

Trzecia generacja nowych leków przeciwpadaczkowych

The third generation of new anti-epileptic drugs

JERZY MAJKOWSKI

Z Kliniki Neurologii i Epileptologii CMKP w Warszawie

STRESZCZENIE: W artykule omówiono cztery nowe preparaty stosowane w leczeniu padaczki. Są to: Sabril (wigabatryna), Lamictal (lamotrygina), Felbatol (felbamat) i Gabapentin (GBP). Podane wiadomości odpowiadają obecnemu stanowi niepełnej jeszcze niekiedy wiedzy o tych lekach. Są one stosowane na ogół jako lek dodatkowy w leczeniu prowadzonym innym preparatem. Oznaczają się swoistością działania w określonych postaciach padaczki i niską toksycznością.

SUMMARY: The following new pharmaceuticals administered in the treatment of epilepsy are discussed: Sabril (vigabatrine), Lamictal (lamotrigine), Felbatol (felbamate), and Gabapentin (GBP). The paper presents the state-of-the-art (not quite sufficient yet) knowledge about these drugs. They are generally used as a supplementary medication in treatment conducted with another drug. The pharmaceuticals in question are characterized by specificity of action in certain types of epilepsy, and by a low toxicity.

Słowa kluczowe: leki przeciwpadaczkowe / leki nowej generacji

Key words: anti-epileptic medication / new generation drugs

W okresie ostatnich kilku lat zsyntetyzowano kilkadziesiąt nowych leków przeciwpadaczkowych. Z tej grupy kilka przeszło już zaawansowane stadium badań klinicznych i znalazło miejsce w arsenale codziennych leków przeciwpadaczkowych. Zarówno pod względem ilości nowych leków przeciwpadaczkowych, jak również swoistości ich działania, ostatnie dziesięciolecie nie ma porównywalnych okresów w przeszłości. Rodzi to nadzieję na poprawę życia przede wszystkim 25-30% chorych opornych na dotychczasowe leczenie przeciwpadaczkowe.

W pracy tej omówię cztery najbardziej znane nowe leki: Sabril (wigabatryna), Lamictal (lamotrygina), Felbatol (felbamat) i Gabapentyna. Leki te znane są w Polsce; pierwszy z nich jest zarejestrowany i dostępny w niektórych aptekach. Pozostałe są w badaniach klinicznych lub sprowadzane prywatnie. Z tych leków wigabatryna została szerzej omówiona

w innym miejscu (Majkowski 1993), natomiast obszerniejsze omówienie felbamaty i lamotryginy ukaże się w najbliższych numerach "Epileptologii".

Omawiane leki, nazywane lekami trzeciej generacji (po luminalu i fenytoinie oraz po karbamazepinie i kwasie walproinowym), wyróżniają się kilkoma cechami:

-
-
1. dużą swoistością farmakologicznego działania;
 2. są stosowane jak dotychczas w ogromnej większości badań u chorych jako lek dodany do innego leku przeciwpadaczkowego;
 3. wykazują małą toksyczność narządową i mierną ze strony OUN;
 4. cena ich jest kilkakrotnie wyższa niż leków drugiej generacji. Stosowanie leków trzeciej generacji w monoterapii wymaga bardziej swobodnego określenia wskazań.
-
-

Z uwagi na nieduże doświadczenia w stosowaniu nowych leków nie zaleca się ich kobietom ciężarnym.

SABRIL (WIGABATRYNA)

Sabril jest syntetyczną pochodną kwasu gamma-aminomasłowego (GABA). GABA jest jednym z podstawowych neurotransmiterów hamujących w OUN. Uważa się, że niedobór tego kwasu leży u podstaw neurochemicznych zaburzeń szeregu chorób układu nerwowego, m.in. padaczki.

Wigabatryna została wyprodukowana przez firmę Marion Merrell Dow i wprowadzona do lecznictwa pod nazwą Sabril w tabletkach po 500 mg czynnej substancji. Zalecane stopniowo zwiększane dawkowanie u dorosłych waha się od 2,0 do 4,0/dz., w dawce podzielonej: rano i wieczorem. Są sugestie, że efekt terapeutyczny jest dawkozależny. Dla znacznej liczby chorych dawka 3,0/dz. wydaje się być korzystniejsza niż niższe dawki.

