.258>

ISSN 2077-8333 (print)
ISSN 2311-4088 (online)

Редкие нежелательные реакции на леветирацетам при лечении эпилепсии

Т.В. Мелашенко¹, З.Г. Тадтаева², А.Н. Галустян², Н.А. Галанкин^{2,3},
О.А. Громова⁴, И.С. Сардарян²

¹ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская городская больница № 22» (Заводской пр-т, д. 1, Колпино, Санкт-Петербург 196657, Российская Федерация)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Литовская, д. 2, Санкт-Петербург 194100, Российская Федерация)

³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины» (ул. Академика Павлова, д. 12, Санкт-Петербург 197022, Российская Федерация)

⁴ Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук (ул. Вавилова, д. 44, корп. 2, Москва 119333, Российская Федерация)

Для контактов: Никита Александрович Галанкин, e-mail: galankinn1999@gmail.com

РЕЗЮМЕ

В работе систематизированы данные о редких нежелательных реакциях на леветирацетам, выходящих за рамки общепринятых сведений, изложенных в инструкции по применению. Ключевым при подборе антиэпилептического препарата является соотношение «польза/риск», которое во многом определяется осведомленностью обо всех возможных побочных действиях. Проведенный обзор литературы призван повысить уровень информированности о нежелательных реакциях на леветирацетам у пациентов с эпилепсией. Для углубленного понимания профиля безопасности препарата необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение патогенетических механизмов побочных действий и идентификацию факторов риска их развития.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

леветирацетам, эпилепсия, антиэпилептический препарат, нежелательные реакции, безопасность, фармакокинетика, переносимость

Для цитирования

Мелашенко Т.В., Тадтаева З.Г., Галустян А.Н., Галанкин Н.А., Громова О.А., Сардарян И.С. Редкие нежелательные реакции на леветирацетам при лечении эпилепсии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2026; 18 (1): 38–47. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2026.258>.

Rare levetiracetam-related adverse events in treatment of epilepsy

T.V. Melashenko¹, Z.G. Tadtavaeva², A.N. Galustyan², N.A. Galankin^{2,3}, O.A. Gromova⁴, I.S. Sardaryan²

¹ Children's Clinical Hospital No. 22 (1 Zavodskoy Ave., Kolpino, Saint Petersburg 196657, Russian Federation)

² Saint Petersburg Pediatric Medical University (2 Litovskaya Str., Saint Petersburg 194100, Russian Federation)

³ Institute of Experimental Medicine (12 Academician Pavlov Str., Saint Petersburg 197022, Russian Federation)

⁴ Federal Research Center "Computer Science and Control", Russian Academy of Sciences (44 corp. 2 Vavilov Str., Moscow 119333, Russian Federation)

Corresponding author: Nikita A. Galankin, e-mail: galankinn1999@gmail.com

ABSTRACT

The article systematizes data on rare levetiracetam-related adverse events that go beyond the approved data provided in package insert. The key factor in selecting an antiepileptic drug is the risk-benefit ratio, which is largely determined by the knowledge of all potential adverse effects. This review aims to increase awareness of adverse reactions to levetiracetam in patients with epilepsy. Further research is needed to explore the pathogenetic mechanisms and identify risk factors of adverse effects for better understanding of the drug safety profile.

KEYWORDS

levetiracetam, epilepsy, antiepileptic drug, adverse reactions, safety, pharmacokinetics, tolerability

For citation

Melashenko T.V., Tadtavaeva Z.G., Galustyan A.N., Galankin N.A., Gromova O.A., Sardaryan I.S. Rare levetiracetam-related adverse events in treatment of epilepsy. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2026; 18 (1): 38–47 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2026.258>.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Развитие нежелательных реакций (НР) при применении лекарственных средств (ЛС) является значительной проблемой современной медицины. По данным исследований, у каждого десятого ребенка в стационаре развиваются нежелательные лекарственные реакции со стороны различных органов и систем [1].

В статье использовано определение термина «нежелательная реакция» согласно Федеральному закону от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» последней редакции – «непреднамеренная неблагоприятная реакция организма, которая может быть связана с применением лекарственного препарата»¹. В большинстве случаев НР не распознаются или об их развитии не сообщается, что свидетельствует о недостаточном наблюдении за состоянием пациентов и низкой осведомленности врачей о профиле безопасности ЛС [2].

Установлено, что до 50% пациентов, принимающих антиэпилептические препараты (АЭП), страдают от побочных эффектов, что приводит к низкой приверженности к терапии и прекращению приема «препарата-виновника» в 20% случаев [3–5]. НР при применении АЭП негативно влияют на течение заболевания, ухудшают качество жизни, а в ряде случаев, способствуют аггравации эпилептических приступов и развитию состояний, требующих интенсивной терапии [6]. При подборе антиэпилептической терапии необходимо учитывать множество факторов для достижения оптимального результата и минимизации НР. Следует принимать во внимание особенности назначаемого препарата, дозировку и длительность применения, вероятность полипрагмазии, а также индивидуальные особенности пациента, сопутствующие заболевания [7].

Накопленные за последние десятилетия данные свидетельствуют о генетической обусловленности риска развития НР при приеме некоторых АЭП. Так, аллели человеческого лейкоцитарного антигена (англ. human leukocyte antigen, HLA) HLA-B*15:02 и HLA-A*31:01, широко распространены среди азиатских популяций, признаны зна-

чимыми предикторами синдрома Стивенса–Джонсона и синдрома Лайелла при применении карбамазепина, окскарбазепина или фенитоина² [8]. Для минимизации риска НР активно изучается воздействие генетических вариаций в ферментах биотрансформации и транспортерах ЛС. Эти генетические особенности определяют индивидуальные характеристики фармакокинетики АЭП (скорость всасывания и метаболизма), которые влияют на концентрацию препаратов в крови [9]. Нарушение функциональной активности Р-гликопротеина (ген *ABCB1*) – эффлюксного белка-транспортера приводит к изменению концентрации препарата в крови вследствие нарушения механизмов всасывания и выведения ЛС из клеток, а соответственно – к развитию НР [10].

Леветирацетам является хорошо переносимым АЭП, положительно влияющим на когнитивные функции больных эпилепсией. Согласно ряду исследований НР возникают у 30–45% пациентов, принимающих леветирацетам [11, 12]. У детей с определенными полиморфными вариантами гена *ABCB1* (G2677T/A и C3435T, генотипы СТ и ТТ) отмечено повышение концентрации леветирацетама в плазме крови. Этот эффект может быть обусловлен снижением активности белка-транспортера, что способствует более эффективному всасыванию леветирацетама в кишечнике [13].

Таким образом, знание возможных побочных действий, факторов риска их развития необходимо для достижения оптимального соотношения «польза/риск», эффективного мониторинга состояния пациента и своевременного устранения нежелательных явлений.

ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕВЕТИРАЦЕТАМА / LEVETIRACETAM PHARMACOLOGY

Леветирацетам (S-энантиомер α-этил-2-оксо-1-пирролидин-ацетамида), производное пирролидона, широко используется в клинической практике в монотерапии и в составе политерапии как относительно безопасный АЭП для лечения различных форм эпилептических приступов у детей и взрослых – при фокальных, миоклонических,

¹ <https://base.garant.ru/12174909/?ysclid=mksc07a7gi284438502>.

² <https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling>.

генерализованных тонико-клонических приступах [5, 14–16]. Имеются сообщения о применении off-label при фармакорезистентном эпилептическом статусе и профилактике судорог при субарахноидальном кровоизлиянии [17].

Механизм действия леветирацетам обусловлен связыванием с синаптическим везикулярным гликопротеином 2A (англ. synaptic vesicle glycoprotein 2A, SV2A), представляющим собой фрагмент секреторной мембраны везикул, который регулирует Ca^{2+} -зависимое высвобождение везикулярного нейромедиатора [18]. SV2A и родственные изоформы (SV2B, SV2C) экспрессируются преимущественно в коре головного мозга, подкорковых структурах (таламус, базальные ганглии) и гиппокампе. Уменьшение экспрессии SV2A способствует снижению порога судорожной активности и ускорению эпилептогенеза. Леветирацетам также модулирует активность гамма-аминомасляной кислоты, препятствует проводимости потенциал-зависимых кальциевых каналов N-типа и интраневральному обмену кальция в нейронах, участвует в подавлении глутаматергического возбуждения за счет модуляции рецепторов NMDA и AMPA³ [19].

Леветирацетам характеризуется благоприятным фармакокинетическим профилем: низким связыванием с белками крови (менее 10%), минимальным метаболизмом в печени и почечной экскрецией из организма практически в неизменном виде, что обеспечивает линейную фармакокинетику. Биодоступность, достигающая почти 100%, обусловлена активным всасыванием в желудочно-кишечном тракте и предсказуемой фармакокинетикой. Период полувыведения составляет 5–8 ч, не зависит от дозы и способа применения. Равновесная концентрация достигается на 3–4-е сутки терапии, что позволяет добиться быстрого терапевтического эффекта. Леветирацетам не влияет на концентрацию в плазме крови других АЭП, концентрация самого леветирацетам также не изменяется, что облегчает его применение в составе дополнительной терапии [20]. Несмотря на это, необходимо проявлять осторожность при одновременном назначении с карбамазепином и фенитоином, поскольку имеются сообщения о развитии НР [21]. Также известно, что леветирацетам увеличивает содержание метотрексата в плазме крови.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ НА ЛЕВЕТИРАЦЕТАМ / LEVETIRACETAM- RELATED ADVERSE EVENTS

Наиболее частые НР на леветирацетам связаны с негативным влиянием на нервную систему и психику: повышенная утомляемость, головная боль, сонливость⁴. К частым НР на препарат относят головную боль, атаксию, агрессивность, суицидальные мысли, бессонницу, тремор, а также анорексию, приводящую к значительному снижению массы тела, и зрительные нарушения (диплопию) [22–24]. У детей и подростков чаще, чем у взрослых, встречаются психиатрические и поведенческие нарушения, такие

как повышенная возбудимость, резкие смены настроения, эмоциональная неустойчивость, агрессивное поведение и расстройства поведения [25].

Как правило, перечисленные НР возникают в первые 2–4 нед после начала терапии и требуют коррекции дозировки. Суицидальные наклонности возникают у 0,2% больных [26]. При ретроспективном когортном исследовании регистра 517 пациентов с эпилепсией, принимавших леветирацетам, суицидальные мысли выявлены у 4 (0,7%) [26]. Несмотря на риск суицидального поведения, преимущества противосудорожной терапии часто перевешивают риски. Больным, получающим лечение АЭП и имеющим повышенный риск суицида, необходима своевременная консультация психиатра [27]. Редкие НР на леветирацетам представлены в **таблице 1**.

Нарушения психики / Mental disorders

Психические нарушения, вызываемые леветирацетамом, в большинстве случаев являются дозозависимыми и проявляются при использовании препарата в дозах, превышающих 40 мг/кг/сут. При снижении дозы наблюдается уменьшение клинических проявлений этих осложнений [63].

Изменения со стороны психики при терапии леветирацетамом отмечается у 13,3% взрослых и у 37,6% педиатрических пациентов. Наиболее распространены агитация, депрессия, враждебность, психотическое поведение [64]. Их развитие некоторые исследователи связывают со следующими факторами: фебрильные судороги, психические нарушения в анамнезе, когнитивные расстройства [65]. В исследовании психиатрических побочных реакций у 1412 пациентов с эпилепсией, получавших леветирацетам более 1 мес, зрительные галлюцинации встречались у 19 больных, слуховые – у 9, обонятельные – у 4. Фактором риска развития психических НР были психиатрические заболевания в анамнезе [26].

В 2017 г. S. Erdogan et al. опубликовали клинический случай развития зрительных и слуховых галлюцинаций при использовании леветирацетам в терапевтической дозе 20 мг/кг/сут с целью терапии эпилепсии у пациента 10 лет [29]. Известны случаи появления слуховых галлюцинаций у пациентки 36 лет при повышении дозы леветирацетам до 2250 мг/сут [30], слуховых и зрительных галлюцинаций у пациента 77 лет через 4 дня после начала приема препарата [31]. После замены леветирацетам на другой АЭП во всех случаях наблюдался регресс продуктивной симптоматики.

Нарушения психических функций при приеме леветирацетам, такие как галлюцинации, апатия, эмоциональная лабильность, возбуждение, раздражительность и враждебность, зачастую приводят к отмене препарата [66]. Обсуждается генетическая вариабельность активности дофаминовых рецепторов, которая может объяснить развитие психиатрических нарушений при применении леветирацетам [67]. Исследование, выполненное C. Campbell et al., показало, что появление нейропсихических НР на левети-

³ NMDA (англ. N-methyl-D-aspartate) – N-метил-D-аспартат; AMPA (англ. α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) – α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислота.

⁴ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=825773c6-a4b9-40d2-82b8-9c523d0a0c0e.

