

NOVÁ ANTIEPILEPTIKA V KLINICKÉ PRAXI

MUDr. Robert Kuba, Ph.D.

1. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny, Brno

Za posledních 15 let bylo v epileptologii do klinické praxe zavedeno mnoho „nových antiepileptik“. Některé z těchto léků se používají pouze ve velmi omezených indikacích, zejména z důvodů nežádoucích účinků (felbamát a vigabatrin). V současné době je v České republice registrováno 6 „nových antiepileptik“, která v epileptologii nalezla širšího využití. Jedná se o lamotrigin, gabapentin, topiramát, tiagabin, levetiracetam a pregabalin. Některé z těchto nových antiepileptik jsou již registrována v České republice i pro další „neepileptologické“ a dokonce „neneurologické“ indikace, jako například lamotrigin v léčbě bipolární poruchy, topiramát v prevenci migrény, gabapentin a pregabalin v léčbě neuropatické bolesti. Článek podává přehled o indikacích zmíněných antiepileptik v epileptologii.

Klíčová slova: epilepsie, nová antiepileptika, terapie.

Neurol. pro praxi, 2006; 1: 36–42

Úvod

Epilepsie je onemocnění s relativně vysokou incidencí. V posledních letech byla publikována celá řada prací, které prokazují, že 20–40 % pacientů zůstává rezistentní na terapii antiepileptiky (15). Mezi pacienty, kteří jsou dlouhodobě plně kompenzováni a pacienty, kteří se stávají kandidáty chirurgické léčby epilepsie, je poměrně velký prostor pro nové terapeutické pokusy antiepileptiky v monoterapii i kombinované terapii. Tyto pokusy jsou vedeny snahou nabídnout pacientům pokud možno co nej-přijatelnější kompenzaci epileptických záchvatů při žádných nebo co nejméně zatěžujících nežádoucích účincích.

Na druhé straně si musíme uvědomit, že chronickým podáváním antiepileptik epilepsii neléčíme, ale „pouze“ potlačujeme nebo zabraňujeme rozvoji epileptického záchvatu. Stejně tak si musíme uvědomit, že problémem pacienta s epilepsií nejsou jen vlastní epileptické záchvaty, které u většiny z nich ve skutečnosti tvoří jen zlomek jejich běžného života. Dalšími, neméně významnými, problémy pacientů s epilepsií, které významně ovlivňují běžný život pacienta mezi jednotlivými záchvaty jsou například: psychiatrická komorbidita, problémy s kognitivními funkcemi, reprodukční schopnosti, sexuální funkce, kosmetické problémy a další. Všechny tyto okruhy problémů mají zcela nepochybný vliv na kvalitu života pacientů s epilepsií. A pro všechny tyto okruhy problémů je společné to, že na jejich vzniku a potenciaci se spolupodílí jak vlastní nemoc, tak i prostředky, které používáme k její terapii. A těmito prostředky jsou právě antiepileptika. Existují představy o tom, jaká kritéria by mělo splňovat takzvané „ideální antiepileptikum“. V těchto definicích se dovídáme o ideálních farmakodynamických a farmakodynamických vlastnostech takového „ideálního“ léku, výborné účinnosti na co největší spektrum typů epileptických záchvatů a pokud možno „nulovém“ potenciálu působit nežádoucí účinky. Klinická praxe je ale v současnosti jiná. „Ideální antiepileptikum“

neexistuje. Neexistuje antiepileptikum s efektem na všechny typy záchvatů, neexistuje antiepileptikum, které by nemělo žádné nežádoucí účinky.

„Klasická antiepileptika“ vyvinutá a do klinické praxe zavedená do konce 80. let 20. století jsou léky, které jsou používány již po desetiletí a neurologové je již důvěrně znají. Ve větším rozsahu se do současnosti používají karbamazepin (CBZ), fenytoin (PHT), valproáty (VPA) a fenobarbital (PB) – nejčastěji používané antiepileptikum v rozvojových zemích. Všechna jmenovaná antiepileptika jsou bez jakýchkoliv pochyb antiepileptika účinná. Nicméně všechna jmenovaná antiepileptika mají u řady pacientů nepříjemné nežádoucí účinky. Nehovořím zde pouze o „sedativních“ neurotrofních nežádoucích účincích (vyjádřené zejména u PB), ale zejména o nežádoucích účincích dlouhodobých (organová toxicita, kosmetické nežádoucí účinky, dlouhodobé negativní „psychotropní“ účinky, negativní efekt na reprodukční funkce a podobně).