Dawkowanie u dzieci waha się od 40-200 mg/kg/dz. w zależności od postaci klinicznej napadów. Rzadko jednak przekraczana jest dawka 100 mg/kg/dz.; najczęściej stosowana dawka u dzieci wynosi 40-80 mg/kg/dz.

W Polsce Sabril został zarejestrowany w 1993 r. Obserwacje kliniczne oparte są na ponad 50 tysiącach chorych, leczonych w szeregu ośrodków zajmujących się padaczką, głównie w Europie, ale także i w USA. Wyniki tych obserwacji przedstawione były w latach 1984-1993 na różnych sympozjach i kongresach padaczki.

Mechanizm działania

Wigabatryna (gamma-vinyl GABA /GVG/) jest lekiem zwiększającym stężenie GABA w OUN na drodze hamowania działania enzymu GABA-transaminazy (GABA-T), który rozkłada GABA.

Farmakokinetyka

Sabril cechuje szybkie i dobre wchłanianie z przewodu pokarmowego, z dostępnością

biologiczną co najmniej 70%. Wydalanie odbywa się prawie wyłącznie drogą nerkową z minimalnym metabolizowaniem związku. U chorych z zaburzeniami nerkowymi wydalanie może być wolniejsze, stężenie we krwi większe i mogą wystąpić objawy niepożądane. Szczyt stężenia we krwi osiąga się po 1-2 godzinach po doustnym podaniu. Okres półtrwania wynosi 5-8 godzin. U osób starszych i z niewydolnością nerek okres półtrwania wigabatryny jest dłuższy. Wigabatryna nie wiąże się z białkiem i nie wywołuje indukcji enzymów cytochromu P-450.

Stężenie wigabatryny w surowicy krwi nie jest dobrym wskaźnikiem do dawkowania leku z punktu widzenia jego skuteczności. Związane to jest z jej mechanizmem działania. Dlatego też nie ma korelacji między efektywnością kliniczną, stężeniem jej w surowicy krwi i w płynie mózgowo-rdzeniowym.

Badania kliniczne

Najlepsze wyniki stosowania Sabrilu, łącznie z innym lekiem przeciwpadaczkowym uzyskano w lekoopornych padaczkach częściowych i wtórnie uogólnionych. W wielośrodkowych badaniach opartych na kilkuset chorych z napadami głównie częściowymi, opornymi na leczenie, uzyskano zmniejszenie częstości napadów o 50% u ok. 50% chorych. U dzieci ze stwardnieniem guzowatym (nie-duże liczby chorych) uzyskano bardzo dobrą kontrolę napadów, a nawet ich ustąpienie; dobre efekty uzyskano w zespole Westa; wyniki były gorsze w zespole Lennox-Gastaut'a; natomiast efekty w padaczce mioklonicznej są kontrowersyjne, z pogorszeniem włącznie.

Interakcje z innymi lekami przeciwpadaczkowymi

Teoretycznie, interakcje z innymi lekami są mało prawdopodobne z uwagi na niemetabolizowanie wigabatryny i niewiązanie się jej z białkami, lecz obserwacje kliniczne wykazały 20% spadek fenytoiny, gdy dodawano do leczenia Sabril. W naszych badaniach dodanie Sabrilu do karbamazepiny spowodowało w

kilku przypadkach wzrost stężenia karbamazepiny (do 25%) w surowicy krwi. Również luminal i primidon mogą wchodzić w interakcję z Sabrilem, powodując niewielki (10%) spadek stężenia poziomu luminalu w surowicy. Mechanizm tej interakcji nie jest jasny.

Objawy niepożądane

Nie stwierdzono szczególnie niebezpiecznych skutków działania leku. Większość objawów niepożądanych z OUN (tabela 1) zmniejsza się lub ustępuje w miarę trwania leczenia.

U dzieci może wystąpić podniecenie psychiczno-ruchowe (7,4%), a u dorosłych rzadko obserwowano psychozy.

Z innych niepożądanych objawów najczęściej występuje wzrost wagi ciała (u 4-10% chorych) i niewielkie dolegliwości żołądkowo-jelitowe.