Таблица 1. Редкие нежелательные реакции на леветирацетам

Table 1. Rare levetiracetam-related adverse events

Нежелательные реакции / Adverse events	Клинические проявления / Clinical manifestations	Число описанных случаев, n / Reported cases, n	Источники / References
Нарушения психики / Mental disorders	Галлюцинации / Hallucinations	35	[28–31]
	Обратимая аутистическая регрессия / Reversible autistic regression	1	[32]
Неврологические нарушения / Neurological disorders	Тремор / Tremor	71	[33]
	«Джерки» и хорея / Jerks and chorea	2	[34, 35]
	Оромандибулярные дискинезии / Oromandibular dyskinesias	3	[35–37]
	Паркинсонизм / Parkinsonism	2	[33]
	Атаксия / Ataxia	23	[33]
	Сочетание нарушений ходьбы и когнитивных функций / Combined gait and cognitive disorders	1	[38]
Электролитные нарушения / Electrolyte disorders	Гипонатриемия / Hyponatremia	10	[39–44]
	Гипокалиемия / Hypokalemia	1	[45]
	Гипокалиемия и гипомagneмиемия / Hypokalemia and hypomagnesemia	3	[46, 47]
Гематологические нарушения / Haematological disorders	Панцитопения / Pancytopenia	9	[48, 49]
	Тромбоцитопения / Thrombocytopenia	6	[48]
Нарушения со стороны печени / Liver disorders	Лекарственно-индуцированное повреждение печени / Drug-induced liver injury	7	[50]
Поражение скелетной мускулатуры / Skeletal muscle damage	Рабдомиолиз / Rhabdomyolysis	25	[51–56]
Дерматологические нарушения / Dermatological disorders	Гиперпигментация / Hyperpigmentation	1	[57]
Реакции гиперчувствительности замедленного типа / Delayed type hypersensitivity reactions	Синдром Стивенса–Джонсона / Stevens–Johnson syndrome	1	[58]
	Синдром Лайелла / Lyell's syndrome	2	[58, 59]
	DRESS-синдром / DRESS syndrome	8	[58]
Аллергические реакции / Allergic reactions	Анафилаксия и ангионевротический отек / Anaphylaxis and angioedema	3	[60–62]
Тератогенное действие / Teratogenic effects	Атрезия уретры / Urethral atresia	13	FAERS*

Примечание. DRESS (англ. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) – лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами. * FAERS (англ. FDA Adverse Event Reporting System) – система отчетов Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (англ. USA Food and Drug Administration, FDA) о нежелательных явлениях.

Note. DRESS – drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. * FAERS – FDA Adverse Event Reporting System

рацетам отмечается у пациентов, имеющих повышенный риск развития шизофрении [68].

Описан клинический случай обратимой аутистической регрессии, вызванной приемом леветирацетама в суточной дозе 53 мг/кг для лечения эпилепсии у 6-летней девочки с диагнозом детского церебрального паралича (ДЦП) с асимметричной спастической параплегией, умеренным когнитивным дефицитом и нарушением психоречевого развития. Ранее девочка принимала вальпроевую кислоту в течение 2 лет, но в связи с появлением тремора в руках препарат был заменен на леветирацетам. Резкое улучшение

состояния наступило после прекращения приема препарата, что свидетельствует о взаимосвязи между аутистическим регрессом и применением леветирацетама [32].

Неврологические нарушения / Neurological disorders

Считается, что леветирацетам не относится к АЭП, индуцирующим гиперкинетические расстройства. Однако, по данным систематического обзора [34], в литературе представлено 105 клинических случаев пациентов, у которых назначение леветирацетама привело к развитию дискинетиче-

ских расстройств. Среди них 71 страдал от тремора, 23 – от атаксии. Кроме того, в отдельных случаях выявлены тики, хореоатетоз, паркинсонизм и другие нарушения. Улучшение наступало после коррекции дозы или отмены препарата [33].

Описаны случаи гиперкинетических расстройств, возникших на фоне лечения эпилепсии леветирацетамом в дозе 1000 мг/сут у взрослых пациентов с тяжелыми заболеваниями центральной нервной системы (острая энцефалопатия, глиобластома спинного мозга, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера). У больных развивались окуломоторные гиперкинезы (вращение глазами яблоками), оромандибулярные дискинезии, неконтролируемые «джерки» в конечностях [34–37, 69]. Известно 2 случая паркинсонизма, индуцированного приемом леветирацетама, что, вероятно, связано с ингибированием высвобождения дофамина [33]. Отмена препарата привела к полному регрессу данной симптоматики. Авторы представленных клинических случаев полагают, что гиперкинетический эффект леветирацетама обусловлен парадоксальной гиперсенситивностью, связанной с дисрегуляцией дофаминовых рецепторов и низкой синаптической активностью, вызванной основным неврологическим заболеванием.

При этом в мировой практике леветирацетам используется не только как АЭП, но и как средство для лечения тикозных гиперкинезов [70]. Проведено несколько клинических исследований, подтверждающих мягкий антигиперкинетический эффект леветирацетама у пациентов детского возраста с дискинетической формой ДЦП [71].

Нарушения ходьбы и когнитивных функций / Gait and cognitive function disorders

Описан случай нарушения ходьбы с ухудшением краткосрочной памяти и концентрации внимания у пациента 75 лет, страдающего тяжелым аортальным стенозом и генерализованной эпилепсией, по поводу которой он принимал комбинацию АЭП: карбамазепин и ламотриджин в суточной дозе 800 мг и вальпроовую кислоту 1000 мг/сут. За несколько месяцев до поступления в стационар больной перенес приступ пароксизмальной фибрилляции предсердий после процедуры транскатетерной имплантации аортального клапана. Из-за лекарственного взаимодействия между аписабаном и карбамазепином (снижение уровня аписабана в крови) карбамазепин был заменен на леветирацетам в суточной дозе 1000 мг. Дозы остальных АЭП не менялись. После исключения других причин ухудшения состояния пациента (нарушение когнитивных функций, равновесия при ходьбе, включая падения) прием леветирацетама прекратили. Через 2 дня после отмены препарата наступило значительное улучшение состояния с полным регрессом симптомов. В течение нескольких месяцев отмечены возобновление самостоятельной ходьбы и улучшение когнитивного статуса [38].

Электролитные нарушения / Electrolyte disorders

Гипонатриемия, обусловленная приемом АЭП, развивается в связи с дисфункцией антидиуретического гормона. Предрасполагающими факторами риска являются пожилой возраст, исходный уровень натрия в крови, концентрация АЭП в крови, прием определенных АЭП (кар-

бамазепин, окскарбазепин, вальпроат натрия, фенитоин, ламотриджин) и других ЛС (диуретические средства), наличие патологических состояний, сопровождающихся потерей натрия [72]. Известно 10 клинических случаев, в т.ч. у ребенка, развития гипонатриемии при приеме леветирацетама [39–44].

Описано развитие гипокалиемии и гипомагниемии у 3 пациентов. У 2 человек уровень калия и магния снизился через 2 дня после начала терапии леветирацетамом, в 1 случае – через 1 мес [46, 47]. Нормализация электролитных нарушений наступила в течение 2 нед после отмены препарата. Изолированная гипокалиемия наблюдалась в 1 клиническом случае у 73-летней пациентки через 24 ч после старта терапии леветирацетамом в дозе 2000 мг/сут, уровень калия вернулся в норму через 36 ч после смены терапии [45].

