

NOVÁ ANTIEPILEPTIKA U DOSPĚLÝCH – NOVÉ INFORMACE

prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc., MUDr. Robert Kuba, Ph.D.

Centrum pro epilepsie, 1. neurologická klinika Masarykovy univerzity, FN u sv. Anny, Brno

Nová antiepileptika (AE), která jsou k dispozici v ČR nebo v SR: felbamát, gabapentin, lamotrigin, levetiracetam, oxcarbazepin (v SR na trhu, v ČR je registrován, ale není dovážen), pregabalin, tiagabin, topiramát, vigabatrin, zonisamid (t.č. v registraci). Nová AE mají většinou méně nežádoucích účinků a interakcí než standardní AE. Liší se svými mechanismy účinku, takže mohou být účinná u pacientů, u kterých jiná AE selhala. Všechna nová AE jsou indikovaná pro přídatnou terapii. Pro monoterapii jsou v Evropě z nových AE schváleny gabapentin, lamotrigin, levetiracetam, oxcarbazepin, topiramát a vigabatrin. Podávání felbamátu a vigabatrinu je omezeno vzhledem k riziku nežádoucích účinků. Nová AE mají potenciál pro nové indikace.

Klíčová slova: antiepileptika, epilepsie, nežádoucí účinky.

Neurol. pro praxi, 2007; 2: 70–74

Seznam zkratk

AMPA (glutamátový receptor) – alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid

AE – antiepileptika

CBZ – carbamazepin

FBM – felbamát

GBP – gabapentin

LTG – lamotrigin

LEV – levetiracetam

NMDA (glutamátový receptor) – N-methyl-D-aspartate

NÚ – nežádoucí účinky

OXC – oxcarbazepin

PHE – fenytoin

PGB – pregabalin

TGB – tiagabin

TPM – topiramát

VPA – valproát, kyselina valproová

VGB – vigabatrin

ZNS – zonisamid

AE potlačují epileptické záchvaty. Vznik záchvatů je komplikovaný proces, na kterém se podílí řada mechanismů na různých úrovních: membránové, celulární, synaptické, i neuronálních sítí. T.č. máme k dispozici dvě desítky AE, která se liší mechanismy účinku (1, 8). Antiepileptický účinek mají i některé léky, které primárně neřadíme mezi AE, např. acetoazolamid nebo kalciové blokátory. Paradoxně ve většině případů je léčba úspěšná bez ohledu na to, který lék jsme podali, pokud respektujeme indikaci podle typu záchvatu resp. syndromu. Prvním nebo druhým podaným AE, v monoterapii nebo kombinaci, dosáhneme vymizení záchvatů u cca 70 % nemocných. Zdá se, že v těchto případech je celkem jedno, na kterém místě epileptogeneze zasáhneme. Terapii zahajujeme obvykle některým ze standardních AE (zpravidla CBZ nebo VPA). Jsou zvláštní situace, kdy zahajujeme monoterapii novým AE – např. LTG u žen,

které předpokládají těhotenství, nebo s ohledem na komorbiditu (např. GBP nebo LEV u nemocných s hepatálním onemocněním). Snižování cen léků činí nová AE dostupnějšími a lze předpokládat nárůst jejich použití jako prvního nebo druhého léku. Tuto tendenci naznačuje nedávná velká studie, která prokázala superioritu LTG proti CBZ (9). Monoterapie je rozhodně lepší než polyterapie, zejména pro nižší riziko nežádoucích účinků. Proto se snažíme vyčerpat možnosti léku dříve, než jej zaměníme za jiné AE anebo kombinujeme. Monoterapií léčbu zahajujeme, a také se k ní vracíme v průběhu léčby, když to účinnost dovolí. Z nových AE v Evropě jsou pro monoterapii schváleny LTG, GBP, TPM, OXC, LEV a VGB pro Westův syndrom. V USA je to méně léků, navíc však také felbamát (4, 5). Současný stav v ČR viz tabulka 1.

