

STARÁ A NOVÁ ANTIEPILEPTIKA U DOSPĚLÝCH

prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc.

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

Antiepileptické léky (AE) rozdělujeme na klasická, standardní a na nová AE. Rozdíly jsou především v mechanismech působení, v jejich nežádoucích účincích a vzájemných interakcích. Naším cílem je individualizace terapie. Nová AE, která jsou k dispozici v ČR a/nebo v SR: gabapentin, lamotrigin, levetiracetam, oxcarbamazepin (jen v SR), tiagabin, topiramát, vigabatrin (opuští se) a felbamát (jen syndrom Lennox-Gastaut). Výhodou „starých“ AE je dlouhodobá zkušenost s jejich používáním a nižší cena. Nová AE mají většinou méně nežádoucích účinků, interakcí a liší se svými mechanismy účinku, takže lék může být účinný u pacientů, u kterých předchází AE selhání. Všechna nová AE jsou indikována jako přídatná terapie, některá i pro monoterapii. Nová AE mají potenciál pro nové indikace.

Klíčová slova: antiepileptika, epilepsie.

Tvrzení, že nemocné s epilepsií léčíme antiepileptiky (AE) je na první pohled banální. Přesto se za ním skrývá řada nezodpovězených otázek. Především co léčíme antiepileptiky? Nemoc epilepsií? Její příčiny? Záchvaty? Elektrografické koreláty nemoci? Na tuto i další otázky známe odpovědi jen částečně. Kritériem účinnosti AE je dosažení úplného vymizení záchvatů, resp. redukce počtu záchvatů. Neléčíme EEG. Rádi bychom nejenom zastavili progresi, ale i vyléčili nemoc epilepsií, avšak to se nám zdaří jen vzácně a často nevíme, kdy v těchto případech jde o důsledek terapie a kdy jde o spontánní vyhojení patologického procesu. To ovšem neplatí v případě chirurgické resekce epileptogenní tkáně. Vedle známých pravidel určujících způsob života je léčba epilepsie hlavně farmakologická, jenom v případě jejího selhání můžeme přistoupit k chirurgickému řešení. Antiepileptické léky rozdělujeme na klasické, standardní a na nová AE (nerad používám výraz antiepileptika III. generace, protože, pokud začneme počítat od bromidů, současně nové léky jsou generací asi pátou nebo šestou). Kromě toho jsou ojediněle používány staré, nyní již většinou opuštěné léky jako bromidy (zcela výjimečně), acetazolamid. Regionální rozdíly v oblíbenosti různých léků jsou často spíše než racionálními důvody dány tradicí, vzděláním, vlivem farmaceutických společností. Některé země jsou více konzervativní než jiné, např. v USA jsou stále podávány barbituráty, zatímco v jiných zemích od nich bylo většinou upuštěno.

Svými účinky jsou „staré“ i „nové“ léky ve většině indikací u epilepsie dospělých v zásadě vzájemně zaměnitelné. Rozdíly jsou především v mechanismech působení, v jejich nežádoucích účincích (NÚ) a vzájemných interakcích.

Hlavní mechanismy účinku lze rozdělit do tří skupin (2, 7)

- blokáda napěťově vázaných Na^+ a Ca^{++} kanálů
- posílení GABAergní inhibice
- potlačení účinků excitačních aminokyselin.

Možné jsou však i jiné mechanismy, např. působení na K^+ mechanismus nebo vazba na specifické receptory. Antiepileptický účinek levetiracetamu není však úplně vysvětlen žádným ze známých mechanismů.

