

Idiosynkratické nežádoucí účinky antiepileptik a jejich klinický význam

doc. MUDr. Robert Kuba, Ph.D.

Centrum pro epilepsie Brno, 1. neurologická klinika LF MU ve FN u sv. Anny, Brno

Idiosynkratické nežádoucí účinky tvoří jen malou část ze všech nežádoucích účinků antiepileptik. Významné jsou zejména z toho důvodu, že některé z nich mohou pacienta ohrožovat na životě. Přehledový článek podává základní informace o nejčastějších idiosynkratických nežádoucích účincích antiepileptik.

Klíčová slova: epilepsie, antiepileptika, idiosynkratické nežádoucí účinky.

Idiosyncratic adverse effects of antiepileptics and their clinical significance

Idiosyncratic adverse effects account for only a small portion of all adverse effects of antiepileptic drugs. They are of significance particularly because some of them may be life-threatening for the patient. The review article provides basic information on the most common idiosyncratic adverse effects of antiepileptic drugs.

Key words: epilepsy, antiepileptic drugs, idiosyncratic adverse effects.

Neurol. pro praxi 2010; 11(4): 228–231

Seznam zkratk

- NÚ – nežádoucí účinky
- INÚ – idiosynkratické nežádoucí účinky
- DRNÚ – na dávce závislé (dose-related) nežádoucí účinky
- AED – antiepileptika
- PB – fenobarbital
- PRM – primidon
- PHT – fenytoin
- CBZ – karbamazepin
- LTG – lamotrigin
- LEV – levetiracetam
- TPM – topiramát
- PGB – pregabalin
- ZNS – zonisamid
- FBM – felbamát
- DRESS – Drug – related rash, eosinophilia and systemic symptoms
- SNS – Stevens-Johnsonův syndrom
- TEN – toxická epidermální nekrolýza
- SLE – systémový lupus erytematodes

Úvod

Základním cílem farmakologické terapie epilepsie je zlepšení kvality života pacientů s epilepsií. U řady pacientů s nově diagnostikovanou epilepsií volíme pro pacienta léky na celý život. Je proto třeba, abychom nevolili lék pouze podle jeho účinnosti na určitý typ záchvatu nebo epileptického syndromu, ale je třeba přihlídnout k nežádoucím účinkům daného léku. Každé na trhu dostupné antiepileptikum (AED) může mít nežádoucí účinky (NÚ). Jejich znalost je tak nutná pro správnou klinickou praxi. Nežádoucí účinky AED mohou významně ovlivňovat kva-

litu života pacientů i přesto, že pacient je plně kompenzován. Z tohoto důvodu je třeba vést s pacientem aktivní rozhovor a cíleně se na možné NÚ dotazovat.

Práce Carpaye (Carpay et al., 2005) uvádí ve svých výsledcích, že některým z NÚ trpí okolo 60% pacientů léčených antiepileptiky. Na druhé straně je třeba nezapomenout, že řada z nich se v běžné klinické praxi nedá objektivizovat a často se jedná o subjektivní hodnocení a posouzení pacienta. Je proto nutno odlišit komorbiditu nebo možný efekt jiných léků, kterými je pacient léčen. Pokud NÚ léku zjistíme, je třeba zvážit, zda je indikováno vysazení AED, které jej vyvolalo. Je třeba posoudit jeho charakter a akceptovatelnost pro pacienta. Posouzení je vždy individuální. V klinické praxi se setkáváme s celou škálou NÚ – od těch, které jsou na hranici klinické významnosti až po ty, které ohrožují život pacienta. Tato skutečnost se týká zejména idiosynkratických NÚ, o kterých pojednává tato přehledová publikace.

Klasifikace a dělení NÚ

Klasifikace nežádoucích účinků je nejednotná a nestandardní. Z praktického hlediska je vhodné je dělit podle orgánových systémů, které jsou postiženy (CNS, GIT, kardiovaskulár-

ní, muskuloskeletální, dermatologické a další). Další možností je dělení podle mechanismu vzniku (toxické, imunitní, teratogenní, onkogenní, endokrinní a další), zde je ovšem problémem neznalost nebo jen částečná znalost patogeneze vzniku nežádoucího účinku. (Greenwood, 2000). NÚ lze dle závažnosti klasifikovat na 1. NÚ, 2. závažný NÚ a 3. neočekávaný NÚ.

