

Postavení nových antiepileptik v klinické praxi a jejich zaměnitelnost

Na žádost Státního ústavu pro kontrolu léčiv jsme v první polovině tohoto roku vypracovali odborné stanovisko k otázce postavení nových antiepileptik v klinické praxi a jejich zaměnitelnosti. Domníváme se, že by tento odborný názor České ligy proti epilepsii, odborné společnosti ČLS JEP, mohl zajímat i širší neurologickou veřejnost, a proto v upravené a zkrácené podobě uvádíme zde.

1. Má mechanismus účinku jednotlivých antiepileptik vliv na jejich klinické použití? Pokud ano, je možné specifikovat, jakým způsobem je tato skutečnost při léčbě zohledněna?

Stanovisko odborné společnosti

Epilepsie jsou heterogenní skupina neurologických jednotek, epilepsií a epileptických syndromů, které začínají v různém věku, z různých příčin a projevují se různými typy neprovokovaných nebo reflexních epileptických záchvatů v různé frekvenci, mají variabilní průběh a odlišně reagují i na farmakologickou léčbu. Při vzniku a šíření záchvatů se uplatňují různé patofyziologické mechanismy – od změn na úrovni receptorů nebo iontových kanálů přes synaptickou reorganizaci po změny na úrovni neuronálních populací (síti) nebo modulačních systémů v mozku. Výsledkem těchto změn podmiňujících epileptický záchvat je hyperexcitabilita a/nebo hypersynchronie. Podíl patofyziologických změn je u různých epilepsií a epileptických syndromů odlišně zastoupen a může se navíc i u pacientů se stejným typem epilepsie individuálně lišit (Marusič et al., 2011).

Obecně lze rozlišit tři hlavní skupiny mechanismů účinku antiepileptik: 1. snížení presynaptické excitability a uvolnění neurotransmiterů,

2. posílení GABA-ergní transmise – prodloužené nebo častější otevření chloridového ionoforu v GABAA receptoru, inhibice degradace nebo transportu GABA ze synapse, 3. snížení postsynaptické excitability – ovlivnění AMPA nebo NMDA-receptoru. Skupinu prvních lze dále rozdělit na tři podskupiny podle přesnějšího mechanismu účinku – ovlivnění Na^+ kanálu, Ca^{2+} kanálu nebo synaptického vezikulárního proteinu. Některá antiepileptika mají cíle vícečetné nebo jiné než výše uvedené. U řady pacientů s epilepsií není přesná etiopatogeneze na úrovni receptorů či iontových kanálů známa, využití znalostí o mechanismech účinku jednotlivých antiepileptik je proto do určité míry omezené. Navíc, antiepileptika s různým mechanismem účinku mají často prokázanou účinnost u stejného typu záchvatů, naopak látky s obdobným mechanismem nemusí být klinicky u individuálního pacienta stejně účinné. Mechanizmy účinků se nicméně významně uplatňují při volbě dalšího antiepileptika, nebo zejména při polyterapii, kdy se doporučuje kombinovat léky s různým mechanismem účinku (Brodie et al., 2011). Mechanismus účinku také podmiňuje do značné míry odlišný výskyt nežádoucích účinků a toleranci antiepileptik. Dostupnost nových antiepileptik s odlišnými mechanismy účinku umožňuje dosáhnout kompenzace u části pacientů dosud na léčbu refrakterních (Mäkinen et al., 2017).

Souhrn: Mechanismus účinku jednotlivých antiepileptik má významný vliv na jejich klinické použití.

2. Jaké je postavení přípravků s obsahem eslikarbazepinu, lakosamidu, perampanelu a brivaracetamu (které Ústav posuzuje v současné době jako vzájemně terapeuticky zaměnitelné) v reálné klinické

praxi v ČR? Jsou všechny používány jako přídatná léčba parciálních a/nebo sekundárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů a lze tudíž jejich klinické použití označit za obdobné? Prosíme Vás o vyjádření, zda došlo ke změně klinické praxe v léčbě epilepsie ve vztahu k výše uvedeným antiepileptikům s ohledem na vydání nových doporučených postupů Epistop, 2017?

Stanovisko odborné společnosti

Přípravky s obsahem eslikarbazepinu, lakosamidu a perampanelu jsou typicky používány v klinické praxi v indikaci přídatné léčby fokálních záchvatů (včetně záchvatů fokálních přecházejících do bilaterálních tonicko-klonických), ale vzájemně zaměnitelné nejsou.