Současný model předepisování AE je empirický – spíše než založený na patofyziologické a farmakologické úvaze. Karbamazepin (CBZ) a valproát resp. kyselina valpro-

ová (VPA) jsou léky první volby. Druhou volbou jsou fenytoin (PHE) a primidon, jejich preskripcce však klesá. Jako přídatnou terapii můžeme použít benzodiazepiny clonazepam a clobazam. Nedoporučujeme používání fenobarbitalu. Sultiam (Ospolot) je podáván dětem. Použití u dospělých pacientů s parciálními a sekundárně generalizovanými záchvaty a účinnost těchto léků jsou podobné; naše volba je ovlivněna snahou minimalizovat výskyt nežádoucích účinků. U ložiskových epilepsií, které jsou v dospělosti zdaleka nejčastější, úspěch léčby závisí méně na lokalizaci epileptogenní zóny než na charakteru patologické léze. Menší úspěch farmakoterapie můžeme očekávat u kortikální dysgeneze, u meziální sklerózy nebo u kombinací obou než např. u epilepsie způsobené meningeomem. Naším cílem je individualizace terapie, tj. indikovat léčbu optimální pro léčené individuální. Musíme přitom brát v potaz nejenom typ záchvatů a jejich příčinu, ale i souběžné nemoci a jejich léčbu, psychosociální faktory, v budoucnu genetickou výbavu pacienta.

Zahájení a taktika léčby

Musíme mít jistotu, že pacient trpí epilepsií a že jeho záchvat není vyvolán jinými okolnostmi, např. intoxikací. Proto doporučujeme začínat s terapií po prvním záchvatu jenom u symptomatických záchvatů, jejichž příčinu nemůžeme ihned odstranit. Naše rozhodnutí musí být individuální u každého pacienta; nejdříve musíme určit příčinu, riziko opakování, typ záchvatu atd. U sporadických záchvatů s výskytem menším než 1× za rok zvažujeme, zda potlačení záchvatů převáží možné nežádoucí účinky dlouhodobého podávání léků.

Ideální léčbou je monoterapie, protože je prostá rizika interakcí s jiným lékem a kumulace jejich nežádoucích účinků. Pokud je to možné, snažíme se vyhnout polyterapii. Vždy zahajujeme monoterapií, zvyšujeme dávku až do maximálního limitu a pokud léčba není úspěšná, pokoušíme se o monoterapii druhým lékem. Pouze poté přistoupíme ke kombinaci s dalším lékem. Racionální polyterapie by měla brát v úvahu potenciální aditivní nebo infra-aditivní antiepileptické nebo toxické účinky. Je mnoho možných kombinací, avšak údaje o vhodných kombinacích AE nejsou dostatečné. Zde uvádím několik příkladů, jsou možné i další kombinace (1,2):

CBZ + VPA, (topiramát) TPM, (gabapentin) GBP, (lamotrigin) LTG; VPA + LTG (cave aditivní efekt), TPM, (tiagabin) TGB; TPM + LTG; GBP + LTG, TPM. Zdá se, že (levetiracetam) LEV a snad i GBP je možné kombinovat se všemi léky. Rovněž interakce TPM jsou vzácné. Induktory a inhibitory jaterních enzymů CBZ, PHE a VPA ovlivňují koncentrace léků metabolizovaných játry. Je těžké doporučit optimální kombinaci 3 léků. Přístup je vždy empirický a velmi individuální. Může také docházet k interakcím mezi AE a jinými léky. Vlivem induktorů a inhibitorů jaterních enzymů CBZ, PHE, VPA může docházet k ovlivnění hladiny kontraceptiv, antikoagulancií, některých antibiotik a dalších léků. Jiné léky mohou zvýšit hladinu AE v krvi; například salicyláty mohou zvyšovat hladinu VPA. Popis interakcí AE přesahuje rozsah této práce, vyžádá si další článek v budoucnu.

Rovněž se v této práci nevěnuji otázkám spojeným s ukončením terapie.

Tolerance se vyvíjí u mnoha, možná všech léků, a nebyla dostatečně studovaná. Definovaná je jako redukce účinnosti při nezměněném podávání. Typická situace „honey moon“ je třeba u mezeitemporální sklerózy, kdy lék po léta účinně blokuje záchvaty, pak však ztrácí účinnost a nikdy ji již nenabude. Častá je krátkodobá tolerance, kterou vidíme u refrakterních epilepsií, kdy lék účinkuje několik týdnů nebo měsíců. Příčiny tolerance nejsou známy. Možných vysvětlení je několik: farmakokinetické, tedy pokles sérových hladin; farmakodynamické – změna na úrovni receptorů; dále se může podílet dynamika onemocnění, resp. interakce různých faktorů.