Nejčastějším dělením, které je používáno v literatuře, je dělení na 5 typů (tabulka 1) (Perucca and Meador, 2005). V klinické praxi se nejčastěji setkáváme s typem A [„dose related“ (na dávce závislé) NÚ (DRNÚ)]. Základní informace o charakteristikách nežádoucích účinků typu A a idiosynkratických (na dávce nezávislých) NÚ (INÚ) jsou uvedeny v tabulce 2. (modifikováno dle Zaccara et al., 2007).

- INÚ jsou klinicky důležité ze tří důvodů:
1. i když jsou INÚ při srovnání s DRNÚ nesrovnatelně vzácnější, tvoří téměř všechny NÚ AED, které mohou potencionálně ohrožovat život
 2. INÚ z důvodu nízkého výskytu často nejsou detekovány v době kontrolovaných studií a nejsou tak identifikovány ve chvíli, kdy se lék dostává do klinické praxe

Tabulka 1. Dělení nežádoucích účinků antiepileptik

Typ A	Vázaný na vlastní mechanismus léku, predikovatelný, na dávce závislý, reverzibilní (somnolence, útlum, ataxie, vertigo a další; vázané na titraci nebo vysokou dávkou antiepileptika)
Typ B	Idiosynkratické nežádoucí účinky
Typ C	Chronické nežádoucí účinky (gingivální hyperplazie, změny hmotnosti, hirsutismus a další)
Typ D	Teratogenní a kancerogenní nežádoucí účinky
Typ E	Nežádoucí účinky vázané na interakce s antiepileptiky nebo jinými léky

Tabulka 2. Základní charakteristiky dvou základních typů NÚ AED (modifikováno dle Zaccara et al., 2007)

	Typ A: „dose related“ (na dávce závislé) NÚ	Typ B: idiosynkratické (na dávce nezávislé) NÚ
Mechanismus vzniku	přímo souvisí se známým mechanismem vzniku každého individuálního antiepileptika	abnormní interakce mezi lékem a pacientem většinou zprostředkovaná přímou toxicitou léku nebo jeho metabolitu nebo zprostředkovaná imunologicky
Možnost predikce	obvykle predikovatelný	nepredikovatelný
Závislost na dávce	závislý na dávce	nezávislý na dávce (v některých případech závislý na dávce a rychlosti titrace)
Četnost	velmi časté	vzácné až velmi vzácné
Vznik	většina v době zahájení terapie, některé po měsících až letech (např. změny hmotnosti,...)	většinou v prvních týdnech po zahájení terapie, výjimečně do 3 měsíců
Tíže postižení	škála postižení od lehkého až po těžké, většinou neohrožující život pacienta	často těžké až život ohrožující
Management	prvním krokem je úprava léčby, většinou snížení denní dávky; pokud NÚ nevymizí a je pro pacienta neakceptovatelný, potom je na místě vysazení léku	většinou okamžité vysazení léku a terapie systémových následků INÚ
Prevence	zvolit vhodný lék, správné titrovat, správně dávkovat	nepodávat léky v vyšší incidenci INÚ, pokud takto pacient v minulosti na nějaký lék reagoval

3. některé INÚ, respektive jejich výskyt, jsou ovlivnitelné titrací částečně i predikovatelné (viz. níže)

Mechanismus vzniku většiny INÚ je multifaktoriální a nejednoznačně objasněn (Zaccara et al., 2007).

Didakticky lze INÚ dle mechanismu vzniku rozdělit na:

- 1. přímá cytotoxicita léku nebo jeho metabolitu
- 2. imunologicky zprostředkované reakce
- 3. genetická predispozice

Nejčastější idiosynkratické nežádoucí účinky antiepileptik (tabulka 3)

Kožní reakce

DRESS (z angl. Drug – related rash, eosinophilia and systemic symptoms)

DRESS patří k nejčastějším kožním INÚ. Klinicky se jedná o těžkou akutní reakci s febriliemi, exantémem, eozinofilii a multiorgánovým postižením. Nejčastěji bývají postižena játra, méně často další orgány. Dřívějším názvem byl „anticonvulsant hypersensitivity syndrom“. K rozvoji dochází typicky v době 1–12 týdnů od začátku podávání léku. DRESS se obvykle zmírňuje nebo zcela vymizí po vysazení daného léku, v 10–40 % případů končí smrtí. Je nejčastěji pozorován při terapii PHT (2,3–4,5 případů na 10 000), méně často při terapii PB, CBZ, PRM a několik případů bylo popsáno i při terapii LTG (Peyriere et al., 2006; Zaccara et al., 2007).

