

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY A INTERAKCE NOVÝCH ANTIEPILEPTIK

Vadimír Komárek

Klinika dětské neurologie, FN Motol, Praha

Racionální farmakoterapie epilepsie je vedena snahou o dosažení maximální možné účinnosti léčiva při současné minimalizaci nežádoucích účinků. V porovnání se staršími antiepileptiky (AE 1. a 2. generace) jsou úskalí nežádoucích účinků a interakcí nových antiepileptik 3. generace méně známá. Přehled nežádoucích účinků nových AE se opírá o metanalýzu 1462 článků publikovaných o gabapentinu, lamotriginu, topiramátu, levetiracetamu, oxkarbazepinu, tiagabinu a zonisamidu. Z hlediska interakcí je zdůrazněno riziko zpomaleného metabolismu lamotriginu v důsledku současného podávání valproátu.

Klíčová slova: nová antiepileptika, nežádoucí účinky, lékové interakce, epilepsie.

SIDE EFFECTS AND INTERACTIONS OF NEW ANTIEPILEPTICS

The aim of rational pharmacotherapy of epilepsy is to maximize effectiveness as well as to minimize side effects. In comparison with old antiepileptic drugs (1st and 2nd generation), the side effects and interactions of new „3rd generation“ antiepileptics are less known. The overview of efficacy and tolerability of new antiepileptic drugs (gabapentin, lamotrigine, topiramate, levetiracetam, oxcarbazepine, tiagabine, zonisamide) is based on a metaanalysis of 1462 publications. In terms of interactions, the slow degradation of lamotrigine due to a combination with valproate is stressed.

Key words: new antiepileptics, side effects, drug interactions, epilepsy.

Pojem „novosti“ v historii je vždy relativní – první lék proti epilepsii (fenobarbital) byl před 100 lety jako nový a drahý preparát doporučován jen pro soukromé kliniky (ve veřejných ústavech měl být dále užíván neúčinný brom), dnes barbituráty patří mezi nejlevnější antiepileptika **první generace**. Druhým antiepileptikem nejstarší generace byl ve třicátých letech minulého století fenytoin. V padesátých a šedesátých letech se objevují antiepileptika **druhé generace** (sukcinimidy, benzodiazepiny a zejména dnes nejčastěji doporučovaný karbamazepin a valproát). Léky první a druhé generace bývají označovány jako **klasická** nebo tzv. **starší**, zatímco léky uvedené na trh v poslední dekádě dvacátého století (abecedně: felbamát, gabapentin, lamotrigin, levetiracetam, pregabalin, tiagabin, topiramát, oxkarbazepin, vigabatrin a zonisamid) jsou považovány za antiepileptika **třetí generace** a hovoří se o nich jako o **nových** či přesněji **novějších** antiepileptících.

Z nich je v současné době nejčastěji jako lék první volby předepisován lamotrigin, stoupá spotřeba topiramátu i levetiracetamu, gabapentin je více používán v léčbě bolestivých stavů, k většímu rozšíření zatím nedošlo u tiagabinu, oxkarbazepinu a pregabalinu. Pro závažné nežádoucí účinky byl z preskripce prakticky vyřazen felbamát (v ČR pouze pro léčbu Lennox-Gastautova syndromu) a pro výskyt poruch perimetru došlo k omezení preskripce vigabatrinu.

U antiepileptik jako u ostatních léčiv lze jejich účinky rozdělit následovně na:

- **hlavní** – primární tj. pro léčbu žádoucí působení léku

- **vedlejší** – sekundární resp. **nežádoucí** (i když některé vedlejší účinky mohou být pacientem vnímány pozitivně – např. zlepšení či snížení chuti k jídlu)
- **toxické** – vzácné, jednoznačně škodlivé vlivy na organismus.

Úspěšnost léku proti epilepsii závisí jednak na schopnosti jeho hlavního účinku zcela eliminovat nebo alespoň potlačit záchvaty, bezpečnosti (nepřítomnost toxických účinků) a snášenlivosti z hlediska **nežádoucích účinků (NÚ)**.

Účinnost léku i jeho nežádoucí účinky ovlivňuje celá řada faktorů jako např.:

- výška dávky (poměr léčebné a toxické dávky, tzv. terapeutický index)
- léková forma a způsob aplikace (perorální, nazální, rektální, i. v., i. m., s. c.)
- věk, pohlaví, hmotnost (poměr tuk/sval), čas podání (den – noc, po jídle aj.)
- farmakogenetika (např. polymorfismus cytochromu P450)
- farmakokinetika a farmakodynamika
- aktuální stav organismu – jaterní, ledvinné aj. poruchy
- psychogenní vlivy (placebo resp. „antiplacebo“ efekty)

Zatímco u starších antiepileptik už známe většinu nežádoucích účinků, je otázkou do jaké míry známe nová antiepileptika, jak dokážeme předvídat potenciální nežádoucí účinky a interakce v kombinacích. V tomto směru je zaměřen i tento příspěvek.

Co se týče nových antiepileptik tak nejlepším přehledem bývají metanalýzy, z nichž lze doporučit relativně recentní publikaci Americké neurologické akademie (2000).

