

Alternativní monoterapie epilepsie versus kombinovaná terapie epilepsie

Alternativní monoterapie epilepsie

doc. MUDr. Robert Kuba, Ph.D.^{1,2}

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

²Výzkumná skupina pro behaviorální a sociální neurovědy, Středoevropský technologický institut (CEITEC), Masarykova univerzita, Brno

Neurol. praxi 2011; 12(5): 368–369

Seznam zkratk:

- AED – antiepileptikum
- GEN – generalizované záchvaty
- FOK – fokální záchvaty
- IGE – idiopatické generalizované epilepsie
- NÚ – nežádoucí účinky
- RCT – randomizované kontrolované studie

V běžné klinické praxi je v terapii nově diagnostikované epilepsie vždy indikována monoterapie jedním antiepileptikem (AED) v co

nejnižší dávce (**nejnižší účinná dávka**). Pokud nedochází k plné kompenzaci epilepsie, je na místě zvyšovat AED v monoterapii do co nejvyšší dávky, kdy ještě nejsou přítomny nežádoucí účinky (**nejvyšší tolerovaná dávka**). Iniciální monoterapii plně kompenzujeme cca 60–70 % pacientů (Kwan a Brodie, 2000). Problém tedy nastává u zbývajících třetiny pacientů. Otázkou, zda je pacienta převést na druhou (alternativní) monoterapii, nebo zda začít ihned používat AED v kombinaci. V každém případě na alternativní

monoterapii je nutno v takovém případě primárně pomyslet, protože monoterapie obecně má při srovnání s polyterapií AED nesporné výhody.

Obecné výhody monoterapie

- Méně nežádoucích účinků
Řada publikovaných prací jednoznačně prokazuje, že použití monoterapie AED je asociováno s nižším výskytem nežádoucích účinků (NÚ). I když nedávno publikovaná analýza prokazuje srovnatelný výskyt NÚ při použití monoterapie a racionálně dávkované polyterapie AED (Canevini et al., 2010), v klinické praxi platí, že použitím jednoho AED v terapii epilepsie snižujeme riziko vzniku NÚ.
- Nižší riziko interakcí
Při monoterapii AED odpadá riziko interakcí s dalšími antiepileptiky a jinými léky (např. antibiotika, warfarin, digoxin, a další). Tyto interakce se uplatňují zejména při použití „klasických“ AED a u starších a polymorbidních pacientů (Patsalos a Perucca, 2003)

Tabulka 1. Alternativní monoterapie versus kombinovaná terapie AED

Pacienti vhodní k alternativní monoterapii	Pacienti nevhodní k alternativní monoterapii (vhodnější na polyterapii)
Selhání iniciální monoterapie z důvodů nežádoucích účinků (včetně idiosynkratických)	Iniciální monoterapie vede k významné, ne 100 % redukci záchvatů
Selhání iniciální monoterapie z důvodu neúčinnosti (není-li symptomatická etiologie s vyšším rizikem farmakorezistence)	Selhání iniciální monoterapie z důvodu neúčinnosti (symptomatická etiologie s vyšším rizikem farmakorezistence – mezitemporální skleróza, poruchy korového vývoje, potraumatická léze, ...)
Nevhodně zvolená monoterapie ve vztahu k typu záchvatů a syndromu	Vysoké riziko exacerpace po vysazení prvního AED (anamnéza, ...)
Žena ve fertilním věku	Strach z vysazení, pacient si nepřeje vysazení

Tabulka 2. Použití AED v monoterapii (RCT – randomizované kontrolované studie; FOK – fokální záchvaty; GEN – generalizované záchvaty)

AED	RCT studie v monoterapii	Základní charakteristika použití v monoterapii
Karbamazepin	+ dospělí FOK	Široce používané AED v dospělé i dětské epileptologii u fokálních záchvatů
Valproát	+ dospělí FOK + dospělí GEN	Široce používané AED v dospělé i dětské epileptologii u fokálních i generalizovaných záchvatů
Fenytoin	+ dospělí FOK + děti FOK	Omezeně používaný
Lamotrigin	+ dospělí FOK + děti FOK + dospělí GEN + absence	Široce používané AED ve všech věkových skupinách (mimo nejmladších věkových skupin) u fokálních a generalizovaných záchvatů
Levetiracetam	+ dospělí FOK	Používání v monoterapii dospělých fokálních záchvatů a „off-label“ v monoterapii fokálních záchvatů u dětí a dospělých s idiopatickými generalizovanými epilepsiemi (IGE)
Topiramát	+ dospělí FOK + děti FOK	V monoterapii méně používaný
Oxcarbazepin	+ dospělí FOK + děti FOK	V ČR nepoužívaný jinak viz. karbamazepin
Zonisamid	-	„Off-label“ použití u dospělých v monoterapii fokálních epilepsií a generalizovaných záchvatů v rámci IGE