SNS (Stevens-Johnsonův syndrom) a TEN (toxická epidermální nekrolýza)

SNS a TEN se projevuje bulózním exantémem a dalšími kožními změnami a exfoliací kůže. Jedná se vlastně o kontinuum, kdy exfoliace na maximálně 10 % povrchu znamená SJS a větší než 30 % TEN. Přidruženy mohou být další systémové symptomy z postižení GIT, kostní dřeně a jater. Typická je leukocytóza. Mortalita je závislá na rozsahu a tíži kožního a orgánového postižení. SJS a TEN může být způsobena více než 100 léky a AED patří k jejich nejčastějším příčinám. SJS a TEN jsou nejčastěji způsobeny LTG, dále CBZ, PHT a PB. Riziko se odhaduje na 1–10 případů na 10 000. U některých dalších AED byly tyto syndromy popsány v kazuistických sděleních (Zaccara et al., 2006; Mockenhaupt et al., 2005).

Ostatní exantémy (rash)

Rash může vzniknout po kterémkoliv z AED. Nejčastěji je pozorován po LTG, CBZ, PHT a PB. Různé práce dokazují výskyt idiosynkratických kožních reakcí u těchto léků od 5 do 15 %. U všech výše zmíněných léků a zejména LTG platí, že rychlost titrace ovlivňuje incidenci kožních reakcí. Zejména rizikovou je kombinace LTG a VPA, kdy se s ní můžeme setkat ve více než 15 % případů. Zde dvojnásobně platí nutnost dodržovat dávkovací schémata LTG v kombinaci s VPA (Messenheimer et al., 1998).

Hematologické reakce

Nejzávažnějším léky navozeným idiosynkratickým nežádoucím účinkem je aplastická anémie. Nejčastější příčinou je podávání FBM, méně často je popisována při terapii CBZ, PHT, VPA a ETS. První práce vypočítaly riziko aplastické

anémie při terapii FBM na 1 případ na 5–10 000, recentní publikace ale prokazují výrazně nižší riziko. Selektivní postižení hematopoézy, jako agranulocytóza a selektivní aplazie červené řady jsou vzácnější a popisovány jsou spíše sporadicky u CBZ, PHT a VPA.

Trombocytopatie a trombocytopenie mají vyšší incidenci, často však u těchto pacientů vidíme vysoké dávky nebo vysoké hladiny léků. Obecně tak nebývají řazeny mezi INÚ. Výjimkou jsou pouze sporadické případy, kdy lze supponovat imunologicky zprostředkované postižení. Podobně vzácný je tzv. pseudolymfom, poprvé popsán po PHT. Napodobuje lymfom a mycosis fungoides (Handoko et al., 2006; Kaufman et al., 1997).

GIT reakce

Hepatotoxicita

Mechanismem hepatálního selhání u pacientů léčených AED je pravděpodobně přímá cytotoxicita léků nebo jejich metabolitů. Uplatňovat se v některých případech mohou i imunologické mechanismy. Histopatologickým nálezem bývá nekróza a steatóza někdy spojená se zánětlivou infiltrací jater. Hepatální selhání bývá často součástí DRESS.

Tento INÚ se typicky rozvine na začátku léčby, většinou do 3 měsíců. Hepatální selhání bylo popsáno u řady AED, nejvyšší riziko je ale při terapii VPA a FBM, menší u CBZ, PB a PHT. Mortalita je 10–25 %. U VPA i FBM je riziko v dospělém věku asi 1 případ na 35 000. Hepatotoxicita u VPA je závislá na věku a je několikanásobně vyšší v novorozeneckém a batolecím věku (Dreifuss et al., 1989; Pellock et al., 2006).