Stanovení koncentrace antiepileptik v séru má význam zejména při neúčinnosti anebo poklesu účinnosti (vzniku tolerance na lék) a při výskytu nežádoucích účinků. V případě pochybností můžeme měřit koncentrace v séru několikrát během dne, abychom získali profil jejich dynamiky. Měli bychom si být vědomi, že cílové hodnoty v séru jsou statisticky optimální. U jednotlivých pacientů může být lék efektivní dokonce i při nízkých sérových hodnotách; na druhé straně, lék může být dobře snášen i při hodnotách přesahujících doporučené rozmezí. Stanovení sérové koncentrace AE by mělo sloužit pro stanovení individuální optimální dávky. Sérové hladiny se rutinně stanovují u starších AE. U nových AE je předpokládán lineární vztah mezi dávkou a hladinou. Výrobci nedoporučují stanovování hladin nových AE – nebyly stanoveny statisticky ověřené hodnoty. Přesto lze určit hladinu odpovídající individuálně optimální dávce a sledovat eventuální změny hladin v přípa-

dě ztráty účinnosti anebo vzniku NÚ. Některá pracoviště proto stanovují sérové koncentrace i nových AE.

Vážným problémem je **teratogenita AE (9)**. Matky se záchvaty avšak bez AE nemají zvýšené riziko poškození plodu in utero ve srovnání s kontrolní skupinou. Za teratogenezi jsou zodpovědné především léky, resp. expozice geneticky senzitivních plodů lékům a jejich metabolitům. Vlastní mechanismus teratogeneze není znám, je celá řada hypotéz – oxidativní stres, embryonální arytmie, inhibice metabolismu kyseliny listové, interakce s glukokortikoidními receptory a další. Teratogenní efekt starých AE, zejména VPA, PHE a CBZ je dobře znám a zvyšuje se při kombinaci více léků. Je možné, že po této stránce jsou nová AE výhodnější (nejlépe jsme informováni o LTG), avšak jednoznačně to budeme moci potvrdit až za několik let, po vyhodnocení mezinárodních registrů shromažďujících data těhotných žen užívajících AE.

Nová antiepileptika (přehled viz tabulka 2)

V této části se mimo publikované práce opírám o sdělení přednesená na 6th Eilat conference of new antiepileptic drugs, která se konala v Taormině ve dnech 7.–11. 4. 2002 (9).

Gabapentin, lamotrigin, levetiracetam, oxcarbamazepin (OCB), tiagabin, topiramát, vigabatrin (VGB) a částečně felbamát jsou registrované v ČR a/nebo v SR. Všechny jsou používány jako přídatné terapie u refrakterní epilepsie. U všech byl spolehlivě prokázán antiepileptický efekt ve srovnání s placebem. Chybí však přesvědčivý důkaz o rozdílech v účinnosti a toleranci (3, 4, 8). Zonisamid (ZNS), fosphenytoin nemáme k dispozici.