Изменения кальциевого обмена, индуцированные леветирацетамом, описаны у больных различного возраста. Отмечается, что при монотерапии у пациентов детского возраста происходит снижение концентрации витамина 25-ОН-D3 и ионизированного кальция в крови [73, 74]. Механизм влияния леветирацетама на фосфорно-кальциевый обмен не изучен. Выдвинуто несколько гипотез, объясняющих гипокальциемию и снижение уровня 25-ОН-D3 в крови: ренальная дисфункция с увеличением ренальной потери кальция, возможность прямого эффекта леветирацетама на костные клетки со снижением секреции остеокальцина и ингибирование активности остеобластов, а также влияние леветирацетама на кишечную абсорбцию кальция [74]. В систематическом обзоре с включением 612 пациентов обнаружено значимое снижение концентрации сывороточного кальция, при этом другие показатели костного метаболизма (25-ОН-D3, фосфор, щелочная фосфатаза, паратиреоидный гормон) были в норме [75]. Однако данных о клинических проявлениях остеопороза у таких пациентов в доступной литературе не опубликовано.

При этом в ряде исследований не показано снижения уровня кальция и 25-ОН-D3 у пациентов, принимающих леветирацетам более 1 года [76–78].

Гематологические нарушения / Hematological disorders

Гематологические нарушения встречаются крайне редко и протекают в виде изолированных синдромов – панцитопении, тромбоцитопении. Случаи панцитопении и тромбоцитопении наблюдаются как среди взрослых, так и среди детей с судорожным синдромом различной этиологии. Известно 9 клинических случаев панцитопении и 6 случаев тромбоцитопении [48, 49].

Панцитопения, как правило, развивается в первые 10 дней после начала терапии, а улучшение состояния наступает в течение 10 дней при отмене препарата. Представлено клиническое наблюдение пациента 61 года с ишемической болезнью сердца и мелкоклеточным раком легких в анамнезе, который ранее перенес 5 циклов химио- и радиотерапии с 2-летней ремиссией. В связи с развитием судорог из-за метастазов в правой височной области больному был назначен леветирацетам в дозировке 1000 мг/сут. Через 15 дней после начала терапии у пациента появилась петехиальная сыпь и выявлена

панцитопения. Состояние стабилизировалось после отмены лечения, что свидетельствует о причинно-следственной связи между приемом препарата и нежелательным эффектом. Механизм развития панцитопении, индуцированной леветирацетамом, неясен. Полагают, что гематологические нарушения обусловлены угнетением костного мозга или иммуноопосредованным повреждением периферических сосудов [49]. Предполагаемым фактором риска считают иммунодефицитные состояния [79].

Таким образом, несмотря на редкость гематологических осложнений и отсроченный гематологический эффект, терапия эпилепсии леветирацетамом требует мониторинга показателей крови [80].

Нарушения со стороны печени / Liver disorders

Лекарственно-индуцированное повреждение печени часто наблюдается при использовании таких АЭП, как вальпроевая кислота, фенитоин и фелбамат [81]. Леветирацетам характеризуется безопасным профилем с минимальным влиянием на функции печени. Гиперферментемия, индуцированная леветирацетамом, наблюдается у менее чем 1% пациентов [82].

Однако описано 17 случаев острого токсического поражения печени, проявляющегося гиперферментемией, гипербилирубинемией у пациентов различного возраста [50]. Значительное улучшение биохимических показателей отмечалось через 1 сут после отмены препарата, в отдельных случаях для снижения проявлений цитолиза требовалась терапия глюкокортикостероидами. Точный механизм токсического повреждения печени при приеме леветирацетама неизвестен, рассматривается возможность реакции гиперсенситивности [83].

Поражение скелетной мускулатуры / Skeletal muscle disorders

Рабдомиолиз – острое поражение скелетных мышц, приводящее к разрушению миоцитов и сопровождающееся миалгией, мышечной слабостью, а также изменением лабораторных показателей (гиперферментемией, гиперкалиемией, гематурией). Описано 25 случаев рабдомиолиза, индуцированного леветирацетамом, у взрослых и детей после введения препарата в дозах, не превышающих 1000 мг/сут [51–56]. Регресс симптоматики наблюдался после отмены ЛС.

Известен случай развития рабдомиолиза в начале терапии леветирацетамом на фоне гипонатриемии. Коррекция гипонатриемии быстрее 1 мЭкв/л/ч может быть фактором риска развития рабдомиолиза, однако в данном клиническом случае скорость не превышала 0,5 мЭкв/л/ч и был сделан вывод о вероятной НР на леветирацетам [84, 85].

Дерматологические нарушения / Dermatological disorders

В литературе представлен случай развития гиперпигментации кожных покровов лица, туловища и конечностей у женщины 54 лет с эпилепсией, перенесшей герпетический энцефалит. В связи с плохо контролируемым эпилептическими приступами на фоне терапии карбамазепином добав-

лен леветирацетам в дозе 1000 мг/сут. Через 6 мес после начала приема леветирацетама появилась генерализованная гиперпигментация кожи. Слизистые, сетчатка глаза были интактны. Эндокринных нарушений не выявлено. При биопсии кожи выявлены эпидермальный акантоз с гиперпигментацией базального слоя. После отмены леветирацетама отмечено постепенное (в течение нескольких месяцев) исчезновение пигментации кожных покровов. Механизм появления гиперпигментации неясен [57].

Реакции гиперчувствительности / Hypersensitivity reactions

Прием АЭП из группы ароматических антиконвульсантов (фенобарбитал, карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин и др.) является наиболее распространенной причиной тяжелых реакций гиперчувствительности замедленного типа. Леветирацетам такие НР вызывает редко [8, 60]. Реакции гиперчувствительности характеризуются полиморфизмом клинических проявлений в виде макулопапулезных экзантем и тяжелых реакций замедленного типа: синдром Стивенса–Джонсона, синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз, ТЭН), лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (англ. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) [86, 87]. Известно 8 случаев DRESS-синдрома, 1 случай синдрома Стивенса–Джонсона и 2 случая ТЭН [58, 59].

Реакции гиперчувствительности немедленного типа (крапивница, ангионевротический отек, анафилаксия) возникают очень редко. Описан случай развития анафилаксии у подростка, страдающего эпилепсией, через 5 мин после внутривенного введения леветирацетама в дозе 20 мг. До инфузии препарата пациенту был введен мидазолам. Появились покраснение лица, стридор, кашель и рвота. Артериальной гипотензии не наблюдалось, но снизилась сатурация кислорода до 92%. Состояние больного стабилизировалось в течение 0,5 ч после комплекса мероприятий, направленных на купирование жизнеугрожающего состояния. В качестве возможной причины развития анафилаксии рассматривают вспомогательные компоненты, входящие в состав ЛС [60]. Также известен случай появления ангионевротического отека у взрослой пациентки [61].

Описан клинический случай анафилактического шока у новорожденного, который начал развиваться через 2 с после начала внутривенного введения леветирацетама в дозе 10 мг/кг. Вначале появилась аллергическая сыпь, распространяющаяся от головы по всему телу. Затем состояние ухудшилось, развились тяжелый метаболический ацидоз (рН 7,01) и критическая гипотензия (22/19 мм рт. ст.). Состояние было купировано введением адреналина [62]. Обсуждается возможная роль метаболических, иммунологических и генетических факторов в патогенезе реакций гиперчувствительности к АЭП [8].