Tabulka 3. Potenciál k INÚ u vybraných antiepileptik

	Hepatotoxicita	DRESS	Dermatologické	Hematologické	CNS	Ostatní
CBZ	++	++	++	+	-	++ (SLE)
PHT	++	++	++	+	+ (akutní dystonie, choreatetóza)	+ (SLE)
PB+PRM	++	++	++	+	-	+ (PB – Dupuytrenova kontraktura, shoulder-hand syndrom)
VPA	++	-	+	+	++ (encefalopatie s hyperamonémií, parkinsonizmus)	++ (SLE)
OXC	+	-	+	-	-	-
LTG	+	+	++	-	-	+ (SLE)
FBM	++	-	-	++	-	-
TPM	-	-	-	-	-	+ (akutní glaukom)
LEV	-	-	-	-	-	-
PGB	-	-	-	-	++ (neepileptický myoklonus)	-
ZNS	-	-	-	-	-	+ (oligohydrosis)

++ vyšší riziko, + nižší riziko, – minimální riziko nebo nepopsáno

Pankreatopatie, pankreatitida

Pankreatitida je popisována jako relativně vzácný INÚ zejména při terapii VPA (1 případ na 40 000), vzácně u dalších nových AED a CBZ. Může být asociována s hepatálním selháním. Její mortalita je kolem 20%. Z praktického hlediska je nutno na tento INÚ myslet při rozvoji bolesti břicha, nauzey, zvracení a průjmu po zahájení terapie VPA a provést vyšetření hladin pankreatických enzymů.

CNS reakce

Téměř všechny NÚ CNS patří do skupiny A, tedy nikoliv mezi INÚ. Vzácně se mohou objevit CNS vázané NÚ, které nejsou na dávce závislé, jsou neočekávané a lze je mezi INÚ zařadit. Někdy se setkáváme s velmi vyjádřenou sedací u pacientů po podání iniciační titrační dávky antiepileptika a vzácně s akutní psychózou nebo jinou psychiatrickou symptomatikou (u pacientů bez psychiatrické anamnézy) opět po malých dávkách AED. Mezi INÚ lze řadit de novo vzniklý neepileptický myoklonus po GBP a PGB, akutní dystonie nebo dyskinezy po PHT, vzácný parkinsonský syndrom navozený terapií VPA a další.

Samostatnou jednotkou je VPA navozená encefalopatie s hyperamonémií (Zacara et al., 1984). Obsahuje celou škálu klinických stavů od téměř asymptomatické hyperamonémie po těžký klinický stav s různě vyjádřenou kvalitativní nebo kvalitativní poruchou vědomí a další neurologickou nebo psychiatrickou symptomatikou. Většinou je tento stav reverzibilní, nicméně může skončit i smrtí pacienta (obrázek 1).

Ostatní reakce

Klasická antiepileptika (CBZ, VPA, PHT) a LTG mohou indukovat systémový lupus erytemato-

des (SLE). Hovoří se o tzv. lupus-like syndrom. Vyvine se většinou po delší době podávání léku (déle než 1 rok) a vymizí řádově týdny až měsíce po vysazení. Situace je složitější v tom, že stejná antiepileptika mohou potencionálně aktivovat preexistující SLE.

TPM může vzácně navodit okulární INÚ. Nejčastější je akutní glaukom s uzavřeným úhlem. Bylo referováno okolo 100 případů. Prvním klinickým projevem jsou obtíže se zrakem, zejména rozmazaný vizus. TPM je třeba v tomto případě ihned vysadit. Reverzibilita symptomů závisí na včasném vysazení léku.