U cca 30 % nemocných s monoterapií nevystačíme a musíme zkoušet další léky a jejich kombinace. To je situace, kdy zpravidla sáhneme po nových AE. U obtížně léčitelných epilepsií obvykle léky kombinujeme, abychom zasáhli patologický proces na několika místech (8). Pravděpodobnost úplného potlačení záchvatů po nasazení třetího AE je jenom cca 5 %. Stav, při kterém účinné dávky tří léků (podle některých autorů již dvou) podávaných postupně i v kombinaci, nevedou k potlačení záchvatů, lze označit za farmakorezistenci. Všechny kombinace nemůžeme vyčerpat, protože máme při současné nabídce AE celkem 84 reálných možností dvojkombinací a přes 300 možných trojkombinací (1). Pokud po mnohaleté úspěšné léčbě AE vysadíme, je riziko relapsu kolem 30 %. Znamená to, že potlačením záchvatů jsme nevyléčili patologický proces, který je podkladem záchvatů. Ve většině případů se však záchvaty neobjeví. Ani v těchto případech však nevíme, zda jsme skutečně působili lékem přímo na patologický substrát, anebo nepřímo, prostřednictvím potlačení záchvatů, anebo zda se patologie zhojila jinými mechanismy.

Nová AE jsou převážně designovanými léky, tj. byla vyvinuta proto, aby působila na určitou část zachvatového mechanismu. Před 4 roky jsme je popisovali na stránkách Neurologie pro praxi a porovnávali se starými AE (12). V průběhu minulých několika let nedošlo k žádné průlomové změně, objevil se však nový lék (pregabalin) a celá řada nových studií. Dnes víme o nových AE více a považovali jsme za užitečné o těchto nových poznatcích informovat. V této části se mimo publikované práce opíráme o sdělení přednesená na 8th Eilat conference on new antiepileptic drugs, která se konala v Sitges v Španělsku v září 2006 (11). Rozsah článku nám neumožňuje podat vyčerpávající informace, omezujeme se na to nové, co považujeme za podstatné. Jen okrajově se zmiňujeme o problémových okruzích, které vyžadují zvláštní pozornost, např. problematika těhotenství (7), terapie v stáří (10, 14) atd. Nežádoucím účinkům, interakcím a použití v dětské epileptologii se věnují další články v tomto čísle.

Gabapentin (GBP), lamotrigin (LTG), levetiracetam (LEV), tiagabin (TGB), topiramát (TPM) a vigabatrin (VGB) jsou registrované v ČR a v SR. Oxcarbazepin (OXC) je registrován a na trhu na Slovensku, v ČR je registrován, avšak není na trhu. Zonisamid (ZNS) je v registraci. Všechny jsou používány jako přídatná terapie, některá jsou schválena i pro monoterapii (tabulka 1). U všech byl spolehlivě prokázán antiepileptický efekt ve srovnání s placebem. Chybí však přesvědčivý důkaz o rozdílech v účinnosti. Je velmi málo dobrých studií navzájem srovnávajících účinky nových AE, takže jsme pro vzájemné porovnávání odkázáni na kritická zpracování literatury a na metaanalýzy. Nejnovější metaanalýza byla provedena v USA a týkala se účinnosti, bezpečnosti a torelability sedmi nových AE (GBP, LTG, TPM, TGB, LEV, OXC a ZNS) podle zásad evidence based medicine (tedy v potaz brány pouze publikované kontrolované studie). Analýza konstatovala, že všechny testované léky jsou vhodné jako přídatná terapie parciálních