Tablica 1. *Objawy niepożądane: Sabril vs placebo.*

Objawy	Sabril	Placebo
	% częstości występowania objawów	
Senność	27,2	12,9
Zmęczenie	7,5	6,1
Podrażnienie	5,4	4,8
Zawroty	5,4	1,4
Bóle głowy	4,1	4,1
Depresja	4,1	2,7
Splątanie	3,4	0,7

Streszczając, można powiedzieć, że spośród nowej generacji leków przeciwpadaczkowych Sabril jest lekiem najlepiej poznanym i w praktyce klinicznej najczęściej stosowanym w terapii u chorych opornych na leczenie z napadami częściowymi złożonymi i wtórnie uogólnionymi. Wobec stosunkowo rzadkich objawów niepożądanych stosowany jest również w monoterapii.

LAMICTAL (LAMOTRYGINA - LTG)

Lamotrygina [3,5-dwuamino-6-(2,3-dwuchlorofenyl-1,2,4-triazyna)] jest lekiem przeciwpadaczkowym, wyprodukowanym przez firmę Wellcome i wprowadzonym na rynek pod nazwą Lamictal, który występuje w tabletkach po 25 mg, 50 mg i 100 mg. Dawkowanie u dorosłych rozpoczynamy od 50 mg 1 x dz.; po 1 tygodniu zwiększamy do 2 x dz. po 50 mg, dochodząc stopniowo do 200-400 mg/dobę, podawanych w 2 porcjach, co 12 godzin.

U małych dzieci dawka Lamictalu wynosi 6 mg/kg/dz. - jeżeli stosowana jest w monoterapii. Z uwagi jednak na interakcje z innymi lekami dawkę należy zmniejszyć lub zwiększyć (patrz niżej).

Mechanizm działania

Działanie LTG polega głównie na zmniejszeniu wydzielania przez błonę przedsynaptyczną neurotransmitera pobudzającego, przede wszystkim - kwasu glutaminowego. Dzięki temu LTG zapobiega depolaryzacji błony neuronu i tym samym wyładowaniom elektrycznym komórek. Mechanizm działania LTG jest podobny do fenytoiny: wpływa na czynność błony neuronów również poprzez kanały sodowe i wapniowe.

Farmakokinetyka

LTG wchłania się całkowicie z przewodu pokarmowego. Dostępność biologiczna wynosi 0,98. LTG podana po jedzeniu osiąga maksymalne stężenie po 3 godz.; podana na czczo - po 1,5 godz.; okres półtrwania wynosi 24-30 godz.; wykazuje umiarkowane wiązanie z białkami surowicy (55%). Wydalana jest z moczem głównie w formie glukuronidu i w 8% w postaci niezmienionej; tylko 2% wydalane jest z kałem. Podanie 240 mg doustnie w dawce jednorazowej zdrowym ochotnikom daje stężenie w surowicy ok. 3 ug/ml, bez żadnych objawów niepożądanych.

Badania kliniczne

Doświadczenia kliniczne, oparte na obserwacjach trwających do 4 lat, przeprowadzone zostały na kilkunastu tysiącach chorych z padaczką. LTG podawana jest chorym z padaczką lekooporną z różnymi formami napadów.

Badania kliniczne z podwójnie ślepą próbą i placebo przeprowadzone na 88 chorych otrzymujących 400 mg/dz. lamotryginy przez 14 tygodni, łącznie z innym lekiem przeciwpadaczkowym, wykazały statystycznie znaczne zmniejszenie częstości napadów o 25% u 44% chorych, natomiast u 20% chorych zmniejszenie częstości napadów wynosiło co najmniej o 50% (Risner i wsp. 1990). W badaniach otwartych przeprowadzonych na 200 chorych leczonych od 1 do 4 lat stwierdzono zmniejszenie częstości napadów o co najmniej 50% u 32% chorych. Najlepsze efekty uzyskano w napadach atonicznych (50% chorych), uogólnionych toniczno-klonicznych (52% chorych), w nietypowych napadach nieświadomości (64% chorych). Najrzadziej stwierdzono poprawę w napadach częściowych (28% chorych) i mioklonicznych (36%).

LTG stosowana u dzieci przyniosła lepszą kontrolę napadów u 38% dzieci zmniejszając częstość napadów co najmniej o 50%. Najlepsze wyniki uzyskano w napadach nieświadomości (u 73% chorych) i napadach toniczno-klonicznych lub tonicznych (u 30% dzieci). Dobre wyniki uzyskano w napadach upadku i w nietypowych napadach nieświadomości. Natomiast doniesienia o działaniu LTG w napadach mioklonicznych są sprzeczne.