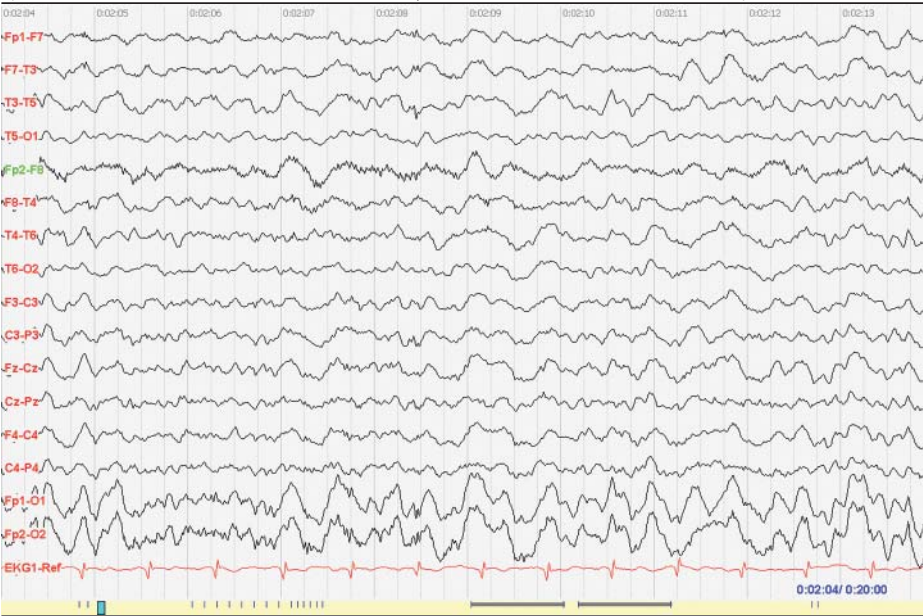
V našich podmínkách jsou vzácné: Dupuytrenova kontraktura a tzv. „shoulder – hand syndrom“ indikovaný barbituráty. Vzácná je i oligohydrosa nebo anhydrosa po ZNS (Zaccara et al., 2007).

Faktory, které mohou ovlivnit INÚ

Titrace

Tento faktor je důležitý zejména při terapii LTG. Pomalejší titrace LTG a nižší úvodní dávka jsou asociovány s menším rizikem rozvoje idiosynkratické kožní reakce (Messenheimer et al., 1998). Totéž platí i pro PHT a CBZ. Mechanismus toho, proč tyto faktory ovlivňují riziko rozvoje kožní reakce, není jednoznačně znám. Tento INÚ je imunologicky zprostředkovaný, uvažuje se proto o určité „desenzitizaci“ a modulaci imunologické reaktivity při pomalejší titraci a nižším dávkování. Důkazem významu této skutečnosti je práce, která referuje úspěšné nasazení LTG u 84% pacientů s anamnézou kožní reakce za použití extrémně pomalé titrace (P-Codea Tigarán et al., 2005).

Obrázek 1. EEG záznam pacienta s valproátovou encefalopatií způsobenou kombinací CBZ + VPA. Hrubě zpomalená základní aktivita, theta a delta vlny difúzně s akcentací ve fronto-temporálních oblastech



Komorbidity

Známým faktem je zvýšená hepatotoxicita navozená podáváním VPA u řady metabolických onemocnění (mitochondriální dysfunkce, acidurie, deficit pyruvát-karboxylázy, a další) (Willmore and Pellock, 1997). Méně známá je již skutečnost vyššího rizika hepatálního selhání po VPA u pacientů s Friedrichovou ataxií nebo progresivní myoklonickou epilepsií (Konig et al., 1999). Nejasný je vztah mezi některými typy virové infekce (herpes simplex, Epstein-Barr virus a další) a CBZ navozeným DRESS. Strukturální poškození bazálních ganglií a mentální retardace může být rizikem pro rozvoj akutní chorey nebo dystonie při terapii PHT (Zaccara et al., 2004).

Věk

Některé z INÚ jsou závislé na věku. Redukovaná glukuronidizace a rychlejší metabolismus vázaný na CYP izoenzymy může vést ke zvýšené produkci aktivních metabolitů některých léků v raném dětském období. Tato skutečnost je známá u kožních INÚ po LTG a hepatotoxicity vázané na podávání VPA.

Konkominantní terapie

Z praktického hlediska má největší význam vyšší incidence kožních INÚ při kombinované terapii VPA a LTG, zvláště pokud není respektováno doporučené schéma a vyšší incidence hepatotoxicity, pankreatopatie a encefalopatie s hyperamonémií u pacientů léčených kombinací VPA s léky indukujícími izoenzymy CYP. Tato kombinace vede pravděpodobně k vyšší hladině toxických metabolitů VPA, které jsou za popsané INÚ zodpovědné (Johanessen a Johanessen, 2003).