Tabulka 1. Nová antiepileptika – stav prosinec 2006

Účinná látka	HVLP	Indikace
Vigabatrin	Sabril por tbl flm 100x500 mg	V kombinaci s dalšími antiepileptiky pro léčbu rezistentní parciální epilepsie s i bez sekundární generalizace, kterou nelze uspokojivě zvládnout jinými antiepileptiky, nebo pokud nejsou jiné kombinace antiepileptik tolerovány. Infantilní spazmy (Westův syndrom) v monoterapii.
Tiagabin	Gabitril por tbl flm 50x10 mg, 50x5 mg	Přídavná (add-on) léčba parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní, u nichž nejsou jiné antiepileptika dostatečně účinná. Přípravek je určen pro dospělé a děti starší 12 let.
Pregabalin	Lyrica por cps dur 14x75 mg, 56x75 mg, 14x150 mg, 56x150 mg	Léčba periferní neuropatické bolesti u dospělých. Přídavná léčba epilepsie u dospělých s parciálními záchvaty se sekundární generalizací nebo bez ní. Léčba generalizované úzkostné poruchy u dospělých.
Levetiracetam	Keppra por tbl flm 50x250 mg, 50x500 mg, 100x500 mg, 50x1 g, 100x1 000 mg, 60x750 mg	Jako přídavná terapie při léčbě parciálních záchvatů s nebo bez sekundární generalizace u dospělých a dětí starších 4 let s epilepsií. Přídavná léčba myoklonických záchvatů u juvenilní myoklonické epilepsie u dospělých a adolescentů starších 12 let.
Topiramát	Topamax por tbl flm 28x100 mg, 60x100 mg, 28x15 mg, 60x15 mg, 60x25 mg, 28x25 mg, 60x25 mg, 28x25 mg Topiramát – ratiopharm por tbl flm	Monoterapie epilepsie u dospělých a dětí od 2 let s nově diagnostikovanou epilepsií nebo k převezení na monoterapii pacientů s epilepsií. Doplnková terapie epilepsie dospělých a dětí od 2 let s parciálními epileptickými záchvaty nebo generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty. Doplnková léčba záchvatů při Lennox-Gastautově syndromu dětí a dospělých. Profylaxe migrenózních záchvatů u dospělých.
Gabapentin	Neurontin por cps dur 20x100 mg, 100x100 mg, 50x300 mg, 50x400 mg; Apo – GAB por cps dur Gabalept por cps dur Gabapentin – TEVA por cps dur, Gabator por cps dur	Epilepsie: monoterapie a přídavná léčba jednoduchých i komplexních parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní u dospělých a dětí starších 12 let (včetně léčby pacientů s nově diagnostikovanými záchvaty). Léčba neuropatické bolesti u dospělých.
Lamotrigin	Lamictal por tbl mnd 30x100 mg, 100x100 mg, 30x2 mg, 30x25 mg, 21x25 mg, 42x25 mg, 30x5 mg, 30x50 mg, 42x50 mg Epiral por tbl nob Lameton por tbl dis Epimil por tbl nob Lamogine por tbl nob Lamotrigin Actavis por tbl nob Lamotrigin Actavis por tbl nob Lamotrigin – ratiopharm por tbl nob Plexxo por tbl nob Trignet por tbl nob	Epilepsie: Dospělí a děti starší 12 let: kombinovaná léčba nebo monoterapie epilepsie s parciálními a generalizovanými záchvaty, včetně tonicko-klonických záchvatů a záchvatů spjatých s Lennox-Gastautovým syndromem. Děti od 2 do 12 let: kombinovaná léčba epilepsie s parciálními a generalizovanými záchvaty, včetně tonicko-klonických záchvatů a záchvatů spjatých s Lennox-Gastautovým syndromem; poté, co se při kombinované terapii podaří zvládnout epilepsii, lze ukončit souběžnou aplikaci ostatních antiepileptik a pokračovat monoterapií lamotriginem. Monoterapie u záchvatů typu absencí. Bipolární porucha u dospělých starších 18 let: k prevenci epizod poruch nálad (deprese, mánie, hypománie, smíšené epizody).
Oxcarbazepin	Trileptal tbl obd	aktuální registrace
Zonisamid	Zonegran por cps dur	aktuální registrace

Z materiálů LIC zpracovala PharmDr. Pavla Fuksová

záchvatů u dospělých. GBP, OXC, LTG a TPM u refrakterních parciálních záchvatů také u dětí. Nebyla provedena žádná studie 1. třídy porovnávající nová AE navzájem ani nová AE se staršími AE (2, 4).