Interakcje lekowe

Lamotrygina wchodzi w interakcje z innymi lekami. Podawanie Lamictalu łącznie z karbamazepiną, luminalem czy fenytoiną powoduje skrócenie okresu półtrwania Lamictalu do 15 godzin. Działanie tych leków wymaga korekty dawki lamotryginy.

Kwas walproinowy wpływa na obniżenie kliransu lamotryginy wydłużając jej okres pół-

trwania do około 60 godzin, co oznacza konieczność redukcji dawki lamotryginy o połowę dla uniknięcia objawów niepożądanych.

Objawy niepożądane

Badania zespołowe nad działaniem niepożądanym przeprowadzono u 572 chorych podając LTG łącznie z innym lekiem przez okres 12 miesięcy. Objawy niepożądane wystąpiły u co najmniej 10% chorych. Tabela 2 podaje najczęściej występujące objawy niepożądane. Objawy te ustąpiły po przerwaniu podawania LTG (Betts i wsp. 1991).

Tablica 2. *Objawy niepożądane Lamotryginy podawanej łącznie z innym lekiem przeciwpadaczkowym*

Zawroty	2-14%
Podwójne widzenie	8-14%
Senność	8-13%
Bóle głowy	5-12%
Ataksja	1-11%
Astenia	6-10%
Oczopląs	5%
Depresja	3%
Wysypka	2%
Wzrost częstości napadów	1,4%
Inne objawy	2%

LTG jest dobrze tolerowana u dzieci przy poziomach 5-15 ug/ml. Objawy niepożądane stwierdzono u 14% dzieci.

LTG nie daje zaburzeń ze strony układu krwiotwórczego, wątroby czy elektrolitów.

Streszczając, Lamictal wydaje się być dobrym lekiem przeciwpadaczkowym o szerokim spektrum działania na napady częściowe, wtórnie i pierwotnie uogólnione toniczno-kloniczne, nietypowe napady nieświadomości, typowe napady nieświadomości, napady upadków. Natomiast kontrowersyjne efekty uzyskano w padaczkach mioklonicznych.

Z objawów niepożądanych do najbardziej niepokojących należy wysypka skórna.

FELBATOL (FELBAMAT)

Felbatol (2-phenyl-1,3-propanediol dicarbamate) jest nowym lekiem przeciwpadaczkowym produkowanym przez Schering-Plough-Labo, zarejestrowanym w USA w 1993 r. Lek produkowany jest w tabletkach po 400 i 600 mg oraz w zawieszynie.

Felbamat stosowany był w różnych formach padaczki najczęściej w napadach częściowych. Dawka początkowa wynosi 1200 mg/dz., podzielona na 3 - 4 porcje. Dawkę zwiększamy o 600 mg/dz. co tydzień, aż do 3600 mg/dz. Rozpoczynając podawanie Felbatolu, dawki innych leków należy zmniejszyć o około 20-30% lub podwyższyć (patrz niżej). Dawki 1200-2300 mg/dz. mogą być podawane dwukrotnie w ciągu dnia.

Dawkowanie u dzieci. Dawka początkowa wynosi 15 mg/kg/dz. podawana w 3 - 4 podzielonych porcjach. Dawki innych leków podawanych z Felbatolem powinny być zmniejszone o 20% i więcej gdy występują objawy niepożądane. Felbatol możemy zwiększyć o 15 mg/kg/dz. w okresie 1 tygodnia, aż do dawki maksymalnej 45 mg/kg/dz. Stężenie terapeutyczne waha się od 18 do 52 $\mu\text{g/ml}$ (średnio 32,5 $\mu\text{g/ml}$) i jest osiągane w ciągu 5 dni (Leppik i wsp. 1991). Jednak stężenia terapeutyczne leku nie zostały ustalone.

Farmakokinetyka

Po doustnym podaniu szybko się wchłania z przewodu pokarmowego osiągając szczytowe stężenie w 1-4 godz. Okres półtrwania wynosi 20-23 godziny, chociaż podawane są i znacznie krótsze czasy. Stały poziom stężenia uzyskuje się po 5 dniach. Felbamat słabo wiąże się z białkami - głównie albuminami (20-25%). W ustroju ulega metabolizowaniu i w 15-30% wydalany jest w formie niezmięnionej z moczem.