Zkřížená imunoreaktivita

Tento faktor se týká zejména tzv. „aromatických antiepileptik“, tedy těch, které ve své chemické struktuře obsahují benzenové jádro (PB, PHT, CBZ). Některé práce prokazují poměrně vysoké riziko rozvoje kožního INÚ po podání výše uvedených AED v případě, že se vyskytl při terapii některým jiným lékem z této skupiny (Zaccara et al., 2003). Podobná zkřížená reaktivita je patrna i mezi výše uvedenými klasickými antiepileptiky a LTG.

Závěr

INÚ jsou nejobávanějšími nežádoucími účinky jak léků obecně, tak i antiepileptik. Řada z nich může ohrozit život pacienta. I když se jedná o nepříliš dobře predikovatelné reakce, je třeba na ně při farmakoterapii antiepileptiky myslet. V některých případech máme i jistou možnost ovlivnění a snížení rizika rozvoje některých INÚ.

Literatura

1. Carpay JA, Aldenkamp AP, van Donselaar CA. Complaints associated with the use of antiepileptic drugs: results from a community-based study. *Seizure* 2005; 14: 198–206.
2. P-Cordea Tigarán S, Sidenius P, Dam M. Lamotrigine-induced rash-worth a rechallenge. *Acta Neurol Scand* 2005; 111: 191–194.
3. Dreifuss FE, Santilli N, Langer DH, Sweeney KP, Moline KA, Menander KB. Valproic acid hepatic fatalities. II. US experience since 1984: a retrospective review. *Neurology* 1987; 37: 379–385.
4. Greenwood RS. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2000; 41(Suppl. 2): S42–52.
5. Handoko KB, Souverein PC, van Staa TP, Meyboom RHB, LeufkensHGM, EgbertsTGC, van den Bemt PMLA. Risk of aplastic anemia in patients using antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2006; 47: 1232–1326.
6. Johanessen CU, Johanessen SI. Valproate: past, present and future. *CNS Drug Reviews* 2003; 9: 199–216.

7. Kaufman DW, Kelly JP, Anderson T, Harmon DC, Shapiro S. Evaluation of case reports of aplastic anemia among patients treated by felbamate. *Epilepsia* 1997; 38: 1265–1269.
8. Konig SA, Schenk M, Sick C, Holm E, Heubner C, Weiss A, Konig I, Hehlmann R. Fatal liver failure associated with valproate therapy in a patient with Friedrich's disease: review of valproate hepatotoxicity in adults. *Epilepsia* 1999; 40: 1036–1040.
9. Messenheimer J, Mullens EL, Giorgi L, Young F. Safety review of adult clinical trial with lamotrigine. *Drug safety* 1998; 18: 281–296.
10. Mockenhaupt M, Messenheimer J, Tennis P, Schlingmann J. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics.
11. Pellock JM, Faught E, Leppik IE, Shinnar S, Zupanc ML. Felbamate: consensus of current clinical experience. *Epilepsy Research* 2006; 71: 89–101.
12. Perucca E, Meador KJ. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Acta Neurol Scand* 2005; 112(suppl. 181): 30–35.
13. Peyriere H, Dereure O, Breton H, Demoly P, Cociglio M, Blayac JP, Buys DH. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Therapeutics* 2006; 155: 422–428.
14. Willmore LJ, Pellock JM. Long-term monitoring strategies. In Engel J Jr., Pedley TA, (Eds) *Epilepsy: a comprehensive textbook*, Lippincott-Raven, Philadelphia, pp. 1255–1259.
15. Zaccara G, Campostrini R, Paganini M, Arnetoli G, Zappoli R, Baruzzi A. Acute changes of blood ammonia may predict short-term effects of valproic acid. *Neurology* 1984; 34: 1519–1521.
16. Zaccara G, Cincotta M, Borgheresi A, Balestrieri F. Adverse motor effects induced by antiepileptic drugs. *Epileptic Disorders* 2004; 6: 153–168.
17. Zaccara G, Franciotta D, Perucca E. Idiosyncratic adverse reaction to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2007; 48(7): 1223–1244.

doc. MUDr. Robert Kuba, Ph.D.

Centrum pro epilepsie Brno
1. neurologická klinika LF MU
ve FN u sv. Anny
Pekařská 53, 656 91 Brno
robert.kuba@fnusa.cz