Nová AE jsou opravdu nová, podávání prvního z nich, VGB, bylo povoleno v r. 1989. Většina z nich byla cíleně vytvořena tak, aby působila na určité patofyziologické mechanismy. Nová AE jsou podávána v indikacích a dávkování, která se opírají především o farmakologické studie. Jsou tedy závislé na tom, jak byly studie koncipovány. Klinická praxe někdy vede k dodatečnému přehodnocení indikací, doporučeného postupu a dávkování. Výsledkem farmakologických studií bylo doporučení příliš nízkého dávkování u GBT a LTG a příliš vysokého u TPM. Komplikace léčby LTG a TPM jsou mnohem méně časté poté, co se upravilo jejich titrační schéma. Podobně nejsou úplně známy optimální dávky, takže je možné, že některé léky budou mít lepší účinek a méně NÚ při jiném dávkování, než které je doporučováno v současnosti. Např. u LTG a GBP nebyly dostatečně prozkoumány vysoké dávky. Některé léky mohou ve vysokých dávkách zvyšovat frekvenci záchvatů (fenytoin), ale naopak GBP je zřejmě účinný a tolerovaný v dávkách zřetelně převyšujících doporučené dávkování – byl úspěšně podáván až v dávce 6 000 mg. Kupodivu studie dospělých pacientů pracují s dávkováním nevztaženým na tělesnou váhu, takže výsledky v různých populacích se mohou různit. Pravidlem tomu tak je u studií prováděných na asijské populaci, která má v průměru mnohem menší hmotnost, než populace evropská nebo americká.

Tabulka 1. Pravděpodobnost dosažení stavu kdy jsou potlačeny všechny záchvaty progresivně klesá s nutností měnit farmakoterapii

monoterapie prvním lékem – 47 %
monoterapie druhým lékem – 13 %
monoterapie třetím lékem – 1 %
kombinace dvou léků – 60±3 %
po selhání kombinace tří léků je pravděpodobnost stavu bez záchvatů 5 %
přibližně 20–25 % pacientů s epilepsií je farmakorezistentních

Nová AE v monoterapii jsou jinak dávkovaná než v polyterapii. Monoterapie novými AE je poměrně nedávného data, chybí interakce a podává se jiné populaci pacientů (zpravidla na začátku nemoci nebo u méně těžké epilepsie). Hledá se minimální účinná dávka. Např. TPM je doporučován v dávce 100 resp. 200 mg, avšak u části nemocných stačí 50 mg (polyterapie 200 až 600 mg). Nízké dávkování snižuje cenu denní dávky, a tím činí monoterapii novými AE přístupnější. Zda monoterapie novými AE povede k lepší prognóze, než je tomu u starých AE, se však dovíme až po delších zkušenostech.

Jsou nová AE lepší než stará? K přesným závěrům nelze zatím dospět s ohledem na rozdíly v účinnosti a NÚ u nových a starých léků. Studie, které by srovnávaly jednotlivá AE mezi sebou, se objevují zřídka. Zdá se však, že nová AE jsou lépe tolerována. Rozdíly v účinnosti a toleranci mezi

jednotlivými novými AE jsou studovány. Rozdíly v cenách terapie u jednotlivých „starých“ AE jsou velké a představují okolo 1/4 – 1/3 ceny terapie „novými“ AE. Ceny jednotlivých nových AE se rovněž podstatně neliší, avšak jejich aktuální cena se mění v závislosti na jednáních kategorizačních komisí. Výhodou „starých“ AE je dlouhodobá zkušenost s jejich používáním. Dlouhodobá účinnost, tolerance, nežádoucí účinky a teratogenita jsou u nich celkem dobře známé. Nová AE se liší svými mechanismy účinku, takže některý lék může být účinný u pacientů, u kterých přechází AE selhalo. Indikace stále ještě nejsou úplně specifikovány; nová AE mají potenciál pro nové indikace. Nejsou přesně známy jednak všechny pozitivní terapeutické účinky, dlouhodobý efekt, avšak asi ani všechny nežádoucí účinky. Všechna nová AE jsou indikována jako přídatná terapie. Na našem pracovišti je až na výjimky podáváme jako přídatnou terapii po selhání léčby nejméně dvou standardních léků.