■ Lepší „compliance“ pacienta

Tato skutečnost nebyla nikdy ve vztahu k monoterapii nebo polyterapii AED studována. Nicméně metaanalýza publikovaná v roce 2001 prokázala lepší compliance u pacientů s nižší frekvencí dávkování AED (Claxton et al., 2001)

■ Nižší teratogenicita

Řada klinických prací a dílčích výsledků probíhajících těhotenských registrů jasně ukazuje, že teratogenní riziko je signifikantně vyšší, pokud je pacientka léčena v prvním trimestru gravidity více léky. Tato skutečnost vedla k jednoznačnému doporučení monoterapie pro první trimestr gravidity (Harden et al., 2009)

■ Nižší cena

Je logické, že použití menšího počtu léků obecně zatěžuje méně finančně jak zdravotnický systém, tak i pacienta.

Alternativní monoterapie by tedy měla v léčbě epilepsie následovat po selhání první monoterapie. Důvod selhání iniciální monoterapie má vliv na možnou účinnost alternativní monoterapie. **Pacienti, u nichž první monoterapie selhala z důvodu nežádoucích účinků, mají 2–3x vyšší pravděpodobnost (než pacienti, u kterých byla iniciální monoterapie neúčinná), že budou plně kompenzováni na alternativní monoterapii** (Kwan a Brodie, 2000;

Holland a Glauser, 2007). Tabulka 1 uvádí příklady pacientů, kteří jsou a nejsou vhodní k alternativní monoterapii.

Která antiepileptika lze v alternativní monoterapii použít?

Tabulka 2 uvádíme antiepileptika, která jsou v současné době používána pro monoterapii epilepsie (včetně alternativní).

Ostatní antiepileptika neuvedená v tabulce 2 jsou pro monoterapii epilepsie používána jen velmi zřídka nebo vůbec ne.

Závěr

Je jasné, že v terapii epilepsie je nutno vždy přihlédnout k individualitě pacienta a brát v potaz pohlaví, věk, komorbiditu a další faktory.

Alternativní monoterapie má své nepochybné místo v terapii epilepsie. Nutno na ni pomyslet vždy při selhání iniciální monoterapie, a to zejména tehdy, pokud příčinou selhání léčby byly NÚ.

Literatura

1. Canevini MP, De Sarro G, Galimberti CA, Gatti G, Licchetta L, Malerba A, Muscas G, La Neve A, Striano P, Perucca E, SOPHIE Study. Relationship between adverse effects of antiepileptic drugs, number of coprescribed drugs, and drug load in a large cohort of consecutive patients with drug-refractory epilepsy. *Epilepsia* 2010; 51: 797–804.

2. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clinical Therapeutics* 2001; 23: 1296–1310.

3. Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, Hauser WA, Gronseth GS, French JA, Wiebe S, Thurman D, Koppel BS, Kaplan PW, Robinson JN, Hopp J, Ting TY, Gidal B, Hovington CA, Wilner AN, Vazquez B, Holmes L, Krumholz A, Finnell R, Hirtz D, Le Guen C, American Academy of neurology, American Epilepsy Society. Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2009; 50: 1237–1246.

4. Holland KD, Glauser TA. Response to carbamazepine in children with newly diagnosed partial onset epilepsy. *Neurology* 2007; 69: 596–599.

5. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342: 314–319.

6. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. *Lancet Neurol*. 2003; 2: 347–356.

doc. MUDr. Robert Kuba, Ph.D.

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



Kombinovaná terapie epilepsie

prof. MUDr. Vladimír Komárek, CSc.