Mechanizm działania

U zwierząt w modelu drgawek wywołanych elektrycznym drażnieniem, znosi fazę tonicz-

no-wyprostną kończyn dolnych oraz podnosi próg drgawkowy w modelu drgawek wywołanych podskórnym podaniem kardiazolu lub pikrotoksyny (Leppik i wsp. 1991, Theodore i wsp. 1991). Felbamat jest względnie mało skuteczny w kontroli drgawek wywołanych bikulinią czy strychniną. Badania na zwierzęcych modelach napadów sugerują, że felbamat może zmniejszać odogniskowe promieniowanie i podnosić próg drgawkowy. Są to działania, które mogą być skuteczne przeciwko napadom częściowym oraz napadom pierwotnie i wtórnie uogólnionym drgawkowym i nie-drgawkowym.

Obserwacje kliniczne

Felbamat jako drugi lek stosowany był u 74 chorych z zespołem Lennox-Gastaut'a w wieku 21-36 lat (Anon 1993). Wszyscy chorzy otrzymywali poprzednie leczenie przeciwpadaczkowe, do którego dodawano placebo (grupa kontrolna) lub felbamat w dawce 3600 mg/dz. Po 70 dniach tego rodzaju leczenia chorzy otrzymujący felbamat wykazali zmniejszenie częstości napadów o 19%, w porównaniu do grupy kontrolnej, w której częstość napadów wzrosła o 4%. Częstość napadów atonicznych zmniejszyła się o 34%. Interesujące jest, że rodzaj i częstość objawów niepożądanych była jednakowa w obu grupach.

U 56 chorych napady częściowe występowały z częstością co najmniej 4 razy w tygodniu, pomimo że poziom stężenia fenytoiny wahał się od 10 do 30 $\mu\text{g/ml}$, a karbamazepiny od 4 do 12 $\mu\text{g/ml}$ (Leppik i wsp. 1991). U tych chorych, do dotychczasowego leczenia dodawano placebo lub felbamat w dawce wzrastającej przez 10 dni do 2600 mg/dz. i utrzymanej następnie przez 10 tygodni. Po tym okresie zamieniono w grupach felbamat z placebo. Obserwacje chorych wykazały zmniejszenie częstości napadów średnio o 5,31 u pacjenta w grupie otrzymującej felbamat w porównaniu do placebo. Stężenie felbamaty wynosiło od 18 - 52 $\mu\text{g/ml}$. Dawkę fenytoiny zmniejszono o 20%.

Interakcje lekowe

Felbamat jest induktorem cytochromu P-450 u zwierząt. Wykazano, że zmniejsza stężenie karbamazepiny poprzez zwiększony metabolizm. Spadek stężenia karbamazepiny wynosi średnio 25% (od 10 - 42%). Spadek poziomu karbamazepiny występuje po 1 tygodniu od dodania felbamaty do karbamazepiny i utrzymuje się 2 do 3 tygodni po wycofaniu felbamaty. Interakcja karbamazepiny z felbamatem jest stała i ma znaczenie kliniczne.

Felbamat wydaje się być inhibitorem metabolizmu fenytoiny, co sprawia, że mogą pojawić się objawy toksyczne. Dołączenie felbamaty do fenytoiny powoduje 20% wzrost fenytoiny. Podobnie, po dodaniu felbamaty, może zachować się poziom kwasu walproinowego.

Objawy niepożądane

Tabela 3 przedstawia najczęściej występujące objawy niepożądane. Z innych rzadziej występujących objawów obserwowano ruchy mimowolne (u 2 do 5%), biegunkę (u 1 do 14%), bóle brzucha (5 do 14%), zaparcia (8 - 17%), zaburzenia widzenia (22 - 30%). Ponadto, zarówno u dzieci jak i dorosłych, przy dawce 3600 mg/dz. stwierdzono zmiany w badaniach laboratoryjnych - spadek limfocy-

Tablica 3. Wskaźnik najczęstszych objawów niepożądanych po wprowadzeniu Felbatolu jako leku dodatkowego lub w monoterapii (w procentach)

	Biterapia	Monoterapia
Bóle głowy	40	25
Nudności	35	17
Zawroty	28	10
Senność	25	6
Anoreksja	24	11
Wymioty	23	10
Podwójne widzenie	17	2
Bezsenność	23	20
Nieżyt górnych dróg oddechowych u dzieci	14	8

tów, fosforu nieorganicznego, kwasu moczowego i liczby krwinek białych, jak również wzrost płytek krwi, całkowitego białka, cholesterolu albumin, wapnia w surowicy i fosforu alkalicznego. Jednakże zmiany te nie były znaczące klinicznie.