Влияние леветирацетама на беременность / Effects of levetiracetam on pregnancy

Исследования показали относительную безопасность леветирацетама во время беременности [88]. Препарат не вызывает хромосомных аномалий у плода, что было доказано во время экспериментальных исследований на крысах [89].

Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (англ. USA Food and Drug Administration, FDA) рекомендует применять препарат у беременных только в том случае, если потенциальная польза оправдывает потенциальный риск для плода [90]. Частота развития врожденных мальформаций, предположительно связанных с приемом левитирацетама, составляет 0,7–3,6% у новорожденных, подвергавшихся воздействию препарата в первом триместре беременности.

Выявлена зависимость между приемом левитирацетама и риском атрезии уретры [91]. Согласно системе отчетов FDA о нежелательных явлениях (FDA Adverse Event Reporting System, FAERS) на данный момент существует 13 случаев развития атрезии уретры⁵. Несмотря на то что имеются сообщения о взаимосвязи развития пороков сердца с приемом АЭП, корреляции с терапией левитирацетамом не обнаружено [91].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Представленные в обзоре данные по спектру НР на левитирацетам позволяют получить представление о частоте их возникновения, клинических проявлениях и возможных механизмах развития.

Изучение профиля безопасности левитирацетама способствует более обоснованному назначению препарата с учетом соотношения «польза/риск». Осведомленность врачей о редких НР имеет ключевое значение для их своевременного обнаружения, коррекции терапии и минимизации влияния НР на течение заболевания и качество жизни пациентов.

Необходимы дальнейшие исследования для установления механизмов развития редких побочных действий и их факторов риска, что позволит оптимизировать стратегии мониторинга безопасности и алгоритмы постмаркетингового наблюдения в условиях реальной клинической практики.

⁵ <https://www.fda.gov/drugs/surveillance/fdas-adverse-event-reporting-system-faers>.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
<p>Поступила: 12.09.2025 В доработанном виде: 10.02.2026 Принята к печати: 04.03.2026 Опубликована: 30.03.2026</p>	<p>Received: 12.09.2025 Revision received: 10.02.2026 Accepted: 04.03.2026 Published: 30.03.2026</p>
Вклад авторов	Authors' contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных. Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data. All authors have read and approved the final version of the manuscript
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов	The authors declare no conflict of interests
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки	The authors declare no funding
Этические аспекты	Ethics declarations
Неприменимо	Not applicable
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS LLC disclaims any responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content
Права и полномочия	Rights and permissions
© 2026 Авторы; ООО «ИРБИС» Статья в открытом доступе по лицензии CC BY-NC-SA (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)	© 2026 The Authors. Publishing services by IRBIS LLC This is an open access article under CC BY-NC-SA license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Clavenna A., Bonati M. Adverse drug reactions in childhood: a review of prospective studies and safety alerts. *Arch Dis Child*. 2009; 94 (9): 724–8. <https://doi.org/10.1136/adc.2008.154377>.
- Perucca P., Carter J., Vahle V., Gilliam F.G. Adverse antiepileptic drug effects: toward a clinically and neurobiologically relevant taxonomy. *Neurology*. 2009; 72 (14): 1223–9. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000345667.45642.61>.
- Giussani G., Bianchi E., Canelli V., et al. Antiepileptic drug discontinuation by people with epilepsy in the general population. *Epilepsia*. 2017; 58 (9): 1524–32. <https://doi.org/10.1111/epi.13853>.
- Perucca P., Gilliam F.G. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol*. 2012; 11 (9): 792–802. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70153-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70153-9).
- Тадтаева З.Г., Галустян А.Н., Громова О.А. и др. Фармакотерапия эпилепсии: краткий справочник. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023: 94 с. Tadtaeva Z.G., Galustyan A.N., Gromova O.A., et al. Pharmacotherapy of epilepsy: a brief reference guide. Moscow: GEOTAR-Media; 2023: 94 pp. (in Russ.).
- Egunsola O., Choonaara I., Sammons H.M. Safety of levetiracetam in paediatrics: a systematic review. *PLoS One*. 2016; 11 (3): e0149686. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149686>.
- de Toledo M., de la Fuente E., Ramos C., et al. Extensive pharmacokinetic