Klinika dětské neurologie 2. LF UK a FN Motol

Centrum pro epilepsie Motol, Praha

Seznam zkratk:

CBZ – karbamazepin

ETS – etosuximid

FBM – felbamat

LCM – lacosamid

LEV – levetiracetam

LTG – lamotrigin

PB – fenobarbital

PHT – fenytoin

PRM – primidon

TPM – topiramat

VGB – vigabatrin

VPA – valproát

Není pochyb, že dle správné klinické praxe a v souladu s doporučeními léčebnými

postupy je prvním krokem u všech pacientů s potvrzenou epilepsií **iniciální monoterapie** léčivem první volby. Méně jednoznačný je krok druhý – v případě neúspěchu prvního antiepileptika bývá doporučována **alternativní monoterapie** jiným léčivem první nebo druhé volby a teprve po jejím selhání **kombinovaná terapie** dvěma racionálně zvolenými antiepileptiky (Hovorka, 2007). Tento postup lze bez výhrad akceptovat, pokud první lék má jen minimální efekt nebo je již od počátku špatně snášen. V ostatních případech by měla být racionální kombinovaná terapie zvážena již u pacientů nedostatečně kompenzovaných prvním lékem, a to zejména u dětí a v případech, kdy:

1. první lék sice jednoznačně „zabere“ (významně se zredukuje počet záchvatů i jejich intenzita), ale pacient není zcela kompenzován (např. má ojedinělé aury či slabší noční záchvaty) a po zvyšování dávky se zvyrazňují nežádoucí účinky

2. z povahy záchvatů a/nebo z EEG je pravděpodobný podíl dvou či více etiopatogenních komponent a iniciální monoterapie vede k potlačení jen jedné z nich

3. jde o věkově vázané epileptické syndromy, a to především o formy s nepříznivou prognózou, u kterých je malá pravděpodobnost efektu alternativní monoterapie

První scénář je v praxi poměrně běžný a pacient se mnohdy nechce vzdát prvního léku,

Neurol. praxi 2011; 12 (5): 369–371

který mu, i když jen částečně, pomohl. V tomto případě je možné zavedení přidatné („add on“) léčby již po prvním pokusu o kompenzaci monoterapií. Kromě vědomě plánovaného upřednostnění kombinované terapie před alternativní monoterapií, se setkáváme i s více či méně nechtěným „zamrznutím“ na dvojkombinaci v průběhu přechodu na jinou monoterapii (v období redukce prvního léku a titrace léku druhého), kdy dojde k plné kompenzaci záchvatů, pacient je s tímto stavem spokojen a obává se relapsu při úplném vysazení prvního léčiva. V tomto případě obvykle respektujeme přání pacienta a ponecháváme zdánlivě neracionální, ale fungující kombinaci dvou antiepileptik.

Druhý scénář vychází z koncepce založené na hypotéze, že mechanismus vzniku a rozvoje záchvatů lze rozdělit na jednotlivé etiopatogenetické složky (komponenty). Existenci těchto komponent prokázal Servit se spolupracovníky (1987) v experimentálních i klinických studiích a na tomto základě doporučuje tzv. etiopatogenetickou terapii zacílenou na potlačení těchto komponent. Servit rozlišuje komponentu spouštěcí (epileptický podnět), fokální (epileptické ohnisko) a dále tzv. záchvatovou pohotovost resp. modulační složky retikulo-talamokortikální a diencefalotemporální. Podrobnější rozbor tohoto konceptu a jeho klinické relevance by přesáhl vymezený rámec příspěvku.

Třetí scénář bývá realizován u dětí trpících věkově vázanými epileptickými syndromy – nejtypičtějším příkladem je **Lennox Gastautův syndrom**, k jehož charakteristikám patří současný výskyt záchvatů s různými etiopatogenetickými komponentami (např. tzv. atypické absence a sekundárně generalizované tonické záchvaty). Proto u tohoto syndromu upřednostňujeme kombinovanou léčbu před alternativní monoterapií. **U Westova syndromu** hraje roli čas – je třeba zbavit dítě jak infantilních spasmů, tak hypersymie co nejdříve, a proto v případě neuspokojivé odezvy na iniciální monoterapii přidáváme druhý lék první volby (k vigabatrínu ACTH a vice versa) již druhý či třetí týden po zahájení. **U Dooseho syndromu** (myoklonicko-astatické epilepsie) jsou velmi dobré zkušenosti s poměrně časným přidáním malých dávek clonazepamu k iniciální monoterapii valproátem. Obdobně je

u **novorozeneckých křečí** k barbiturátu přidáván fenytoin s prokazatelně vyšší efektivitou této dvojkombinace před alternativní monoterapií fenytoinem. Kombinace dvou antiepileptik je na místě i u některých příznivějších syndromů, např. u věkově vázaných absencí (**CAE**), kde bývá efektivnější kombinace valproátu s etosuximidem než alternativní monoterapie (Deckers, 2000; Dolanský, 2000)