Práce vychází z 1462 odborných článků, z toho bylo publikováno 240 o gabapentinu, 433 o lamotriginu, 244 o topiramátu, 17 o levetiracetamu, 212 o oxkarbazepinu, 177 o tiagabinu, 146 o zonisamidu. Tabulka 1 uvádí hlavní nežádoucí účinky nových antiepileptik

Od doby vydání výše citované metanalýzy, se objevily publikace i o vážnějších nežádoucích účincích levetiracetamu, v tabulce není uveden felbamát (vyřazený z preskripce v USA pro závažné poruchy krvevotby) a vigabatrin nedoporučovaný pro již zmíněné poruchy perimetru. Oba léky však zůstaly dostupné v ČR, nicméně jen za přísného dodržení pravidel preskripce. U vigabatrinu (lék první volby při léčbě Westova syndromu) jsou nutné pravidelné kontroly perimetru, u felbamátu (lék vhodný pouze pro léčbu Lennox-Gastautova

Tabulka 1. Hlavní nežádoucí účinky nových antiepileptik

	Závažné NÚ	Méně závažné NÚ
Gabapentin	Vzácné	Behaviorální (u dětí)
Lamotrigin	Rash, SJS, DIK	Dyskinezy, insomnie
Levetiracetam	Vzácné	Behaviorální
Oxkarbazepin	Rash, hyponatremie	Žádné
Tiagabin	Stupor, sw stupor	Slabost
Topiramát	Nefrolitiasis, glaukom hyperhidrosis	Poruchy řeči, pokles váhy, iritabilita

Tabulka 2. Přehled vzájemného vlivu AE

PHT	☒ VPA, ☒ LTG, ☒ TPM
CBZ	☒ VPA, ☒ LTG, ☒ TPM
VPA	☒ CBZ, ☒ LTG
LTG	☒ CBZ, ☒ VPA
TPM	–
GBP	–
LVT	–

syndromu) je nutné pečlivé vyšetřování krevního obrazu a jaterních testů.

U lamotriginu se nejčastěji vyskytují kožní komplikace (rash) a to obvykle v závislosti na výši iniciační dávky a rychlosti jejího zvyšování. Recentně Codrea (2005) analyzoval 688 pacientů léčených lamotriginem, z nichž 52 mělo hypersenzitivní kožní reakci. U 19 byl lamotrigin znovu nasazen v malé dávce 5 mg a velmi pomalu zvyšován. Znovunasazení lamotriginu bylo úspěšné u 84 %.

Dalším významným faktorem, který je třeba mít na paměti při sledování nežádoucích účinků je **vzájemné ovlivnění hladin jednotlivých antiepileptik**. Obecně lze antiepileptika rozdělit na významné induktory metabolického „odbourávání“ (a tím snížení hladiny) ostatních léčiv (především barbituráty, phenytoin a karbamazepin) a naopak inhibitory hladiny ostatních AE zvyšující a to je především valproát zvyšující zejména hladinu lamotriginu.

Velmi stručný přehled vzájemného vlivu AE udává tabulka 2.

Je třeba upozornit na zatím poměrně málo známou informaci o vlivu lamotriginu na hladiny dvou nejčastěji podávaných AE první volby t. j. karbamazepinu a valproátu.

Warner a spolupracovníci (1992) pozorovali po přidání lamotriginu v denní dávce 100 až 200 mg ke karbamazepinu, že u 9 pacientů došlo k vzestupu hladiny 10,11 epoxy CBZ o 45 procent a ve 4 případech se objevily klinické NÚ – dipopie a pocit závratí.

Je třeba vědět, že právě epoxy metabolismu karbamazepinu je zodpovědný za závažné kožní a kognitivní nežádoucí účinky CBZ a upozornit na riziko chybné interpretace těchto NÚ jako komplikace způsobené lamotriginem.

Je obecně známo, že je třeba k valproátu přidávat lamotrigin velmi obezřetně v nízkých dávkách a velmi pomalu („start low, go slow“). Vzhledem k tomu, že v současnosti lze podávat lamotrigin jako lék první volby, je dobře vědět, že přidání valproátu k monoterapii

lamotriginem významně snižuje clearance lamotriginu. Studie Kanner (2000) ukázala, že stupeň inhibice vylučování lamotriginu není závislý na dávce přidaného valproátu. Z toho vyplývá, že i malá dávka valproátu může vést jak ke zvýšení hladiny LTG tak i k rozvoji závažných nežádoucích účinků.

Burneo (2003) referoval tři pacienty léčené lamotriginem, u kterých byl pro rozvoj elektro-klinického nonkonvulzivního statusu intravenózně aplikován valproát. Ve všech případech došlo sice k zlepšení EEG a ústupu absencí, ale následně k vzestupu hladiny lamotriginu i amoniaku s klinickým korelátem letargie až stuporu.

V souhrnu lze hodnotit nová antiepileptika pozitivně z hlediska relativně méně častých nežádoucích účinků na kognitivní funkce a až na výjimky nižší ovlivnění hladin ostatních antiepileptik v kombinaci. Nicméně v porovnání se zkušenostmi, které máme z klasickými antiepileptiky, je třeba obezřetně hodnotit rizika nových antiepileptik a pečlivě sledovat jak jejich účinnost tak i zdánlivě skryté nežádoucí účinky.

Podpořeno VZ MZO 00064203-6504.

Literatura

1. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs, AAN, Neurology, 2004.
2. Burneo. Neurotoxicity following addition of intravenous valproate to lamotrigine therapy, Neurology 2003.
3. P-Codrea, S. Lamotrigine-induced rash-worth a rechallenge, Acta Neurol Scand 2005.
4. Kanner. Adding valproate to lamotrigine: A study of their pharmacokinetic interaction, Neurology 2000.
5. Warner. Lamotrigine induced carbamazepine toxicity, Epilepsy res. 1992.