Během posledních 15 let byla vyvinuta a do klinické praxe zavedena řada antiepileptik, která nejednotně nazýváme: nová antiepileptika, „novější“ antiepileptika, antiepileptika III. generace a podobně. Některá z nich mají po zavedení do klinické praxe již jen limitované indikace z důvodů závažných nežádoucích účinků. Tato skutečnost se týká felbamátu a vigabatrinu. Další z nových antiepileptik, byť používaná, nejsou v České republice registrována (oxcarbazepin, zonisamid).

Nicméně v současnosti je v České republice registrováno a používáno hned šest „nových“ antiepileptik, do klinické praxe zavedených po roce 1989. Jedná se o lamotrigin, gabapentin, topiramát, tiagabin, levetiracetam a pregabalin. Téměř všechna vyjmenovaná antiepileptika rozšířila svá indikační kritéria i mimo oblast epileptologie a dokonce některá z nich i mimo oblast neurologie. Tento souhrnný článek se zabývá pouze „epileptologickou“ indikací a problematikou zmíněných antiepileptik. Mimo faktickou část, opírající se o publikované studie a kli-

nické práce, přidávám ke každému z nových antiepileptik i krátký komentář a výčet současných indikací v epileptologii.

Lamotrigin

Lamotrigin (LTG) je antiepileptikum, které je používáno u pacientů s epilepsií od začátku 90. let minulého století. V České republice byl registrován v roce 1992 pro léčbu parciálních záchvatů s nebo bez sekundární generalizace. Za více než 10 let klinického používání LTG u pacientů s epilepsií se značně rozšířilo jeho indikační spektrum a LTG tak v současnosti patří do skupiny širokospektrých antiepileptik s efektem na řadu typů epileptických záchvatů. Základními mechanismy účinku LTG jsou: blokáda napěťově řízených sodíkových kanálů, ovlivnění několika typů kalciových kanálů a posílení GABAergní inhibice.

LTG je širokospektré, účinné a velmi dobře tolerované antiepileptikum. Je používáno u celé řady typů epileptických záchvatů a epileptických syndromů s minimální potencí agravovat epileptické záchvaty. Jedinou výjimkou jsou pacienti s SMEI (severe myoclonic epilepsy in infancy) (12), u kterých LTG záchvaty zhoršuje a existují kazuistiky, kdy LTG zhoršil nebo dokonce vyvolal status epilepticus u pacientů s juvenilní myoklonickou epilepsií (JME) (5). Dle našich vlastních klinických zkušeností je použití LTG u pacientů s JME bezpečné, je však třeba na tuto možnost pomyšlet. Nežádoucí neurotrofní účinky jako nevolnost, útlum a diplopie se vyskytují velmi zřídka zejména při vyšších dávkách a rychlé titraci a mírnou úpravou terapie jim lze většinou předejít. „Rash“ je nežádoucí účinek, který se vyskytuje zejména při přídatné terapii LTG k VPA, kdy je nutno významně zpomalit titraci. V dalších kombinacích a monoterapii LTG se vyskytuje při dodržení titračních schémat velmi vzácně. Je nutno myslet na „trojí typ“ dávkování LTG při monoterapii, kombinaci s VPA a kombinaci s enzymatickým induktorem. Estrogenová složka kombinované orální kontracepce

sníží se sérové hladiny LTG. Na tuto interakci je nutno pomyslet vždy při zahajování nebo ukončování podávání perorálních kontraceptiv a v případě klinické změny (zhoršení záchvatů, nežádoucí účinky) změnit dávkování LTG. V průběhu gravidity dochází ke zvýšení „clearance“ LTG, což vede k více než 50 % snížení hladiny LTG v séru. K normalizaci dochází v časném poporodním období. I v těchto případech je nutno reagovat změnou dávkování LTG v případě zhoršení záchvatů v průběhu gravidity nebo rozvoji neurotropních nežádoucích účinků v časném poporodním období. V případě perorální kontracepce a gravidity je významným pomocníkem stanovení sérových hladin LTG.

V posledních letech se klinické studie a klinická sledování týkající se LTG soustředila i na další atributy života pacientů s epilepsií. Byl potvrzen příznivý efekt LTG na kognitivní funkce, antidepresivní účinky a stabilizace nálady. LTG minimálně zvyšuje hmotnost, „body-mass“ index (BMI) a je asociován s nízkou incidencí „syndromu polycystických ovárií“ (hyperandrogenismus, chronická anovulace) u žen. Řada publikací se zabývá vlivem terapie LTG na funkce a problémy specifické pro ženy, jako jsou adolescence, gravidita, menopauza a podobně. Od roku 1992 existuje mezinárodní registr gravidit

při terapii LTG (The International Lamotrigine Pregnancy Registry), který hodnotí prospektivně gravidity při monoterapii nebo kombinované terapii LTG. Při posledním publikovaném hodnocení registr referoval výsledky 414 gravidit na monoterapii LTG z hlediska incidence „Velkých vrozených vývojových vad“ (VTV) (6). Ačkoliv prezentovaná data jsou pro LTG příznivá, je nutno vyčkat prvních výsledků „komparativního“ těhotenského registru, který bude schopen srovnat incidenci VTV mezi jednotlivými antiepileptiky navzájem a tímto registrem bude bezpochyby EURAP (An International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy).