- variability of levetiracetam. Are doctors aware? *Epilepsy Res.* 2022; 187: 107029. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2022.107029>.
8. Kuyucu S., Caubet J.C. Hypersensitivity reactions to antiepileptic drugs in children: epidemiologic, pathogenetic, clinical, and diagnostic aspects. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018; 6 (6): 1879–891.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.07.003>.
 9. Zhao W., Meng H. Effects of genetic polymorphism of drug-metabolizing enzymes on the plasma concentrations of antiepileptic drugs in Chinese population. *Bioengineered.* 2022; 13 (3): 7709–45. <https://doi.org/10.1080/21655979.2022.2036916>.
 10. Галанкин Н.А., Тадтаева З.Г., Сардарян И.С. и др. Влияние генетических полиморфизмов CYP2C9, CYP2C19 и ABCB1 на безопасность и эффективность применения антиэпилептических препаратов. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2025; 17 (1): 70–81. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2025.240>. Galankin N.A., Tadtava Z.G., Sardaryan I.S., et al. Impact of CYP2C9, CYP2C19 and ABCB1 genetic polymorphisms on antiepileptic drug safety and efficacy. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions.* 2025; 17 (1): 70–81 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2025.240>.
 11. Li S., Cao J., Xiao N., Cai F. Efficacy and safety of levetiracetam as an add-on therapy in children aged less than 4 years with refractory epilepsy. *J Child Neurol.* 2010; 25 (5): 609–13. <https://doi.org/10.1177/0883073809342489>.
 12. Incecik F., Hergüner M.O., Altunbasak S. The efficacy and side effects of levetiracetam on refractory epilepsy in children. *J Pediatr Neurosci.* 2012; 7 (1): 19–22. <https://doi.org/10.4103/1817-1745.97614>.
 13. Zhao T., Yu J., Wang T.T., et al. Impact of ABCB1 polymorphism on levetiracetam serum concentrations in epileptic uygur children in china. *Ther Drug Monit.* 2020; 42 (6): 886–92. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000805>.
 14. Тадтаева З.Г., Галустян А.Н., Громова О.А., Сардарян И.С. Антиэпилептические препараты третьего поколения: механизм действия, фармакокинетика, взаимодействие и применение в детском возрасте. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2023; 15 (2): 160–70. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2023.149>. Tadtava Z.G., Galustyan A.N., Gromova O.A., Sardaryan I.S. Third generation antiepileptic drugs: mechanism of action, pharmacokinetics, interaction and use in childhood. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions.* 2023; 15 (2): 160–70 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2023.149>.
 15. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. 2-е изд. М.: Бином; 2019: 896 с. Karlov V.A. Epilepsy in children and adult women and men. A guide for doctors. 2nd ed. Moscow: Binom; 2019: 896 pp. (in Russ.).
 16. Фомина М.Ю., Мелашенко Т.В. Эпилептические энцефалопатии и энцефалопатии развития младенческого возраста. Клинические наблюдения. Опыт Перинатального центра Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. *Педиатр.* 2025; 16 (2): 105–19. <https://doi.org/10.56871/PED.2025.40.67.010>. Fomina M.Yu., Melashenko T.V. Epileptic encephalopathies and developmental encephalopathies of infancy. Clinical observations. The experience of the Perinatal Center of St. Petersburg State Pediatric Medical University. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2025; 16 (2): 105–19 (in Russ.). <https://doi.org/10.56871/PED.2025.40.67.010>.
 17. Farooq M.U., Bhatt A., Majid A., et al. Levetiracetam for managing neurologic and psychiatric disorders. *Am J Health Syst Pharm.* 2009; 66 (6): 541–61. <https://doi.org/10.2146/ajhp070607>.
 18. Карлов В.А., Кожокару А.Б., Власов П.Н. и др. Монотерапия леветирацетамом при впервые выявленной эпилепсии у взрослых с учетом индекса эпилептиформной активности. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2020; 12 (2): 93–104. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2020.024>. Karlov V.A., Kozhokaru A.B., Vlasov P.N., et al. Efficacy assessment of levetiracetam monotherapy in newly-diagnosed epilepsy in adults using epileptiform activity index. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions.* 2020; 12 (2): 93–104 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2020.024>.
 19. Cortes-Altamirano J.L., Olmos-Hernández A., Bonilla-Jaime H., et al. Levetiracetam as an antiepileptic, neuroprotective, and hyperalgesic drug. *Neurol India.* 2016; 64 (6): 1266–75. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.193801>.
 20. Pellock J.M., Glauser T.A., Bebin E.M., et al. Pharmacokinetic study of levetiracetam in children. *Epilepsia.* 2001; 42 (12): 1574–9. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.41300.x>.
 21. Baxter K. Stockley's drug interactions: a source book of interactions, their mechanisms, clinical importance and management. 9th ed. Pharmaceutical Press; 2010: 1792 pp.
 22. Mbizvo G.K., Dixon P., Hutton J.L., Marson A.G. The adverse effects profile of levetiracetam in epilepsy: a more detailed look. *Int J Neurosci.* 2014; 124 (9): 627–34. <https://doi.org/10.3109/00207454.2013.866951>.
 23. Wyllie E. (Ed.) Wyllie's treatment of epilepsy: principles and practice. 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2021: 1096 pp.
 24. Howard P., Remi J., Remi C., et al. Levetiracetam. *J Pain Symptom Manage.* 2018; 56 (4): 645–9. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2018.07.012>.
 25. Hansen C.C., Ljung H., Brodtkorb E., Reimers A. Mechanisms underlying aggressive behavior induced by antiepileptic drugs: focus on topiramate, levetiracetam, and perampanel. *Behav Neurol.* 2018; 2018: 2064027. <https://doi.org/10.1155/2018/2064027>.
 26. Mula M., Sander J.W. Suicidal ideation in epilepsy and levetiracetam therapy. *Epilepsy Behav.* 2007; 11 (1): 130–2. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2007.04.008>.
 27. Esang M., Santos M.G., Ahmed S. Levetiracetam and suicidality: a case report and literature review. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2020; 22 (4): 19nr02502. <https://doi.org/10.4088/PCC.19nr02502>.
 28. Tao K., Chen H., Chen Y., et al. Levetiracetam induces severe psychiatric symptoms in people with epilepsy. *Seizure.* 2024; 116: 147–50. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2022.12.002>.
 29. Erdogan S., Bosnak M. Hallucination: a rare complication of levetiracetam therapy. *North Clin Istanbul.* 2017; 4 (3): 267–9. <https://doi.org/10.14744/nci.2017.44366>.
 30. Shakya D.R., Dutta A., Gautam R. Hallucination in a seizure patient using levetiracetam: a case report. *Case Report Med.* 2012; 2012: 706243. <https://doi.org/10.1155/2012/706243>.
 31. Tahir H., Ayyaz F., Ekwegh U. Visual and auditory hallucinations: an uncommon side effect of levetiracetam in an elderly patient. *Cureus.* 2022; 14 (10): e30668. <https://doi.org/10.7759/cureus.30668>.
 32. Camacho A., Espín J.C., Nuñez N., Simón R. Levetiracetam-induced reversible autistic regression. *Pediatr Neurol.* 2012; 47 (1): 65–7. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2012.04.002>.
 33. Zhou D.J., Pavuluri S., Snehal I., et al. Movement disorders associated with antiseizure medications: a systematic review. *Epilepsy Behav.* 2022; 131 (Pt A): 108693. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2022.108693>.
 34. Yim S.H., Choi Y.H., Heo K., Cho K.H. A case of dyskinesia after levetiracetam administration. *BMC Neurol.* 2019; 19 (1): 292. <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1519-8>.
 35. Le V., Surineni K., Elias G. A case of partially reversible oral-buccal-lingual dyskinesia after prolonged levetiracetam exposure. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2024; 32 (4): S106. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2024.01.190>.
 36. Lee J.S., Woo H.G., Hwang K.J. Tongue tremor after levetiracetam administration. *J Clin Neurol.* 2021; 17 (4): 588–9. <https://doi.org/10.3988/jcn.2021.17.4.588>.
 37. Surineni K., Le V., Jones D. A case of oral-buccal-lingual dyskinesia and neuropsychiatric symptoms after prolonged levetiracetam exposure. *Cureus.* 2024; 16 (6): e62692. <https://doi.org/10.7759/cureus.62692>.
 38. Badarny S., Badarny Y., Mihilia F. Republished: Unusual side effects of levetiracetam. *Drug Ther Bull.* 2023; 61 (2): 30–1. <https://doi.org/10.1136/dtb.2022.242496rep>.
 39. Falhammar H., Lindh J.D., Calissendorff J., et al. Differences in associations of antiepileptic drugs and hospitalization due to hyponatremia: a population-based case-control study. *Seizure.* 2018; 59: 28–33. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.04.025>.
 40. Nasrallah K., Silver B. Hyponatremia associated with repeated use of levetiracetam. *Epilepsia.* 2005; 46 (6): 972–3. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.64004.x>.