Tabulka 2. Nová antiepileptika registrovaná v ČR uvedená v číselníku, stav IV/2002

Účinná látka	HVLP	Indikace
vigabatrin	SABRIL por tbl flm 500 mg	Epilepsie, která není uspokojivě zvládnuta jinými antiepileptiky, zejména epilepsie s parciálními záchvaty i bez generalizace. Infantilní spazmy (Westův syndrom).
tiagabin	GABITRIL tbl 5 mg, 10 mg, 15 mg	Přídavná (add-on) léčba parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní, u nichž nejsou jiná antiepileptika dostatečně účinná. Přípravek je určen pro dospělé a děti starší 12 let.
lamotrigin	LAMICTAL ctb 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg	Epilepsie: záchvaty parciální a záchvaty generalizované tonicko-klonické, které nejsou dostatečně kompenzovány na stávající medikaci, tedy převážně jako add-on terapie.
felbamát	TALOXIA sus 230 ml 120 g/ml, 400 mg, 600 mg	U dospělých a dětí od 4 let věku, kteří trpí Lennox-Gastautovým syndromem, se používá v kombinaci s dalšími epileptiky.
topiramat	TOPAMAX cps 15 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg	Monoterapie epilepsie u dospělých a dětí od 2 let s nově diagnostikovanou epilepsií nebo k převedení 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.
gabapentin	NEURONTIN cps 100 mg, 300 mg, 400 mg	Epilepsie: se záchvaty parciálními s jednoduchou i komplexní symptomatologií, i u záchvatů se sekundární generalizací a záchvatů generalizovaných tonicko-klonických.
levetiracetam	KEPPRA tbl obd 250 mg, 500 mg, 1000 mg	Přídavná terapie při léčbě záchvatů sparciálními (ohraničenými) nástupem bez sekundární generalizace nebo s ní u pacientů s epilepsií.

1. AISLP, electronic version, 2. Číselník VZP
Z materiálů LIC zpracovala Mgr. Pavla Fuksová

Indikace nových AE

1. Rezistence na terapii standardními AE.
2. Intolerance standardních AE.
3. Určité specifické syndromy (např. tuberózní skleróza)
4. Nově se zavádí monoterapie novými AE na začátku onemocnění. Nižší dávkování ve srovnání s dávkováním u refrakterní epilepsie ji činí i cenově přístupnější.
5. Některé neepileptické indikace (např. bipolární porucha, bolest) jako léky druhé volby.

Limitujícím faktorem pro používání **felbamátu** (Talo-xa) je výskyt aplastické anémie a hepatotoxicity. Lze jej podávat jen u infantilních epilepsií, jmenovitě u syndromu Lennox-Gastaut.

Gabapentin (Neurontin) je klinicky používán od roku 1993. V současnosti je schváleno v 80 zemích jeho podávání jako přídatná terapie epilepsie, v 37 zemích monoterapie a v 62 zemích pro léčbu neuropatické bolesti. Užívá jej více než 1 milion lidí, nežádoucí účinky jsou vzácné. Způsobuje zvýšení syntézy GABA a dochází k interakci s napětově závislými Ca^{++} kanály, avšak není jasné, zda tyto vlastnosti souvisejí s antiepileptickým účinkem. Je dobře snášen. Nedávno byly provedeny klinické výzkumy s používáním GBP u dětské populace s dávkami do 1 800 mg denně a u dospělé populace s vysokými dávkami, ojediněle až 6 000 mg denně, s velkou antiepileptickou účinností. Lze očekávat zvýšení doporučeného dávkování. Ve srovnávacích studiích je účinnější a lépe snášen než CBZ. Má analgetické a anxiolytické účinky.

Lamotrigin (Lamictal) užívá více než 3 miliony lidí v 90 zemích. Primárním účinkem je blokáda napětově závislých Na^{+} kanálů, dále působí na Ca^{++} a GABA mechanismus. Studovaná je redukce aktivity excitačních aminokyselin. LTG je dobře tolerované AE se širokým spektrem účinnosti. Mimo indikaci společnou všem novým AE je úspěšnost tohoto léku prokazována v řadě dalších oblastí – absence, u Lennox-Gastautova syndromu, jako přídatné terapie u dětské parciální epilepsie, monoterapie. LTG má dob-

rý efekt na generalizované záchvaty. Ve srovnávacích studiích byl LTG u starších pacientů lepší než CBZ a u parciálních a generalizovaných záchvatů lepší než VPA.