V současné době je LTG v České republice registrován pro použití v epileptologii v následujících indikacích: monoterapie a přídavná terapie u parciálních epilepsií s nebo bez sekundární generalizace u dospělých a dětí starších 2 let (u dětí mladších 12 let možná monoterapie po přechodné úspěšné kombinované terapii), monoterapie a kombinovaná terapie generalizovaných tonicko-klonických záchvatů a záchvatů při Lennox-Gastautově syndromu dospělých a dětí starších 2 let (u dětí mladších 12 let možná monoterapie po přechodné úspěšné kombinované terapii) a monoterapie u záchvatů typu absencí.

Gabapentin

Gabapentin (GBP) je chemicky látka strukturou velmi podobná GABA, nicméně výzkumy prokázaly, že GABA receptory přímo nijak neovlivňuje. Antiepileptický účinek GBP je tak do současnosti nejasný. Animální výzkumy předpokládají možnost antiepileptického působení ovlivněním některých typů kalciových kanálů, mírným zvýšením aktivity glutamát – dekarboxylázy a ovlivněním metabolismu aminokyselin (leucin, isoleucin). GBP je pro použití v epileptologii registrován v České republice od roku 1997.

GBP prokázal v minulosti účinnost v přídavné terapii i monoterapii u pacientů s farmakorezistentní i nově diagnostikovanou parciální epilepsií. Dávky GBP používané v prvních kontrolovaných studiích byly nižší, než dávky, které jsou používány v současné klinické praxi. Existují i studie, které prokazují efekt GBP v dávkách 4 800 a 6 000 mg denně v monoterapii i kombinované terapii (3). V citovaných studiích byla snášlivost ve vysokých dávkách hodnocena jako přijatelná, nicméně z klinické praxe víme, že vysoké dávky GBP jsou asociovány s vyšší incidencí nežádoucích neurotropních účinků. Nejčastější nežádoucí účinky identifikované v kontrolovaných studiích jsou totožné s těmi, se kterými se můžeme

Tabulka 1. Efekt jednotlivých nových antiepileptik na jednotlivé typy epileptických záchvatů

	parciální/sekundárně generalizované	generalizované tonicko-klinické	absence	myoklonické	atonické/tonické
LTG	+	+	+	+/-	+
GBP	+	+/-	!	!	?
TPM	+	+	?	+	+
TGB	+	?	!	!	?
LEV	+	+	+	+	?
PGR	+	?	?	?	?

+ prokázaná účinnost; ! zhoršení typu záchvatu; ? neznámé

Tabulka 2. Indikace jednotlivých nových antiepileptik dle SPC

	dospělí		děti		další indikace v epileptologii
	monoterapie	přídavná terapie	monoterapie	přídavná terapie	
LTG	+	+	+ (> 2 roky)	+ (> 2 roky)	GTCS, LGS, absence
GBP	+	+	+ (>12 let)	+ (> 3 roky)	GTCS, LGS
TPM	+	+	+ (> 2 roky)	+ (> 2 roky)	-
TGB	-	+	-	+ (>12 let)	-
LEV	-	+	-	+ (>4 roky)	-
PGR	-	+	-	-	-

(LGS – Lennox-Gastautův syndrom; GTCS – generalizované tonicko-klinické záchvaty)

setkat v klinické praxi. Jedná se o neurotropní nežádoucí účinky jako zvýšená únavnost, slabost, závrať. Incidence nežádoucích účinků se zvyšuje s celkovou denní dávkou. Mezi další nežádoucí účinky, na které je nutno v klinické praxi myslet jsou: nárůst hmotnosti a rozvoj myoklonu. Souhrnně lze ale říci, že nežádoucí účinky při terapii GBP jsou mírné a dobře tolerované u většiny pacientů.

GBP lze v klinické praxi využít v kombinované terapii i monoterapii u pacientů s parciální epilepsií v dávkách 900–3600 mg denně. V tomto dávkovacím rozmezí je většinou GBP dobře tolerován. Z důvodů prakticky nulového interakčního potenciálu je vhodné použití GBP u polymorbidních pacientů nebo u seniorů. Výhodou je možnost rychlého nastavení terapeutické dávky za 3–5 dní. Zejména u starších pacientů je nutno pomýšlet na rozvoj myoklonu po zahájení terapie GBP.