Podsumowując, felbamat ma szerokie spektrum działania przeciwpadaczkowego. Wykazano jego skuteczność w napadach częściowych, wtórnie lub pierwotnie uogólnionych napadach toniczno-klonicznych, w napadach występujących w zespole Lennox-Gastaut'a, gdy stosowano go łącznie z innymi lekami przeciwpadaczkowymi lub sam u chorych z opornymi na leczenie napadami. Zaletą felbamaty ma być jego stosunkowo niska toksyczność.

GABAPENTIN (GBP)

Gabapentin jest aminokwasem [1- (aminometylo) cyklohexaneacetic acid] jest analogiem strukturalnym kwasu gamma-aminomasłowego (GABA). GBP należy do grupy leków przeciwpadaczkowych wyprodukowanych przez firmę Parke-Davis. GBP nie jest GABA-mimetycznym związkami i nie wchodzi w interakcje z receptorami GABA. GBP w stosunku do GABA nie jest ani agonistą ani nie hamuje odbudowy czy rozpadu GABA.

Mechanizm działania

Mechanizm działania GBP nie jest znany. Stwierdzono jednak, że wiąże się z nowymi receptorami neuronów kory szczura. W przeciwieństwie do fenytoiny czy karbamazepiny, GBP nie wchodzi w interakcje z kanałami sodowo-zależnymi. Wydaje się, że właściwości przeciwpadaczkowe GBP są farmakologicznie odrębne i jedyne w swoim rodzaju.

Badania na zwierzętach wykazały właściwości przeciwdrgawkowe GBP, zwłaszcza w napadach wywołanych zaburzeniami w przewodnictwie GABA-ergicznym lub prowokowanych aminokwasami pobudzającymi (Anon 1990, Crawford i wsp. 1987). Lek nie

wpływa na poziom GABA w mózgu i nie wpływa na czynność transaminazy GABA; nie wiąże się z receptorami GABA czy benzodiazepinowymi. GBP szybko przechodzi do płynu mózgowo-rdzeniowego.

Farmakokinetyka

Okres półtrwania wynosi 5 - 7 godzin. GBP nie wiąże się z białkami plazmy. Wydaje się, że nie ulega metabolizowaniu i nie aktywuje ani nie hamuje enzymów metabolizujących leki (Schmidt 1989). GBP wydalany jest prawie całkowicie drogą nerkową w 50-80% i drogą pokarmową w 10-30% w postaci niezmiennionej. Wydaje się, że u chorych z zaburzeniami nerkowymi dawkę należy zmniejszyć.

Szczytowe stężenie GBP we krwi występuje w 1 - 3 godz. po doustnym podaniu. Dawka jednorazowa 200-300 mg daje odpowiednio stężenie w płazmie 2-3 $\mu\text{g/ml}$ u zdrowych ochotników. Podawanie 300 mg 3 razy dziennie przez 3 dni daje szczytowe stężenie 4,6 $\mu\text{g/ml}$. Natomiast u chorych z padaczką otrzymujących 1200 mg/dz. GBP przez 3 miesiące najwyższe średnie stężenie przed ranną dawką w płazmie wynosiło 2,62 $\mu\text{g/ml}$. U chorych otrzymujących 900 mg GBP na dobę - średnie stężenie wynosiło 1,92 $\mu\text{g/ml}$.

Obserwacje kliniczne

U chorych z opornymi na leczenie napadami częściowymi obserwowano korzystny efekt podając GBP 3 x dziennie po 400 mg. Dawka dobową 600 mg lub mniejsza jest nieskuteczna. Istnieją sugestie, że dawka dobową 1600 mg i więcej może być bardziej skuteczna. Dawkę należy zwiększać stopniowo. Maksymalnej dawki dobowej nie ustalono.