Z NÚ je nejvýznamnější kožní postižení (vyrážka – rash a toxická epidermální nekrolýza). Vyskytovalo se stejně často jako při léčbě CBZ a PHE, tedy asi u 1 % dětí a u 0,5 % dospělých. Rash při terapii LTG je závislý na rychlosti titrace a ne na výši celkové dávky. Kožní NÚ se staly vzácnými při pomalé titraci dávky. To je také důvod, proč je nutné respektovat titrovací schéma. Kontraceptiva a těhotenství vedou ke snížení plazmatické hladiny LTG (a některých dalších AE). Zejména v poslední třetině gravidity je někdy potřeba zvyšovat dávku a vrátit se k původní dávce ihned po porodu. Porodní defekty ve dvou na sobě nezávislých registrech byly v cca 1,8 %, takže kauzální vztah k LTG nebyl prokázán. Riziko však narůstá v případě polyterapie a zejména kombinace s VPA. Kombinace s VPA vede ke zvýšení účinnosti, avšak také ke zvýšení rizika NÚ. Přidávají se indikace mimo epilepsii – bipolární porucha.

Oxcarbazepin (Trileptal) způsobuje blokádu napěťově závislých Na^+ kanálů, výsledkem čehož je stabilizace hyperexcitovaných membrán a modulace K^+ a Ca^{++} aktivity. Jeho preskripcce v USA po zavedení do praxe před 2 roky má nejrychlejší nárůst ze všech nových AE. Používá se v monoterapii a jako přídatná terapie. Vyvolává málo lékových interakcí. Jeho účinnost je podobná CBZ, VPA a PHE, ale s výrazně větší snášenlivostí. Přesto jsou méně závažné nežádoucí účinky (únavnost, závrať, somnolence) poměrně časté. Probíhají studie s podáváním u neuralgie trigeminu, neuropatické bolesti, radikulopatie. Na rozdíl od SR není v ČR registrován.

Tiagabin (Gabitril) inhibuje re-uptake GABA. V současnosti jej užívá asi 100 000 pacientů, avšak nárůst jeho preskripcce v USA je nižší než u ostatních AE.

Jeho profil je rozdílný oproti VGB. Má podobné spektrum jako PHE, ale má méně běžných nežádoucích účinků. Mezi mírné NÚ patří somnolence, závrať, anxieta a třes u časných titračních fází. Existují ojedinělé zprávy o vztahu ke vzniku non-konvulzivního statu a deprese. Neakumuluje se v retině a nebyl prokázán vztah k poruchám zorného pole. Používá se v přídatné terapii. 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 neuropatické bolesti, migrény a poruchách spánku u starších lidí.

Topiramát (Topamax) působí více mechanismy – blokádu Na^+ kanálů, blokádu kainát/AMPA glutamátových receptorů, zvýšením GABA aktivity, inhibicí karboanhydrázových izoenzymů, dále působí na Ca^{++} a K^+ mechanismy. Užívá jej 1,1 milionu nemocných. TPM má široké spektrum účinnosti a je dobře snášen (6). Používá se jako přídatná terapie u dospělých i dětí včetně syndromu Lennox-Gastaut a u generalizovaných záchvatů a v monoterapii. Původně bylo doporučováno příliš vysoké dávkování, při nižších dávkách klesá počet a závažnost NÚ. Hledá se optimální nízká dávka, např. testuje se dávka 200 mg při po-