V současné době je GBP v České republice registrován v epileptologii v indikaci: monoterapie parciálních záchvatů s nebo bez sekundární generalizace u dospělých a dětí starších 12 let a přídavná terapie parciálních záchvatů s nebo bez sekundární generalizace u dospělých a dětí od 3 let věku.

Topiramát

Topiramát (TPM) je v současné době široce používané antiepileptikum u pacientů s parciální i generalizovanou epilepsií. V České republice byl registrován v roce 1996. Od této doby se značně rozšířilo indikační spektrum TPM v epileptologii. TPM je širokospektré antiepileptikum s mnoha prokázanými mechanismy účinku, jako jsou: blokáda napěťové

řízených sodíkových kanálů, blokáda L-typu kalciových kanálů, blokáda kainát/AMPA typu glutamátových receptorů, potenciace gabaerní transmise ovlivněním GABA_A receptoru a mírná inhibice karboanhydrázy. Právě vícečetné antiepileptické mechanismy účinku jsou příčinou širokého spektra účinnosti TPM na řadu typů epileptických záchvatů.

Kontrolované studie v 90. letech minulého století prokázaly účinnost TPM u pacientů s parciální epilepsií a pacientů s generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty jak v přídavné terapii tak i v monoterapii. Tyto studie však, ze současného pohledu, používaly velmi vysoké denní dávky TPM (200–1 000 mg). Tato skutečnost spolu s fixní titrací v rámci protokolů studií byla příčinou poměrně velmi vysoké incidence nežádoucích účinků a nutnosti vysazení TPM právě pro nežádoucí účinky. Dalším důležitým faktorem, který má nepochybný vliv na incidenci nežádoucích účinků je rychlost titrace. V běžné klinické praxi postupujeme ve zvyšování denních dávek antiepileptik pouze na základě klinického stavu pacienta, nikoliv dle fixního a neměnného titračního schématu daného protokolem studie. Proto je také incidence nežádoucích účinků nižší. V případě TPM tuto skutečnost jednoznačně prokázaly klinické studie zabývající se právě touto problematikou (7). TPM je účinný v léčbě parciální epilepsie při dlouhodobé terapii. Z hlediska efektu dlouhodobé přídavné terapie jsou výsledky většinou konzistentní, prokazují, že více než 50 % pacientů zaznamenalo více než 50 % redukci záchvatů. Počet pacientů bez záchvatů se potom pohybuje od 8 do 16 % (14, 19). Mimo parciální epilepsie a parciální záchvaty s nebo bez sekundární genera-

lizace byl studován a následně i prokázán efekt TPM na celou řadu dalších typů epileptických záchvatů a syndromů. Tímto způsobem byl prokázán efekt TPM na tonické a tonicko-klonické záchvaty v rámci Lennox-Gastautova syndromu, generalizované tonicko-klonické záchvaty u dětí i dospělých v rámci primárně generalizovaných epilepsií a epileptických syndromů a juvenilní myoklonické epilepsie.

I první kontrolované studie, které prokázaly efekt TPM v monoterapii u farmakorezistentních pacientů i nově diagnostikovaných pacientů, používaly velmi vysoké denní dávky TPM (50–1 000 mg). V posledních dvou letech byly publikovány dvě zajímavé studie, které sledovaly efekt TPM v monoterapii u dětských a dospělých pacientů.

První z nich (18) srovnávala účinnost a snášenlivost TPM, karbamazepinu (CBZ) a valproátu (VPA) u nově diagnostikovaných epilepsií pacientů starších 6 let. Každý z pacientů byl na základě výběru lékaře (dle výsledků klinických a paraklinických vyšetření) indikován buď k monoterapii CBZ nebo VPA. Vznikly tak dvě terapeutické skupiny. V každé z těchto skupin byl pacient „dvojitě slepě“ léčen buď klasickým antiepileptikem (CBZ 600 mg denně nebo VPA 1 250 mg denně) nebo TPM v dávce 100 či 200 mg denně. Výsledkem studie bylo, že u pacientů s nově diagnostikovanou epilepsií je denní dávka 100 mg TPM srovnatelně účinná s terapeutickými dávkami CBZ a VPA.

Druhá ze zmíněných recentních studií hodnotící účinnost a snášenlivost TPM v monoterapii sledovala tyto parametry u 692 pacientů (dětí i dospělých), u nichž byla diagnóza epilepsie stanovena v posledních pěti letech (11). Studie byla otevřená s flexibilním dávkováním. Sami autoři ji označili jako „naturalistic study“ (nejlépe do češtiny přeložit jako „přirozená“ studie, zcela blízká běžné klinické praxi – poznámka autora). Tato multicentrická studie prokázala velmi vysokou účinnost nízkých denních dávek TPM u dětských i dospělých pacientů s nově diagnostikovanou epilepsií a u pacientů po selhání první monoterapie (medián použité denní dávky TPM by 125 mg/den u dospělých a 3,3 mg/kg/den u dětí mladších 12 let). Studie prokázala účinnost jak u generalizovaných tak i parciálních epilepsií v situaci zcela shodné nebo velmi se blížící běžné klinické praxi.