V klinické praxi vždy léčíme jednotlivého pacienta a zohledňujeme při výběru antiepileptika řadu skutečností jako je profil pacienta včetně případných komorbidit a komedikace i mechanismus účinku jednotlivých antiepileptik (Hovorka, 2010; Kolektiv autorů, Epi Stop 2017).

Mechanismy účinků se zohledňují při volbě dalšího antiepileptika zejména při polyterapii (v přídatné léčbě), kdy se doporučuje po selhání předchozí léčby vyzkoušet a/nebo kombinovat léky s různým mechanismem účinku (Luciano et al., 2007). Např. u pacienta, který je již léčen blokátory sodíkového kanálu, není většinou žádoucí přidání dalšího blokátoru sodíkových kanálů, ale antiepileptika s jiným mechanismem účinku (Sack et al., 2010).

Přípravky uvedené Ústavem jako zaměnitelné se zásadně liší v mechanismu svého účinku (viz SPC jednotlivých přípravků) – blokáda sodíkových kanálů (různým mechanismem) u eslikarbazepinu a lakosamidu, ovlivnění AMPA re-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Petr Marusič, Ph.D., petr.marusic@lfmotol.cuni.cz

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha

Cit. zkr: Neurol. praxi 2018; 19(5): 387–388

ceptoru u perampanelu, ovlivnění synaptického vezikulárního proteinu SV2A u brivaracetamu, a nejsou tedy pro jednotlivého pacienta již z tohoto principu zaměnitelná.

Přípravky s léčivou látkou brivaracetam budou v klinické praxi používány typicky rovněž v přídatné léčbě fokálních záchvatů a obdobně je nelze považovat za "terapeuticky zaměnitelné" s ostatními.

Vytváření umělých referenčních skupin je u antiepileptik z odborného hlediska zcela chybné a může vést ke zhoršení dostupnosti některých přípravků s unikátním mechanismem účinku. Části pacientů refrakterních na jiná antiepileptika by v takovém případě bylo bráněno v přístupu k potenciálně efektivní léčbě. Přetrvávající epileptické záchvaty jsou přitom významným rizikem zdravotním, faktorem zásadně ovlivňujícím kvalitu života pacientů a záchvaty navíc mají i závažný socioekonomický dopad.

Souhrn: Přípravky s obsahem eslikarbazepinu, lakosamidu, perampanelu a brivaracetamu nejsou vzájemně zaměnitelné.

Není nám známo, zda a nakolik došlo ke změně klinické praxe v léčbě epilepsie ve vztahu k výše uvedeným antiepileptikům s ohledem na vydání nových doporučených postupů EpiStop, 2017. Zmíněná doporučení odrážejí změny ve strategii léčby epilepsie u nás i v zahraničí (Steinhoff, 2013).

3. Podávají se léčivé přípravky s obsahem eslikarbazepinu, lakosamidu, perampanelu a brivaracetamu v indikaci add-on terapie parciálních záchvatů u epilepsie rezistentní na jiná antiepileptika nebo při nesnášenlivosti jiných antiepileptik ve vzájemné kombinaci? S jakými antiepileptiky se léčivé přípravky s obsahem eslikarbazepinu, lakosamidu,

perampanelu a brivaracetamu zpravidla v předmětné indikaci (jako add-on terapie) podávají/budou podávat?

Stanovisko odborné společnosti

Uvedené přípravky lze a je v řadě případů i vhodné vzájemně kombinovat, protože mají odlišné mechanismy účinku. Určité opatrnosti je třeba při kombinaci eslikarbazepinu a lakosamidu, protože oba působí na napětově řízené sodíkové kanály, ale vzhledem k tomu, že každý působí jiným mechanismem, může být u některých pacientů i tato kombinace účinná a při adekvátním dávkování dobře tolerovaná. Pro kombinaci uvedených přípravků s ostatními antiepileptiky lze použít obdobná doporučení s ohledem na mechanismy účinku a riziko interakcí nebo nežádoucích účinků. Např. kombinace perampanelu a levetiracetamu je považována za rizikovou u pacientů s psychiatrickou komorbiditou stávající či anamnestickou, ani to ale v individuálních případech nevylučuje možnost tuto kombinaci použít, jen je nutná zvýšená opatrnost.