41. Rosca E.C., Simu M. Levetiracetam-induced hyponatremia. *Acta Neurol Belg.* 2018; 118 (1): 123–4. <https://doi.org/10.1007/s13760-017-0825-4>.
42. Belcastro V., Costa C., Striano P. Levetiracetam-associated hyponatremia. *Seizure.* 2008; 17 (4): 389–90. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2007.10.007>.
43. Nägele H., Rosenkranz M., Nägele M.P. Hyponatremia-induced epileptic seizure provoked by levetiracetam and pain medication intake in a patient with central diabetes insipidus. *Case Rep Neurol.* 2024; 16 (1): 204–7. <https://doi.org/10.1159/000540320>.
44. Gattu A.K., Murthy J.M.K. Recurrent hyponatremia: levetiracetam – an uncommon cause. *Ann Indian Acad Neurol.* 2023; 26 (3): 302–4. https://doi.org/10.4103/aian.aian_996_22.
45. Coughlin P., Patel G., Vadaketh J., Pandit R. A rare case of levetiracetam-induced refractory hypokalemia. *Cureus.* 2022; 14 (4): e23817. <https://doi.org/10.7759/cureus.23817>.
46. Aksoy D., Cevik B., Kurt S., et al. Hypokalemia and hypomagnesaemia related to levetiracetam use. *J Clin Neurosci.* 2014; 21 (11): 1989–90. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2014.03.013>.
47. Vallianou N.G., Geladari E., Chroni P., Kokkinakis E. Levetiracetam-associated hypokalemia and hypomagnesaemia among two patients treated for seizures. *CNS Neurosci Ther.* 2015; 21 (6): 539. <https://doi.org/10.1111/cns.12398>.
48. Ammad Ud Din M., Ather Hussain S., Bodrog A. delayed recognition of levetiracetam-induced pancytopenia. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2021; 8 (3): 002449. https://doi.org/10.12890/2021_002449.
49. Unkun R., Kizilkilic E.K., Delil S., et al. Levetiracetam-associated pancytopenia. *Acta Neurol Belg.* 2023; 123 (4): 1625–6. <https://doi.org/10.1007/s13760-022-02138-1>.
50. Jain R.S., Srivastava T., Sharma P., Pemawat A. Levetiracetam-mediated drug-induced liver injury – a rare presentation and review of literature. *Ann Indian Acad Neurol.* 2024; 27 (1): 87–90. https://doi.org/10.4103/aian.aian_730_23.
51. Moinuddin I.A. Suspected levetiracetam-induced rhabdomyolysis: a case report and literature review. *Am J Case Rep.* 2020; 21: e926064. <https://doi.org/10.12659/AJCR.926064>.
52. Lyles S., Atalay R.T., Taylor S., et al. Weighing the risk of seizure control: a case of levetiracetam-induced rhabdomyolysis. *Cureus.* 2024; 16 (11): e74111. <https://doi.org/10.7759/cureus.74111>.
53. Kodama K., Imai T., Kuwana T., et al. Two cases of levetiracetam-induced rhabdomyolysis with low levetiracetam blood concentrations. *Cureus.* 2025; 17 (3): e80877. <https://doi.org/10.7759/cureus.80877>.
54. Kazmi J.S., Albarghouthy N., Ramsaywak R. Levetiracetam-induced rhabdomyolysis reversed by discontinuation: a case report. *Cureus.* 2023; 15 (11): e48955. <https://doi.org/10.7759/cureus.48955>.
55. Romero K.N., O'Brien M.C., Agrawal A., Hasan I. Creatine kinase surge: levetiracetam-induced rhabdomyolysis. *Cureus.* 2024; 16 (8): e66715. <https://doi.org/10.7759/cureus.66715>.
56. Qureshi M., Abraham P.A., Al-Faras A., et al. Rhabdomyolysis induced by levetiracetam: a case report in kuwait. *Case Rep Neurol Med.* 2024; 2024: 1234738. <https://doi.org/10.1155/2024/1234738>.
57. Algahtani H., Marghalani S., Satti M., Shirah B. Levetiracetam-induced skin hyperpigmentation: an extremely rare undesirable side effect. *J Epilepsy Res.* 2017; 7 (2): 106–8. <https://doi.org/10.14581/jer.17016>.
58. Rashid M., Rajan A.K., Chhabra M., Kashyap A. Levetiracetam and cutaneous adverse reactions: a systematic review of descriptive studies. *Seizure.* 2020; 75: 101–9. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.01.002>.
59. Lim J.A., Jamil A., Ramli N.A., et al. Severe cutaneous adverse reaction to drug excipient following brand-to-generic switch of levetiracetam. *Am J Health Syst Pharm.* 2024; 81 (3): e69–72. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxad264>.
60. Kahraman Ş., Değermenci Ş., Oktay M.A., et al. Anaphylaxis to levetiracetam in an adolescent: a very rare occurrence. *Turk J Pediatr.* 2021; 63 (3): 506–9. <https://doi.org/10.24953/turkjped.2021.03.019>.
61. Alkhotani A., McLachlan R.S. Levetiracetam induced angioedema in a patient with previous anticonvulsant hypersensitivity reaction to phenytoin and lamotrigine. *Seizure.* 2012; 21 (5): 407–8. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2012.03.007>.
62. Koklu E., Ariguloglu E.A., Koklu S. Levetiracetam-induced anaphylaxis in a neonate. *Pediatr Neurol.* 2014; 50 (2): 192–4. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2013.09.006>.
63. Callenbach P.M.C., Arts W.F.M., ten Houten R., et al. Add-on levetiracetam in children and adolescents with refractory epilepsy: results of an open-label multi-centre study. *Eur J Paediatr Neurol.* 2008; 12 (4): 321–7. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2007.09.004>.
64. Delanty N., Jones J., Tonner F. Adjunctive levetiracetam in children, adolescents, and adults with primary generalized seizures: open-label, noncomparative, multicenter, long-term follow-up study. *Epilepsia.* 2012; 53 (1): 111–9. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03300.x>.
65. Mula M., Trimble M.R., Sander J.W.A.S. Psychiatric adverse events in patients with epilepsy and learning disabilities taking levetiracetam. *Seizure.* 2004; 13 (1): 55–7. [https://doi.org/10.1016/S1059-1311\(03\)00111-0](https://doi.org/10.1016/S1059-1311(03)00111-0).
66. White J.R., Walczak T.S., Leppik I.E., et al. Discontinuation of levetiracetam because of behavioral side effects: a case-control study. *Neurology.* 2003; 61 (9): 1218–21. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000091865.46063.67>.
67. Helmstaedter C., Mihov Y., Toliat M.R., et al. Genetic variation in dopaminergic activity is associated with the risk for psychiatric side effects of levetiracetam. *Epilepsia.* 2013; 54 (1): 36–44. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03603.x>.
68. Campbell C., McCormack M., Patel S., et al. A pharmacogenomic assessment of psychiatric adverse drug reactions to levetiracetam. *Epilepsia.* 2022; 63 (6): 1563–70. <https://doi.org/10.1111/epi.17228>.
69. Doumiati H., Ezzeddine A. Dyskinesia after levetiracetam therapy: a case report. *Res Sq.* Published online May 7, 2024. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-4343478/v1>.
70. Зыков В.П., Каширина Э.А., Наугольных Ю.В. Новые возможности терапии тикозных гиперкинезов с использованием препаратов антиконвульсантного ряда. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2016; 8 (3): 45–51. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2016.8.3.045-051>.
71. Zykov V.P., Kashirina E.A., Naugolnykh Yu.V. Possibilities of tic hyperkinesia therapy using anticonvulsants. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions.* 2016; 8 (3): 45–51 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2016.8.3.045-051>.
72. Vles G.F., Hendriksen J.G., Visschers A., et al. Levetiracetam therapy for treatment of choreoathetosis in dyskinetic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2009; 51 (6): 487–90. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2008.03170.x>.
73. Lu X., Wang X. Hyponatremia induced by antiepileptic drugs in patients with epilepsy. *Expert Opin Drug Saf.* 2017; 16 (1): 77–87. <https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1248399>.
74. Durá-Travé T., Gallinas-Victoriano F., Malumbres-Chacón M., et al. Vitamin D deficiency in children with epilepsy taking valproate and levetiracetam as monotherapy. *Epilepsy Res.* 2018; 139: 80–4. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2017.11.013>.
75. Maher Zidan A., Abd El Azim Abd El Aziz S., Ahmed El-Serogy H., Mohammed El-Sawy D. Effects of levetiracetam monotherapy on vitamin D status and serum calcium in children with epilepsy. *Asian J Pediatr Res.* Published online February 6, 2023. <https://doi.org/10.9734/ajpr/2023/v11i1212>.
76. Jiang X., Xiong F., Wu S., et al. Effects of levetiracetam on bone mineral density and bone metabolism in patients with epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav.* 2024; 158: 109925. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2024.109925>.
77. Aksoy D., Güveli B.T., Ak P.D., et al. Effects of oxcarbazepine and levetiracetam on calcium, ionized calcium, and 25-OH vitamin-D3 levels in patients with epilepsy. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2016; 14 (1): 74–8. <https://doi.org/10.9758/cpn.2016.14.1.74>.
78. Atilakos A., Tsirouda M., Dinopoulos A., et al. Vitamin D status in children with epilepsy treated with levetiracetam monotherapy. *Epilepsy Res.* 2018; 148: 116. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2018.09.003>.
79. Saket S., Varasteh N., Halimi Asl A.A., Saneifard H. How antiepileptics may change the serum level of vitamin D, calcium, and phosphorus in children with epilepsy. *Iran J Child Neurol.* 2021; 15 (1): 19–27. <https://doi.org/10.22037/ijcn.v15i1.25952>.
80. Sahaya K., Goyal M.K., Sarwal A., Singh N.N. Levetiracetam-induced thrombocytopenia among inpatients: a retrospective study. *Epilepsia.* 2010; 51 (12): 2492–5. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02788.x>.