TPM je velmi účinné a širokospektré antiepileptikum s prokázaným účinkem u celé řady typů epileptických záchvatů a epileptických syndromů. Přístup k dávkování TPM musí být zcela individuální. V případě pacientů s farmakorezistentní epilepsií parciální nebo generalizovanou je nutno zvyšovat postupně dávku až do nejvyšší, pacientem tolerované, denní dávky (většinou 200–400 mg denně). V případě nově diagnostikovaných epilepsií a „nefarmakorezistentních“ pacientů je často účinná denní dávka mezi 100–175 mg v monoterapii. Incidence

nežádoucích účinků, zejména CNS – vázaných nežádoucích účinků včetně kognitivních, je v klinické praxi výrazně nižší než v publikovaných kontrolovaných studiích s fixním dávkovacím protokolem. Lze jim účinně předejít opatrnou titrací TPM a v některých případech i redukcí ostatních antiepileptik.

V současné době je TPM v České republice registrován v indikaci monoterapie dospělých a dětí starších 2 let s nově diagnostikovanou epilepsií, přídatná terapie a monoterapie dospělých i dětí starších 2 let s parciálními záchvaty s nebo bez sekundární generalizace nebo generalizovanými tonicko-kloickými záchvaty a přídatná léčba dospělých i dětí s Lennox-Gastautovým syndromem.

Tiagabin

Tiagabin (TGB) je v České republice registrován od roku 1999. Jedná se o antiepileptikum s velmi dobře definovaným mechanismem účinku. TGB selektivně zabraňuje tzv. zpětnému vychytávání (z anglického „reuptake“) GABA. Výsledkem je zvýšení koncentrace GABA v synaptické šterbině a tím potenciace jejího inhibičního efektu. TGB je metabolizován z větší části játry, což je důvodem ovlivnění hladin TGB konkomitantní léčbou hepatálními induktory. Z této skutečnosti rezultuje nutnost vyšších dávek TGB při kombinaci s antiepileptiky indukující hepatální metabolismus.

Kontrolované studie prokázaly efekt TGB na redukcí frekvence parciálních záchvatů s nebo bez sekundární generalizace při srovnání s placebem (20, 21). Existují pouze limitované informace o účinnosti TGB v monoterapii a pediatrických pacientů.

Při klinickém používání TGB je nutno mít vždy na paměti fenomén agravace epileptických záchvatů. TGB potenciálně zhoršuje některé typy generalizovaných záchvatů jako jsou například absence a myoklonické záchvaty. Z tohoto důvodu není indikován u idiopatických a symptomatických generalizovaných epileptických syndromů, v rámci kterých se tyto typy záchvatů vyskytují (9). V literatuře je opakovaně diskutován problém vyšší incidence nonkonvulzivního epileptického statu (NES) u pacientů s parciální epilepsií. Velmi recentně byla publikována práce, která se zabývala srovnáním incidence NES u pacientů léčených TGB a léčených jinými antiepileptiky (13). Práce prokázala vyšší incidenci NES u pacientů léčených TGB.

TGB je nové antiepileptikum s úzkým spektrem účinku. Pro možnou agravaci je nevhodný u pacientů s idiopatickými a symptomatickými generalizovanými epileptickými syndromy. Kontrolované studie prokazují relativně vyšší incidenci neurotropních nežádoucích účinků. Jeho použití je asociováno s vyšší incidencí NES u pacientů s parciálními epilepsiemi. TGB je podává ve třech denních dávkách,

při konkomitantní léčbě hepatálními induktory je nutno zvýšit denní dávku TGB (30–60 mg).

TGB je v současné době v České republice registrován pro přídatnou léčbu parciálních epileptických záchvatů s nebo bez sekundární generalizace u dospělých a dětí starších 12 let.

Levetiracetam

Levetiracetam (LEV) je dalším novým antiepileptikem, které je v České republice široce používáno. Registrován je od roku 2001. Mechanismus účinku LEV není do současné doby objasněn, není totožný s dosud známými mechanickými účinky „klasických“ a „nových“ antiepileptik. Jedna ze studií na zvířatech suponovala již dříve možnost specifického vazebného místa pro LEV v centrálním nervovém systému. Z hlediska této problematiky bylo v posledních letech dosaženo určitého pokroku. Bylo zjištěno, že LEV se v CNS váže na jeden ze tří takzvaných vezikulárních proteinů, označený SV2A. Tento synaptický protein má pravděpodobně jistou modulační funkci při exocytóze synaptických vezikulů a tak se uplatňuje při regulaci uvolňování mediátorů do synaptické šterbiny (16).