V dalším se věnujeme jednotlivým novým AE:

Limitujícím faktorem pro používání **felbamátu** (Felbatol, Taloxa) je výskyt aplastické anémie a he-

patotoxicity. Působí na napěťově řízené Na a Ca kanály a blokuje NMDA receptory. Lze jej podávat jen u infantilních epilepsií, zejména u syndromu Lennox-Gastaut a u následných stavů. Jeho podávání je omezeno na pacienty refrakterní na jiné léky, proto je zpravidla podáván až jako šesté až osmé AE. Každý rok je v USA nasazován cca 3 600–4 500 novým pacientům a celkový počet léčených osob od r. 1995 se

odhaduje v USA na 42 000–50 000. V tomto období nebyla hlášena žádná hepatální komplikace a jen jedna anémie. Předtím to bylo celkem 18x jaterní selhání u dětí i dospělých, z toho 9 bylo fatálních a 34 aplastických anémií, převážně u dospělých, se 14 úmrtími. Výrazná redukce fatálních komplikací je vysvětlována tím, že jsou z léčby felbamátem vyloučeni nemocní s poruchami krvetvorby nebo poškozením jater. U těch, kdo jsou FBM léčeni, lékaři monitorují krevní obraz a jaterní funkce, i když to není formálně předepsané. Zdá se tedy, že za dodržení uvedených kautel, lze FBM indikovat širšímu okruhu refrakterních pacientů. Je to lék, který má širší spektrum účinků, a proto lze přísně individuálně a za dodržení všech podmínek zvažovat podávání FBM i dospělým nemocným s farmakorezistentní epilepsií. Podle informace SÚKLu má felbamát t.č. v ČR zrušenou registraci. Je dovážěn jen formou „mimořádného dovozu“ – použití neregistrovaného přípravku.

Gabapentin (Neurontin, Gabalept, Gabator, Apo-GAB) je klinicky používán od roku 1993, a protože již není patentově chráněn, je na našem trhu vedle původního Neurontinu i řada generik. Byl identifikován molekulární cíl GBP na alfa2delta1 podjednotce napěťově řízeného kalciového kanálu. Jeho farmakokinetika je suboptimální. Z nových studií je zajímavé porovnání LTG, CBZ a GBP u starších nemocných. Nebyl pozorován rozdíl v účinnosti, ale více pacientů s CBZ studií ukončilo předčasně pro nežádoucí účinky. To je v souladu s dobře známou dobrou tolerabilitou GBP, nežádoucí účinky jsou vzácné. Častější je nárůst váhy. V současnosti je schváleno jeho podávání jako přídavná terapie epilepsie u dospělých a dětí od 3 let, pro monoterapii od 12 let. Je vhodným lékem pro zahájení léčby nově vzniklé epilepsie ve stáří (14). Je schválen pro léčbu neuropatické bolesti, která je t.č. jeho hlavní indikací (cca 75 % preskribce). Studuje se jeho podávání u jiných typů bolestí, zejména u akutní bolesti, u anxiety a sociální fobie, spasticity (roztroušená skleróza, ALS, spinální traumata) a v dalších indikacích.

Lamotrigin (Lamictal, Trignet, Plexxo, Lamotri, Lamogine, Lameton, Epiral, Epimil) užívají milióny lidí v 130 zemích. Lze jej považovat za nejlépe prozkoumané nové AE s širokým indikačním spektrem a pozitivními psychotropními účinky. Primárním účinkem je blokáda napěťově řízených Na kanálů, dále působí na Ca++ a GABA mechanismus, snižuje aktivitu excitačních aminokyselin. LTG je účinný v léčbě většiny typů záchvatů. Je indikován k monoterapii nebo jako přídavná terapie na parciální záchvaty s nebo bez sekundární generalizace a na primární generalizované záchvaty. U dětí od 2 let jej lze navíc podávat na záchvaty spojené s Lennox-Gastautovým syndromem. Recentní studie prokazu-