dávání spolu s CBZ. Při použití v monoterapii jsou účinné nižší dávky – většinou 100 mg ale někdy jen 50 mg. Interakce s CBZ a VPA asi neovlivňují výskyt NÚ, není interakce s LTG, kontraceptivy. Clearance je věkově závislá, u dětí zhruba poloviční než u dospělých. Běžné NÚ jako somnolence, poruchy koncentrace, celkové zpomalení jsou asi stejně vyjádřené jako u CBZ. V neuropsychiatrických testech lze pozorovat kognitivní poruchy, které jsou většinou přechodné, avšak někteří pacienti je netolerují. Další NÚ jsou úbytek váhy a zejména urolitiáza, ale nebyla pozorována systémová toxicita. Nebyl prokázán vztah k hepatálnímu selhání. U 54 pacientů byl popsán topiramátový okulární syndrom: akutní bilaterální myopie, bolest oka, vznikl vždy v 1. měsíci terapie a odezněl po jejím vysazení. Většinou NÚ lze předejít postupnou titrací. Při dávce 100 mg/den (monoterapie) je málo NÚ: parestezie, anorexie, pokles váhy. V registrech gravidity nejsou zprávy o teratogenním působení. Je testováno podávání u nekonvulzivních záchvatů, infantilních spasmů, parciálních záchvatů u dětí. Nové testované indikace jsou migréna, psychiatrická onemocnění, obezita, diabetes (TPM byl původně vyvíjen jako antidiabetikum). Vzhledem k širokému spektru účinků je považován za kandidáta na neuroprotektivum.

Vigabatrin (Sabril) patří mezi nejstarší „nová“ AE. Zvyšuje koncentraci GABA. Používá se u infantilních spasmů a doznívá jeho podávání v terapii. Jeho účinnost je srovnatelná s CBZ. Nežádoucí účinky zahrnují ospalost, závrať, atd. Způsobuje poruchy chování u dospělých v 3,4 % a u dětí v 6 %. U 30 % léčených pacientů způsobuje koncentrické zúžení zorného pole. Mechanismus toxického účinku zůstává neznámý. Při podávání VGB musí být prováděny pravidelné kontroly zorného pole. Při zjištění poruchy by léčba VGB měla být ukončena. Nově podáváme VGB jenom při selhání jiných možností.

Levetiracetam (Keppra) vykazuje silnou antiepileptickou aktivitu a jeví se jako jeden z nejbezpečnějších léků. Je to nejmladší z nových AE, v současnosti jej užívá cca 100 000 nemocných. Mechanismus účinku není odvozen od žádného známého antiepileptického mechanismu, i když má mírný účinek na GABA a Ca^{++} aktivitu. Je tedy možné očekávat jeho účinek i u některých pacientů s rezistencí na jiné léky. Nebyla prokázána žádná léková interakce, takže jej lze libovolně kombinovat. Nežádoucí účinky zahrnují zřídka se vyskytující somnolenci a závrať. Lék není nutné titrovat. Nebyl pozorován vznik tolerance na LEV. Je účinný u dětí a ve stáří. Dobré výsledky byly referovány u refrakterních epilepsií. Probíhají studie s monoterapií. U zvířat jsou prokázány anxiolytické účinky a zvýšení paměťové aktivity. Je to slibný lék, jeho nevýhodou jsou poměrně malé zkušenosti související s nedávným datem jeho uvedení do praxe.

Phosphenytoin (Cerebyx, Pro-Epanutin), i. v. nebo i. m. je rychle přeměňován na phenytoin. Byl vyvinut kvůli komplikacím, ke kterým docházelo při parenterální aplikaci PHE (dyskomfort pacienta, žilní a svalové poškození atd.). Hlavní indikací je kumulace záchvatů a léčba status epilepticus. Je velmi dobře tolerován. Velké, rychle po-

dávané dávky mohou vyústit v arytmií a hypotenzi, zvláště u starších pacientů. Úspěchu bylo při průměrné dávce 17 mg/kg dosaženo u 92 % pacientů s generalizovaným statem ve studii. Od uvedení na trh v USA a v Evropě byl podán asi milionu nemocných. V ČR není registrován.