V 90. letech minulého století prokázaly kontrolované studie účinnosti LEV při léčbě parciálních epilepsií v přídatné terapii. Tyto studie prokazovaly velmi dobrou snášenlivost LEV s nízkou incidencí nežádoucích účinků i přesto, že se jednalo o kontrolované studie s fixním titračním protokolem. Za poslední 3–4 roky se však indikační spektrum a možnosti použití LEV v epileptologii značně rozšířily.

Již od konce 90. let minulého století byla publikována celá řada výsledků otevřených studií a kazuistik týkajících se účinnosti a snášenlivosti LEV v přídatné léčbě u dětských pacientů, zejména s refrakterní parciální epilepsií. Některé z nich studovaly velmi malý počet pacientů, nicméně některé studie referovaly zajímavé výsledky, i když často nebyly čistě zaměřeny pouze na dětské pacienty s parciální epilepsií. V těchto pracích se spolu s parciálními epilepsiemi vyskytují data o účinnosti a snášenlivosti LEV u dětských generalizovaných epileptických syndromů. Recentní publikované práce na relativně velkých souborech pediatrických pacientů s epilepsií prokázaly jednoznačně velmi dobrý efekt LEV u pediatrické populace s parciální epilepsií (parciální a/nebo sekundárně generalizované epileptické záchvaty) a u některých idiopatických generalizovaných epileptických syndromů. Ve své práci Glauser a kol. (10) hodnotili efekt LEV přídatné léčbě u dětí s farmakorezistentní parciální epilepsií. Jednalo se o dvojité slepou a placebem kontrolovanou, multicentrickou studii, do které bylo randomizováno celkem 216 pacientů. Studie prokázala statisticky signifikantní rozdíl z hlediska jak průměrné procentuální redukci záchvatů, tak i pro-

centa respondérů (pacientů s $\geq 50\%$ redukcí počtu epileptických záchvatů) mezi LEV a placebem. Pouze 5% pacientů léčených LEV ukončilo studii pro nežádoucí účinky. Studie Moranhaje a kol. (17) sledovala efekt LEV při flexibilním dávkování u 156 dětských pacientů s farmakorezistentní epilepsií. Většina pacientů byla léčena pro parciální epilepsii (parciální záchvaty a/nebo sekundárně generalizované epileptické záchvaty), efekt byl sledován i u pacientů s idiopatickými generalizovanými epilepsiemi, juvenilní myoklonickou epilepsií a absencemi. Celkem 26% pacientů bylo po dobu sledování zcela bez záchvatů, 47% pacientů bylo klasifikováno jako respondéři a 29% pacientů bylo ze sledování vyřazeno buď pro neúčinnost, nebo nežádoucí účinky.

Řada klinických studií dokladuje velmi dobrý efekt LEV v monoterapii a to jak v primární monoterapii tak po konverzi na monoterapii z kombinované léčby. Teprve nedávno skončila dvojité slepá, placebem kontrolovaná studie studující a srovnávající efekt LEV a CBZ u pacientů s nově diagnostikovanou epilepsií. Její výsledky nebyly do současnosti oficiálně publikovány v odborné literatuře.

LEV je širokospektré antiepileptikum s velmi dobrým účinkem u pacientů s parciální i generalizovanou epilepsií. Studiemi byla prokázána a klinickou praxí ověřena účinnost LEV na parciální záchvaty s/bez sekundární generalizace, generalizované tonicko-klonické záchvaty a také myoklonické záchvaty, zejména v rámci juvenilní myoklonické epilepsie, jednoho z nejčastějších idiopatických epileptických syndromů. Účinnost byla prokázána jak u dospělých, tak u dětí. Snášenlivost LEV je velmi dobrá; mezi nejčastější nežádoucí účinky patří somnolence a zvýšená únava. Doporučené dávkování v přídatné terapii je 1 000–3 000 mg LEV denně, rozdělené do dvou denních dávek. Hypotetickou otázkou zůstává možnost použití dávek nižších než 1 000 mg denně v monoterapii u pacientů s nově diagnostikovanou epilepsií (poznámka autora).

LEV je v České republice v současné době registrován k přídatné terapii parciálních záchvatů s nebo bez sekundární generalizace u dospělých a dětí starších 4 let.