jí účinnost na absence. LTG je dobře tolerovaný lék i ve srovnání s dalšími novými AE. Ve srovnávacích studiích byl LTG u starších pacientů lépe tolerován než CBZ a u parciálních a generalizovaných záchvatů než VPA. Je vhodným lékem pro léčbu nově vzniklé epilepsie ve stáří (10, 14). Nedávno byla prokázána jeho vyšší účinnost proti CBZ (9). Z NÚ je nejvýznamnější riziko kožní reakce (vyrážka – rash a toxická epidermální nekrolýza). Vyskytl se stejně často jako při léčbě CBZ a PHE, tedy asi u 1 % dětí a u 0,5 % dospělých. Pravděpodobnost vzniku rashe při terapii LTG je závislá na rychlosti titrace. Kožní NÚ se při pomalé titraci dávky staly méně častými. Je nutné respektovat titrovací schéma. Kontraceptiva a těhotenství vedou ke snížení plasmatické hladiny LTG. Zejména v poslední třetině gravidity je někdy potřeba zvyšovat dávku a vrátit se k původní dávce ihned po porodu (7). Porodní defekty ve dvou na sobě nezávislých registrech byly nízké. Riziko fetálních malformací při monoterapii LTG je nižší než při monoterapii VPA, narůstá s vyšší denní dávkou LTG. Při polyterapii a zejména při kombinaci s VPA je riziko významně vyšší. LTG nemá na rozdíl od některých dalších AE negativní efekt na sexuální funkce mužů. Incidence polycystických ovárií je nižší než u VPA. LTG neovlivňuje váhu. Kombinace s VPA vede ke zvýšení účinnosti, avšak také ke zvýšení rizika NÚ. Mimo epilepsii je LTG indikován při léčbě bipolární poruchy, zejména depresivní fáze. Zkoumán je léčebný efekt na schizofrenie.

Levetiracetam (Keppra) vykazuje silnou anti-epileptickou aktivitu a jeví se jako jeden z nejbezpečnějších léků. Mechanismus účinku je unikátní, váže se na synaptický vesikulární protein SV2A. Je možné očekávat jeho účinek i u některých pacientů s rezistencí na jiné léky. Ve více než v 50 zemích je schváleno jeho podávání jako přídatného léku na parciální záchvaty dospělých a dětí od věku 4 let. V Evropě je také schválen k monoterapii fokálních záchvatů u pacientů starších 16 let a u juvenilní myoklonické epilepsie. Kontrolované studie prokázaly jeho účinnost jako přídatné terapie u idiopatické generalizované epilepsie s myoklonickými a s generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty. V monoterapii byl LEV dobře tolerován, jeho účinek na nově diagnostikované parciální a sekundárně generalizované záchvaty byl srovnatelný s účinkem CBZ. Nebyla prokázána žádná léková interakce. Nežádoucí účinky zahrnují zřídka se vyskytující iritabilitu až agresivitu, dále somnolenci a závrať. Lék není nutné titrovat. Má lineární farmakokinetiku, není metabolizován játry, je vylučován ledvinami. Nebyl pozorován vznik tolerance na LEV. Je vhodným lékem pro léčbu záchvatů ve stáří (10). Nově je k dispozici injekční LEV pro pomalé infúzní podávání. V dávce 500–3000 mg/den byl úspěšně testován u epileptického statu. V ČR proběhla rozsáhlá multicentrická studie, která potvrdila velmi dobrou účinnost i tolerabilitu LEV (13).

Oxcarbazepin (Trileptal) způsobuje blokádu napětově řízených Na kanálů, výsledkem čehož je stabilizace hyperexcitovaných membrán a modulace K⁺ a Ca⁺⁺ aktivity. Používá se v monoterapii a jako přídatná terapie. Indikace se rozšířila na dětské parciální záchvaty. Proběhly studie s podáváním v prvních dvou letech života. Vyvolává málo lékových interakcí. Jeho účinnost je podobná CBZ, VPA a PHE, ale s významně větší snášenlivostí. Přesto jsou méně závažné nežádoucí účinky (únavnost, závrať, somnolence) poměrně časté. Byla vyvinuta forma s prodlouženou účinností, která umožní podávat jednou denně. Trileptal je v ČR registrován od roku 2000, na rozdíl od Slovenska však v ČR není v distribuci. Registrace byla prodloužena do roku 2010.