Diskuze a závěr

Historie sporu mezi zastánci monoterapie a příznivci polyterapie je více jak padesátiletá a místy připomíná kyvadlo – po desetiletích monoterapeutické hegemonie začíná v 60. a 70. letech převažovat tendence kombinovat a v rámci tohoto trendu jsou vyvíjena antiepileptika obsahující dvě generická léčiva. V 80. letech znovu dominuje monoterapie a v devadesátých letech dochází k určité renesanci kombinované léčby (Deckers, 2000; Dolanský, 2000). Velmi zasvěcený přehled výhod a nevýhod kombinované léčby podává již zmíněná souhrnná práce Hovorky (2007). Recentně analyzují racionálnost kombinací antiepileptik práce St Luise (2009) a Brodieho (2011). Ze souhrnu dosavadních poznatků vyplývá, že podkladem kombinované terapie by měla být na jedné straně dostatečná znalost semiologie záchvatů a etiopatogeneze epileptických syndromů a na straně druhé farmakokinetických interakcí a mechanismů působení zvolených antiepileptik. Shodují se s převažujícím názorem, že pro kombinace jsou vhodnější antiepileptika s rozdílným mechanismem účinku, s nízkým interaktivním indexem, vysokým terapeutickým indexem a s minimální kumulativní toxicitou. V literatuře je více prací publikujících výsledky podložené zvířecími experimenty než klinickými dvojité slepými studiemi. Z 42 experimentálních studií plyne, že aditivní efekt má kombinace PHT s PB, PHT s CBZ, PHT s VPA, CBZ s VPA, VPA s ETS a VPA s CLZ. Dle 22 klinických studií lze doporučit kombinaci VPA s LTG, CBZ s VPA a u dětí s Lennox Gastautovým syndromem valproát s felbamátem (Decker, 2000). Na druhé straně jsou kombinace méně vhodné, a to především z hlediska nárůstu nežádoucích účinků – aktuálním příkladem je „add on“ terapie lacosamidem (inhibitorem pomalé

aktivace sodíkových kanálů). Vyšší incidence závratí se objevuje při kombinaci lacosamidu s léčivou potlačujícími rychlou aktivaci sodíkových kanálů (carbamazepin či fenytoin) než v kombinaci s antiepileptiky s jiným mechanismem účinku. Při rozhodování o vhodné kombinaci je však třeba uvažovat nejen o etiopatogenetických komponentách a mechanismech účinku, ale i o pacientovi z hlediska jeho aktuální situace i dlouhodobého výhledu. Příkladem může být podávání lamotriginu s valproátem. Tato kombinace může být ideální u mladého muže s obtížně léčitelnou juvenilní myoklonickou epilepsií a naopak nežádoucí u ženy ve fertilním věku, a to s ohledem na vysoká rizika pro plod v případě gravidity.

Vzhledem k limitovanému rozsahu článku jsem se mohl dotknout problematiky kombinace jen povrchně a neuspokojené čtenáře odkazuji na citovanou literaturu. Rád bych závěrem zdůraznil, že iniciální monoterapii lze považovat za zlatý standard epileptologické péče, ale jako redakci ustanovený „advocatus diaboli“ musím zpochybnit kanonizaci alternativní monoterapie. Racionální dvojkombinace je rovnocennou alternativou a vždy by měla být zvažována v případě neuspokojivé kompenzace pacienta iniciální monoterapií. Je však třeba postupovat individuálně a „šít terapii na míru“, dle všech dostupných informací, a to jak o pacientovi a jeho epilepsii, tak i o všech aspektech podávaných léků.

Literatura

1. Brodie MJ, Sills. Combining antiepileptic drugs – Rational polytherapy? *Seizure*, 2011; 369–375.
2. Deckers CLP, Czuczwar SJ, Hekster YA, Kewser A, Kubová H, Meinardi H, Potsalos PN, Renier WO, Van Rijn CM. Selection of antiepileptic drug polytherapy based on mechanism of action: the evidence reviewed. *Epilepsia* 2000; 41: 1364–1374.
3. Dolanský J. Současná epileptologie, Triton, Praha 2000.
4. Hovorka J, Nežádál T. Kombinovaná léčba antiepileptiky u epilepsie: taktika, volba léků, interakce, *Neurol. prax*, 2007; 2: 76–82.
5. St. Louis EK. Truly “Rational” Polytherapy: Maximizing Efficacy and Minimizing Drug Interactions, Drug Load, and Adverse Effects *Curr Neuropharmacol*. 2009; 7(2): 96–105.

prof. MUDr. Vladimír Komárek, CSc.

Klinika dětské neurologie 2. LF UK
a FN Motol
Centrum pro epilepsie Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
vladimir.komarek@fnmotol.cz