Pregabalin

Posledním novým antiepileptikem, které se začalo používat v klinické praxi, je pregabalin (PGB). V České republice je registrován od roku 2004. Chemicky se jedná o aminokyselinu, která je strukturálně velmi podobná gama-amino-máselné kyselině (GABA). I přes tuto podobnost je však od GABA zásadně funkčně odlišná. Preklinické studie prokázaly, že PGB není aktivní na GABA receptorech, neovlivňuje koncentraci GABA v mozku a degradaci GABA. Mimo tuto skutečnost se PGB neváže na žádné ze zná-

mých receptorových míst, přes která působí ostatní antiepileptika. Hlavním mechanismem účinku PGB je modulace α_2 - δ podjednotky napěťově – řízených kalciových kanálů. Svoji vazbou snižuje intracelulární influx kalcia do presynaptických zakončení neuronů s následným snížením uvolňování excitačních neurotransmiterů (glutamát, substance P, noradrenalin) do synaptické šterbiny.

Účinnost, bezpečnost a snášenlivost PGB byla prokázána v celé řadě klinických studií. Ve třech dvojitě – slepých studiích s „fixním“ dávkováním (studie 034, 011 a 009) byla účinnosti a snášenlivosti PGB hodnocena celkem u více jak 1 000 pacientů (1, 4, 8). V těchto studiích byl PGB podáván pacientům s parciální epilepsií jako přídatná léčba, ve dvou nebo třech denních dávkách. Denní dávky se pohybovaly od 50 do 600 mg PGB a trvání dvojité – slepé fáze bylo 12 měsíců. Všechny citované studie prokázaly účinnost PGB na redukci průměrné frekvence epileptických záchvatů při srovnání s placebem při dávkách 150, 300 a 600 mg denně. Průměrná procentuální redukce počtu záchvatů u pacientů léčených PGB se pohybovala od 21 do 54 %. Analogicky všechny studie prokázaly statisticky signifikantně vyšší procento respondérů při přídatné terapii PGB (v dávkách 150, 300 a 600 mg denně) ve srovnání s placebem. Jedna ze studií (8) hodnotila všechny tři uvedené denní dávky PGB, tedy 150, 300 a 600 mg. Byl zaznamenán „na dávce“ závislý efekt léčby, což znamená, že čím vyšší dávka byla použita, tím vyšší byla účinnost (procentuální redukce záchvatů a po-

čet respektive procento respondérů). Procento pacientů zcela bez záchvatů po dobu sledování (plně kompenzovaných pacientů) se v citovaných studiích pohybovalo od 6 do 17 %. Procento pacientů, u nichž došlo z důvodu nežádoucích účinků k vysazení PGB pro nežádoucí účinky, bylo v uvedených studiích s fixním dávkováním relativně nízké a pohybovalo se od 10 do 24 % v závislosti na dávce PGB (čím vyšší denní dávka, tím vyšší procento). Nejčastějšími nežádoucími účinky byly zvýšená spavost a závrať.

V současné době probíhá několik dlouhodobých otevřených klinických studií s PGB v přídatné léčbě pacientů s parciální epilepsií. Výsledky nebyly doposud publikovány. Nicméně první data, prezentovaná ve formě abstraktu, prokazovala u téměř 1 500 pacientů velmi dobrou účinnost a snášenlivost PGB (2).

PGB je možno podávat ve 2–3 denních dávkách. Nejsou známy žádné interakce s ostatními antiepileptiky. Prakticky ve všech případech doporučujeme podávání ve dvou denních dávkách. Vždy začínáme dávkou 150 mg denně (po třech dnech dávky 75 mg na večer), která je nejnižší prokázanou účinnou dávkou v kontrolovaných studiích. Od dávky 150 mg denně se řídíme v klinické praxi již výhradně klinickým stavem pacienta, tedy efektem léčby na počet epileptických záchvatů a snášenlivostí. Další zvyšování dávky PGB 75–150 mg denně provádíme většinou v intervalech 2–3 týdnů zcela individuálně. Pokud se nevyskytnou nežádoucí účinky a stupeň kompenzace daného pacienta není optimální, je třeba pokračovat ve zvyšování až do konečné dávky

600 mg denně. Z důvodu nutnosti rychlé kompenzace pacienta je možno použít rychlejší dávkovací schéma a dávky 450–600 mg dosáhnout již za 2–3 týdny. V tomto případě je ale nutno pozorně monitorovat nežádoucí účinky.

Souhrnem lze říci, že PGB je další nadějnou terapeutickou možností pro pacienty s parciální epilepsií. I když naše klinické zkušenosti s tímto antiepileptikem jsou zatím relativně omezené, první zkušenosti ukazují na jeho dobrý efekt u těchto pacientů. V blízké budoucnosti očekáváme první data, která se budou týkat dlouhodobé léčby PGB u pacientů s epilepsií a data o použití PGB v monoterapii.