Pregabalin (Lyrica) je nový lék, klinicky u nás používán od roku 2005 jako přídatná terapie u parciálních epilepsií. Jeho mechanismus účinku, podobný jako u gabapentinu je dán vazbou na alfa2-delta typ 1 podjednotky napětově řízeného kalciového kanálu. Snižuje depolarizaci indukovaný vstup kalcia do presynaptické části a moduluje uvolňování excitačních neurotransmiterů v CNS. Redukce vesikulárního neurotransmitterového uvolnění se zdá být NMDA – řízené. Jeho účinek není vázán na GABA. PGB proniká hematoencefalickou bariérou díky vazbě na transportní systém L-amino- kyselin. Neváže se na plasmatické bílkoviny, je kompletně vylučován ledvinami. Jeho podávání vyžaduje opatrnost u nemocných s poruchou funkce ledvin. PGB má lineární farmakokinetiku. Nebyla prokázána interakce s jinými AE. Bezpečnost a účinnost léku byla prokázána v sérii krátkodobých randomizovaných kontrolovaných studiích. Ve srovnání s GBP jej lze níže dávkovat, může se podávat 2x denně a jeho biodostupnost při perorálním podáváním je vyšší (90 proti 50 %). Studie, která povolovala individuální přizpůsobení dávky ukázala, že flexibilní dávkování v rozsahu 150–600 mg je účinnější než fixní dávka 600 mg (3). Antiepileptický efekt, tedy redukce záchvatů, přetrvával v dávkách 150–600 mg i v 6 dlouhodobých otevřených studiích s až 7letou dobou sledování. Incidence nežádoucích účinků se během dlouhodobého sledování nezvyšovala, nejčastější byla somnolence a závrať. Klinicky nejvýznamnější je zřejmě nárůst váhy, objevují se také edémy, vzácně ataxie. Ve všech kontrolovaných studiích přerušilo léčbu z důvodu výskytu nežádoucích účinků 13 % pacientů užívajících pregabalin a 7 % pacientů užívajících placebo. PGB je bezpečný a účinný lék, který podobně jako GBP je využíván také pro své analgetické a anxiolytické účinky.

Tiagabin (Gabitril) inhibuje re-uptake GABA. Používá se v přídatné terapii parciálních záchvatů dospělých a dětí od 12 let. Má podobné spektrum jako PHE, ale má méně běžných nežádoucích účinků. TGB má účinnost a výskyt kognitivních NÚ srovnatelný s CBZ. Mezi mírné NÚ patří somnolence, závrať, anxieta a třes u časných titračních fází. Jeho profil je rozdílný oproti VGB. Neakumuluje se v retině a nebyl prokázán vztah k poruchám zorného pole. Lze jej podávat ve dvou denních dávkách. Jídlo zpomaluje jeho absorpci. Je metabolizován hepatálním cytochromem 450, proto se dávka upravuje podle toho, jaký lék je souběžně podáván. Testuje se monoterapie, podávání dětem, dále u anxiety, primární insomnie a lékových závislostí.