80. Ucar H.K., Sarigecili E., Bilen S., Sari S. Short-term and long-term effects of levetiracetam monotherapy on hematological parameters in children with idiopathic epilepsy. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2023; 57 (1): 46–53. <https://doi.org/10.14744/SEMB.2022.98523>.
81. Vidaurre J., Gedela S., Yarosz S. Antiepileptic drugs and liver disease. *Pediatr Neurol.* 2017; 77: 23–36. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.09.013>.
82. Tan T.C.H., de Boer B.W., Mitchell A., et al. Levetiracetam as a possible cause of fulminant liver failure. *Neurology.* 2008; 71 (9): 685–6. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000324604.11657.c6>.
83. Rogalewski A., Zuhorn F., Wilkens L., et al. Severe drug-induced liver injury caused by levetiracetam – a case report and review of the literature. *Epilepsy Behav Rep.* 2021; 16: 100464. <https://doi.org/10.1016/j.ebr.2021.100464>.
84. Kashiura M., Sugiyama K., Hamabe Y. Association between rapid serum sodium correction and rhabdomyolysis in water intoxication: a retrospective cohort study. *J Intensive Care.* 2017; 5: 37. <https://doi.org/10.1186/s40560-017-0233-0>.
85. Rastogi V., Singh D., Kaur B., et al. Rhabdomyolysis: a rare adverse effect of levetiracetam. *Cureus.* 2018; 10 (5): e2705. <https://doi.org/10.7759/cureus.2705>.
86. Jones R.T., Evans W., Mersfelder TL., Kavanaugh K. Rare red rashes: a case report of levetiracetam-induced cutaneous reaction and review of the literature. *Am J Ther.* 2016; 23 (3): e944–6. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000105>.
87. Kim H.K., Kim D.Y., Bae E.K., Kim D.W. Adverse skin reactions with antiepileptic drugs using Korea adverse event reporting system database, 2008–2017. *J Korean Med Sci.* 2020; 35 (4): e17. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e17>.
88. Мелашенко Т.В., Пальчик А.Б. Фетальный вальпроатный синдром (обзор литературы и описание клинического случая). *Педиатр.* 2023; 14 (2): 117–25. <https://doi.org/10.17816/PED14-2-117-125>.
89. Melashenko T.V., Palchik A.B. Fetal valproate syndrome (review and case report). *Pediatrician (St. Petersburg).* 2023; 14 (2): 117–25. <https://doi.org/10.17816/PED142117-125>.
90. Tural S., Tekcan A., Elbistan M., et al. Genotoxic effects of prenatal exposure to levetiracetam during pregnancy on rat offsprings. *In Vivo.* 2015; 29 (1): 77–81.
91. French J., Edrich P., Cramer J.A. A systematic review of the safety profile of levetiracetam: a new antiepileptic drug. *Epilepsy Res.* 2001; 47 (1-2): 77–90. [https://doi.org/10.1016/s0920-1211\(01\)00296-0](https://doi.org/10.1016/s0920-1211(01)00296-0).
92. He Z., Liu C., Lin L., et al. Real-world safety of levetiracetam: mining and analysis of its adverse drug reactions based on FAERS database. *Seizure.* 2024; 117: 253–60. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2024.03.009>.

Сведения об авторах / About the authors

Мелашенко Татьяна Владимировна, к.м.н. / *Tatiana V. Melashenko*, PhD – ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6693-8710>. eLibrary SPIN-code: 7069-1730.

Тадтаева Зара Григорьевна, д.м.н., проф. / *Zara G. Tadtaeva*, Dr. Sci. Med., Prof. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5809-1457>. eLibrary SPIN-code: 6086-0169.

Галустян Анна Николаевна, к.м.н., доцент / *Anna N. Galustyan*, PhD, Assoc. Prof. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9679-632X>. eLibrary SPIN-code: 3303-7650.

Галанкин Никита Александрович / *Nikita A. Galankin* – ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8422-5487>. WoS ResearcherID: KDP-1487-2024. Scopus Author ID: 59906453700. eLibrary SPIN-code: 3168-5123. E-mail: galankinn1999@gmail.com.

Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., проф. / *Olga A. Gromova*, Dr. Sci. Med., Prof. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>. WoS ResearcherID: J-4946-2017. Scopus Author ID: 7003589812. eLibrary SPIN-code: 6317-9833.

Сардарян Иван Суренович, к.м.н., доцент / *Ivan S. Sardaryan*, PhD, Assoc. Prof. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1528-411X>. Scopus Author ID: 57200672112. eLibrary SPIN-code: 9522-9761.