Zonisamide (Excegran) se svojí strukturou nepodobá ostatním AE. Je podáván zejména v Japonsku, od r. 2000 i v USA. Užívá jej asi 750 000 osob. Způsobuje blokádu napěťově závislých Na^+ kanálů a Ca^{++} kanálů, inhibici karboanhydrázové aktivity a dalšími mechanismy včetně dopaminergních a serotoninergních. Je používán v přídatné terapii. Nežádoucí účinky v časných stádiích léčby, které zahrnují somnolenci, ataxii, únavnost, mohou být při pomalém podávání redukovány. Nebyl prokázán vztah ke vzniku ledvinových kamenů. V ČR není registrován.

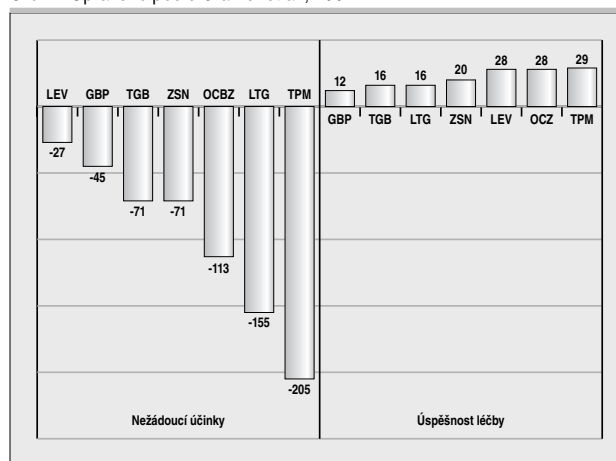
Vzájemné porovnání účinnosti a snášenlivosti jednotlivých AE je obtížné bez dvojité slepých studií srovnávajících přímo léky proti sobě. Provádějí se proto meta-analýzy porovnávající proti sobě jednotlivé studie.

Meta-analýza (3, 6): GBP (600–1 800 mg) a LTG (200–500 mg) jsou mírně účinná AE, která jsou obvykle velmi dobře snášena, zatímco TPM (200–1 000 mg) byl hůře snášen, ale více účinný. Avšak u GBP a LTG možná ještě nejsou prostudovány jejich maximálně účinné dávky a

Literatura

1. Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ, Levy RH, Loiseau P, Perucca E. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Fifth Eilat Conference (EILAT V). *Epilepsy Res* 2001; 43: 11–58.
2. Brekelmans GJF. New opportunities for the therapy of refractory epilepsies. Syllabus of the Teaching Course Clinical Problems in Epilepsy, EFNS, Lisbon 1999.
3. Chadwick DW. An Overview of the Efficacy and Tolerability of New Antiepileptic Drugs. *Epilepsia* 1997; (Suppl 1) 38: 59–62.
4. Cramer JA, Fisher R, Ben-Menachem E, French J, Mattson RH. New Antiepileptic Drugs: Comparison of Key Clinical Trials. *Epilepsia* 1999; 40: 590–600.
5. 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.

Graf 1. Upraveno podle Cramer et al., 2001



TPM byl podáván v příliš vysokých dávkách. NÚ u ZNS vedou k vysazení léku čtyřikrát častěji než u LTG. Následující meta-analýza (4) přinesla podobné výsledky a navíc hodnotila dobrý efekt a nečetné NÚ LEV. Výsledky poslední meta-analýzy (5) účinnosti a NÚ nových AE shrnuje graf 1.

Podpořeno vazkomným záměrem MŠMT ČR 11801.

6. Lhatoo SD, Wong ICK, Polizzi G, Sander JWAS. Long-Term Retention Rates of Lamotrigine, Gabapentin, and Topiramate in Chronic Epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41: 1592–1596.
7. Louvel J. Mécanismes d'action des antiépileptiques. In: Les médicaments antiépileptiques chez l'enfant. Springer Verlag 1994; 69–85.
8. Marson AG, Kadir ZA, Hutton JL, Chadwick DW. The New Antiepileptic Drugs: A Systematic Review of Their Efficacy and Tolerability. *Epilepsia* 1997; 38 (8): 859–880.
9. Program and abstracts. 6th Eilat conference of new antiepileptic drugs, Taormina, 7.–11. 4. 2002.