Topiramát (Topamax, Topiramát Ratiopharm) působí více mechanismy: blokádu Na⁺ kanálů, blokádu kainát/AMPA glutamátových receptorů, zvýšením GABA aktivity, inhibicí karboanhydrázových izoenzymů, dále působí na Ca⁺⁺ a K⁺ mechanismy. TPM má široké spektrum účinnosti a je dobře snášen. Používá se v monoterapii a jako přídatná terapie parciálních a generalizovaných záchvatů, včetně syndromu Lennox-Gastaut, u dětí od 2 let věku a u dospělých. Původně bylo doporučované příliš vysoké dávkování, při nižších dávkách klesá počet a závažnost NÚ (6). Hledá se optimální nízká dávka, např. u pacientů s farmakorezistentní epilepsií se testovaly dávky 200 mg a 100 mg při podávání spolu s CBZ. Již podávání 100 mg bylo efektivní u části nemocných, účinek se dal pozorovat v druhém týdnu terapie. Dávku 200 mg lze považovat za optimální i při současné terapii CBZ, tedy enzymy indukujícího léku s nízkou hladinou NÚ. Optimální dávka u dětí je kolem 3,5 mg/kg váhy. Při použití v monoterapii jsou účinné nižší dávky – 50–100 mg. Farmakokinetika je lineární. Clearance je věkově závislá, u dětí zhruba poloviční než u dospělých. Interakce s CBZ, PHE a VPA (snižují hladinu TPM) neovlivňuje účinnost ani výskyt NÚ, není interakce s LTG, mírně snižuje hladinu kontraceptiv. Běžné NÚ jako somnolence, poruchy koncentrace, celkové zpomalení jsou asi stejně vyjádřené jako u CBZ. Dále parestesie, nervozita, anorexie s úbytkem váhy, vzácně urolithiasa. V neuropsychiatrických testech lze pozorovat kognitivní poruchy, které jsou většinou přechodné, avšak někteří pacienti je netolerují. Kognitivní NÚ jsou nejčastější příčinou ukončení léčby. Je třeba aktivně pátrat po poruchách paměti a řeči, v pozitivním případě TPM snížit nebo vysadit. Byl popsán vzácný topiramátový okulární syndrom s akutní bilaterální myopií a akutním glaukomem. Bolest oka a porucha vizu vznikla vždy v prvních dnech nebo týdnech terapie a odezněly po jejím vysazení. Většině NÚ lze předejít postupnou titrací a zejména nízkým dávkováním, při kterém je ještě zachována terapeutická

účinnost. (6). Nejsou k dispozici dostatečné údaje k vyhodnocení rizika teratogenicity. Indikace byla nedávno rozšířena na profylaxi migrenózních záchvatů dospělých.

Vigabatrin (Sabril) je nejstarší nové AE. Inhibicí GABA – transaminázy zvyšuje koncentraci GABA. Je lékem první volby infantilních spasmů s tuberózní sklerózou. U infantilních spasmů jiné etiologie je krátkodobě lepší než ACTH, po roce však rozdíl není významný. Není jasné, jak dlouho se má VGB podávat. Jeho podávání je limitováno zejména bilaterálním periferním koncentrickým zúžením zorného pole, vyskytující se u cca 30–40 % pacientů. Jeho vznik je vázaný na délku terapie a sporně i na výši dávky, rizikovější je podávání chlapcům. Mechanismus toxického účinku zůstává neznámý. Při podávání VGB musí být prováděny pravidelné kontroly zorného pole. Musíme si ovšem být vědomi toho, že zorné pole nelze spolehlivě vyšetřit malým dětem. Při zjištění poruchy by léčba VGB měla být ukončena. Další nežádoucí účinky zahrnují ospalost, závrať, poruchy chování. VGB je nadále registrován jako přídatná léčba rezistentní parciální epilepsie s i bez sekundární generalizace. VGB lze tedy podat při selhání jiných možností i v této indikaci, avšak s podmínkou pravidelných kontrol perimetru. Vzhledem k tomu, že antiepileptický účinek nastupuje během 2 až 12 týdnů a poruchy zorného pole jsou detekovatelné 11 měsíců od nasazení, lze vyhodnotit jeho účinnost před rizikovým obdobím.