Řada prací se pokoušela odhalit vhodné a méně vhodné kombinace antiepileptik, většinou na podkladu metaanalýzy publikovaných výsledků randomizovaných klinických studií jednotlivých antiepileptik (Brigo et al., 2016). Tyto práce mají řadu metodických úskalí a jejich výsledky jsou aplikovatelné na skupiny pacientů, nikoli na jednotlivého konkrétního pacienta.

Souhrn: Léčivé přípravky s obsahem eslikarbazepinu, lakosamidu, perampanelu a brivaracetamu se podávají ve vzájemné kombinaci i v kombinacích s jinými antiepileptiky.

4. Prosíme Vás o vyjádření k postavení přípravků s obsahem zonisamidu v reálné klinické praxi v ČR v indikaci add-on

terapie parciálních záchvatů u epilepsie rezistentní na jiná antiepileptika nebo při nesnášenlivosti jiných antiepileptik, včetně uvedení antiepileptik, se kterými je obvykle zonisamid kombinován. Léčivé přípravky s obsahem zonisamidu jsou v současné době posuzovány Ústavem samostatně jako nezaměnitelné s dalšími antiepileptiky.

Stanovisko odborné společnosti

Přípravky s obsahem zonisamidu se typicky užívají v indikaci add-on v léčbě fokálních záchvatů (viz výše uvedené postupy léčby). Zohledňuje se mechanismus účinku zonisamidu (vícečetné cíle – ovlivnění sodíkových a vápníkových kanálů, ovlivnění GABA systému, inhibice karboanhydrázy, aj.) v kombinaci se stávající léčbou a jeho profil nejčastějších nežádoucích účinků (např. útlum, riziko nefrolitiázy, poruchy termoregulace, nechutenství, nežádoucí snížení tělesné hmotnosti) a případného příznivě ovlivnění komorbidit (např. bolesti hlavy) nebo žádoucího snížení hmotnosti. Neměly by se kombinovat přípravky s obsahem zonisamidu a jiné inhibitory karboanhydrázy (např. topiramát, sultiam, acetazolamid) pro zvýšené riziko vzniku nefrolitiázy. Podle našeho názoru je samostatné posuzování přípravků s obsahem zonisamidu zcela správné a mělo by být obdobně použito i u přípravků ostatních.

Souhrn: Zonisamid je v klinické praxi používán k přídatné léčbě fokálních epileptických záchvatů. Není vhodná jeho kombinace s léčivými přípravky, které jsou inhibitory karboanhydrázy.

*Za Českou ligu proti epilepsii ČLS JEP vypracoval prof. MUDr. Petr Marušič, Ph.D.
Schválil výbor společnosti dne 29. 6. 2018*

LITERATURA

1. Brigo F, Bragazzi NL, Nardone R, Trinka E. Efficacy and tolerability of brivaracetam compared to lacosamide, eslicarbazepine acetate, and perampanel as adjunctive treatments in uncontrolled focal epilepsy: results of an indirect comparison meta-analysis of RCTs. *Seizure*. 2016; 42: 29–37.
2. Brodie MJ, Sills GJ. Combining antiepileptic drugs – rational polytherapy? *Seizure*. 2011; 20(5): 369–375.
3. Hovorka J. Farmakologická léčba epilepsie. *Cesk Slov Neurol N* 2010; 73/ 106(4): 351–373.

4. Kolektiv autorů. Soubor minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií. *Epi-stop* 2017.
5. Luciano AL, Shorvon SD. Results of treatment changes in patients with apparently drug-resistant chronic epilepsy. *Ann Neurol*. 2007; 62(4): 375–381.
6. Mäkinen J, Rainesalo S, Raitanen J, Peltola J. The effect of newer antiepileptic drugs in combination therapy. *Epilepsy Res*. 2017; 132: 15–20.

7. Marušič P, Vojtěch Z. Epilepsie. In: Štětkářová I. a kol. *Moderní farmakologie v neurologii*. 2. vydání. Maxdorf s.r.o., 2017: 42–78.
8. Sake JK, Hebert D, Isojärvi J, Doty P, De Backer M, Davies K, Eggert-Formella A, Zackheim J. A pooled analysis of lacosamide clinical trial data grouped by mechanisms of action of concomitant antiepileptic drugs. *CNS Drugs*. 2010; 24: 1055–1068.
9. Steinhoff BJ. Antikonvulsivna Pharmakotherapie Jugendlicher und Erwachsener, State of the Art. *Z Epileptol*. 2013; 26: 142–153.