V současné době je PGB v České republice indikován v epileptologii jako přídatná léčba u dospělých s parciálními záchvaty s nebo bez sekundární generalizace.

Mimo podrobněji popsaných šesti antiepileptik, existuje více než 15 antiepileptik, která se v současné době nacházejí v různých fázích klinického testování (retigabine, lacosamide, talampanel, valprocemid, rufinamid, brivaracetam a další). Některá z nich pravděpodobně budeme moci používat v blízké budoucnosti.

MUDr. Robert Kuba, Ph.D.

1. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny,
Pekařská 53, 656 91 Brno
e-mail: robert.kuba@fnusa.cz

Literatura

1. Arroyo S, Anhut H, Kugler AR, et al. Pregabalin Add-on Treatment: A randomized, double – blind, placebo – controlled, dose – response study in adults with partial seizures.
2. Baulac M, Spiegel K, Lee CM, Barrett JA. Long-term seizure freedom in patients with partial seizures treated with add-on pregabalin: update of an ongoing analysis of four open-label trials. *Epilepsia* 2004; 45(Suppl. 3): S154.
3. Beydoun A, Fakhoury T, Nasreddine W, Abou-Khalil B. Conversion to high dose gabapentin monotherapy in patients with medically refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39: 188–193.
4. Beydoun AA, Uthmann BM, Ramsay RE, et al. Pregabalin add – on trial: double – blind multicenter study in patients with partial epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41(Suppl.7): 253–254.
5. Biraben A, Allain H, Scarabin JM, et al. Exacerbation of juvenile myoclonic epilepsy with lamotrigine. *Neurology* 2000; 55: 1758.
6. Cunningham MC. The International Lamotrigine Pregnancy Registry Update for the Epilepsy Foundation. *Epilepsia* 2004; 45: 1468.
7. Dodson WE, Kamin M, Kraut L, Olson WH, Wu S. Topiramate titration to response: Analysis of individualized therapy study (TRAITS). *Ann Pharmacol* 2003; 37: 615–620.
8. French JA, Kugler AR, Robbins JL, et al. Dose – response trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures. *Neurology* 2003; 60: 1631–1637.
9. Genton P, McMenamin J. Aggravation of seizures by antiepileptic drugs: what to do in clinical practice. *Epilepsia* 1998; 39: 26–29.
10. Glauser TA, Gauer LJ, Chen L and LEV N159 Pediatric Study Group. Multicenter, double – blind, placebo controlled trial of adjunctive levetiracetam therapy in pediatric patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45(Suppl. 7): S186.
11. Guerrini R, Carpay J, Grošelj J, Van Oene J, Schreiner A, Lahaye M, Schwallen S on behalf of the TOP – INT – 51 investigators group. Topiramate monotherapy as broad – spectrum antiepileptic drug in a naturalistic clinical setting. *Seizure* 2005; 14: 371–380.
12. Guerrini R, Dravet C, Genton P, Belmonte A, Kaminska A, Dulac O. Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39: 508–512.
13. Koepp MJ, Edwards M, Collins J, Farrel F, Smith S. Status epilepticus and tiagabine therapy revisited. *Epilepsia* 2005; 46(1625–1632).
14. Kuba R, Novotná I, Brázdil M, Křížová J, Tyrliková I, Rektor I. Topiramát v dlouhodobé terapii farmakorezistentní epilepsie. *Neurol pro praxi* 2004; 5: 231–234.
15. Kwan P, Brodie MJ. Refractory epilepsy: a progressive, intractable but preventable condition? *Seizure* 2002; 11: 77–84.
16. Lynch BA, Lambeng, Nocka R, et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 9861–9866.
17. Mohanraj R, Parker PG, Stephen LJ, Brodie MJ. Levetiracetam in refractory epilepsy: a prospective observational study. *Seizure* 2005; 14: 23–27.
18. Privitera MD, Brodie MJ, Mattson RH, Chadwick DW, Neto W, Wang S, for the EPMN 105 Study group. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double – blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2003; 107: 165–175.
19. Ribacoba MR, Salas PX. Efficacy and tolerability of long-term topiramate in drug resistant epilepsy in adults. *Rev Neurol* 2002; 34: 101–105.
20. Sachdeo RC, Leroy RF, Krauss GL, et al. Tiagabine therapy for complex partial seizures: a dose – frequency study. *Arch Neurol* 1997; 54: 595–601.
21. Uthman BM, Rowan AJ, Ahmann PA, et al. Tiagabine for complex partial seizures: a randomized, add-on, dose-response trial. *Arch Neurol* 1998; 55: 56–62.