Zonisamide (Excegran) se svojí strukturou nepodobá ostatním AE. Je podáván zejména v Japonsku, od r. 2000 i v USA a nově v Evropě. Probíhá jeho registrace v ČR. Způsobuje blokádu napěťově závislých Na⁺ kanálů a Ca⁺⁺ kanálů, inhibici karboanhydrátové aktivity a další mechanismy včetně

dopaminergních a serotoninergních. Je používán v přídatné terapii refrakterních parciálních záchvatů u dospělých. Nežádoucí účinky v časných stádiích léčby, které zahrnují somnolenci, ataxii, únavnost, mohou být při pomalém podávání redukovány. Nebyl prokázán vztah k vzniku ledvinových kamenů. Probíhají studie v pediatrické populaci, dále s primárně generalizovanými záchvaty a s progresivní myoklonickou epilepsií. Výsledky jsou slibné, avšak vyžadují další studie.

Z nových forem starší generace léků je již na trhu **phosphenytoin** (Cerebryx, Pro- Epanutin) pro i. v. nebo i. m. podávání, který je rychle přeměňován na fenytoin. Hlavní indikací je kumulace záchvatů

a léčba status epilepticus. Je velmi dobře tolerován. Další novou formou je **divalproex sodium** (Depakote ER), který je formou valproátu s prodlouženou účinností. V ČR nejsou tyto léky registrovány.

Práce podpořena VZMŠMT 0021622404.

prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc.

Centrum pro epilepsie, 1. neurologická klinika MU
Fakultní nemocnice u sv. Anny
Pekařská 53, 656 91 Brno
e-mail: irektor@med.muni.cz

Literatura

1. Bialer M. The Pharmacokinetics and Interactions of New Antiepileptic Drugs. An Overview. *Ther Drug Monit* 2005; 27 (6): 722–726.
2. Cramer JA, Ben-Menachem E, French J. Review of treatment options for refractory epilepsy: new medications and vagal nerve stimulation. *Epilepsy Res* 2001; 47: 17–25.
3. Elger ChE, Brodie MJ, Anhut H, Lee CM, Barrett JA. Pregabalin Add-on Treatment in Patients with Partial Seizures: A Novel Evaluation of Flexible-dose and Fixed-dose Treatment in a Double-blind, Placebo-controlled Study. *Epilepsia* 2005; 46 (12): 1926–1936.
4. French JA, Banner AM, Baptista J, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment of refractory epilepsy. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004; 62: 1261–1273.
5. Glauser T, Ben-Menachem E, Burgeosis B, et al. ILAE Treatment Guidelines: Evidence-based Analysis of Antiepileptic Drug Efficacy and Effectiveness as Initial Monotherapy for Epileptic Seizures and Syndromes. *Epilepsia* 2006; 47 (7): 1094–1121.
6. Guerrini R, Parmeggiani L. Topiramate and its clinical applications in epilepsy. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7 (6): 811–823.
7. Kuba R. Antiepileptika a gravidita. *Psychiatrie pro praxi* 2006; 6: 272–275.
8. Kubová H. Vývoj kvalitativně nových látek pro léčbu epilepsie – naděje pro 21. století? *Neurologie pro praxi* 2006; 5: 284–286.
9. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 24; 369 (9566): 1000–1015.
10. Perucca E, Berlowitz D, Birnbaum A, et al. Pharmacological and clinical aspect of antiepileptic drug use in the elderly. *Epilepsy Research* 2006; 68: 49–63.
11. Program and abstracts. 8th Eilat conference on new antiepileptic drugs, Sitges, September 10–14, 2006.
12. Rektor I. Stará a nová antiepileptika u dospělých. *Neurologie pro praxi* 2002; 2 (3): 76–81.
13. Rektor I, Marusič P, Hovorka J, Moráň M, Nešpor E, Petránek S, Kalina M, Mitisová M, Mužíková A, Penišková L, Tišlerová D, Zárubová J, Kuba R. Levetiracetam v léčbě širokého spektra pacientů s refrakterní epilepsií: lokální analýza klinického hodnocení SKATE® v České republice. *Čes a slov Neurol Neurochir* 2005; 68/101 (4): 228–234.
14. Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF, et al. New onset geriatric epilepsy. A randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology* 2005; 64: 1868–1873.