Podawanie GBP w dawce dobowej 600 mg, a następnie 1200 mg, w okresie 14 tygodni wykazało istotne zmniejszenie częstości napadów, zwłaszcza w okresie 1-4 tygodni podawania 1200 mg, po czym nastąpiło zmniejszenie efektu GBP od 6 do 14 tyg. (Anon 1990) - co może oznaczać rozwinięcie

się tolerancji na GBP. W jednej z prac efekt terapeutyczny uzyskano gdy stężenie poziomu GBP w surowicy wynosiło 2 mg/ml. Tego rodzaju poziom uzyskano u 67% chorych z napadami częściowymi, otrzymujących 1200 mg/dobę, podczas gdy w grupie otrzymującej 900 $\mu\text{g/dobę}$ poziom 2 mg/ml uzyskano u 30% chorych. Podawanie 1200 $\mu\text{g/dz.}$ powoduje zmniejszenie częstości napadów u co najmniej 50% u 25-30% chorych (Anon 1990, Sivenius i wsp. 1991). Redukcję częstości napadów częściowych obserwowano w 30-50% w większości badań. Redukcję częstości napadów toniczno-klonicznych o 50% stwierdzono u 70% chorych.

Interakcje z innymi lekami

Interakcje z innymi lekami są małe lub nie występują. Obserwowano tendencję do wzrostu fenytoiny przy dawkach 1200 mg/dz., podczas gdy mniejsze dawki nie wywoływały wzrostu fenytoiny.

Objawy niepożądane

Do najczęstszych objawów niepożądanych należą objawy ze strony OUN (tabela 4). Do innych objawów występujących rzadziej należą: drżenie, niewyraźna mowa, zaburzenia koncentracji i pamięci oraz bóle głowy. Objawy występują u 7 do 15% chorych otrzymujących leki przez 3 miesiące (Anon 1990). W nielicznych przypadkach leczenie należało przerwać z powodu tych objawów.

Tablica 4. *Objawy niepożądane: Gabapentin versus placebo (w procentach)*

	GBP	Placebo
Senność	19,3	8,7
Zawroty	17,1	6,9
Ataksja	12,5	5,6
Zmęczenie	11,9	5,0
Oczopląs	8,3	4,0

(Wg McLeana, 1993)

Rzadko obserwowano wzrost częstości napadów w czasie stosowania GBP. W jednym przypadku wystąpił stan padaczkowy napadów nieświadomości na początku leczenia GBP (Crawford i wsp. 1987).

W 5% badanych obserwowano przyrost wagi. Ponadto, mogą wystąpić nudności i wymioty, rzadko zaburzenia widzenia, oczopląs oraz wyjątkowo wysypka.

Objawy uboczne występują wcześniej: ze strony OUN - średnio po 3 dniach, ze strony innych układów średnio po 14 dniach. Zwykle są to objawy przejściowe (średni czas trwania 13 dni). Stopień nasilenia waha się od łagodnego do umiarkowanego. Po okresie 2-3 miesięcy nowe objawy niepożądane nie występują (McLean 1993). Nie opisywano poważnych zaburzeń hematologicznych czy wątrobowych.

Streszczając, można powiedzieć, że Lamictal może być skuteczny jako lek dodany, w napadach częściowych i uogólnionych u osób z padaczką lekooporną. Jednakże dalsze badania, oparte na większym materiale i obserwacji są konieczne celem ustalenia optymalnej dawki, objawów niepożądanych, interakcji, jak również kombinacji rodzaju leku podstawowego z GBP. Zaletą GBP wydaje się być niska toksyczność leku. Głównymi objawami niepożądanymi są zaburzenia ze strony OUN. W czasie rozpoczęcia podawania GBP konieczne są badania hematologiczne, wątrobowe i nerkowe.

PIŚMIENNICTWO

1. Anon. UK Gabapentin study group. Gabapentin in partial epilepsy. *Lancet* 1990, 335, 1114-1117.
2. Anon. Efficacy of felbamate in childhood epileptic encephalopathy (Lennox-Gastaut syndrome). *N. Engl. J. Med.* 1993, 328, 29-33.
3. Betts T., Goodwin G., Withers and Yuen A.W.: Human safety of lamotrigine. *Epilepsia* 1991, 32, suppl. 2, S17-S21.
4. Clinical update on lamotrigine: a novel antiepileptic agent. Intern. Clin. Practice Series. A Richens (red.). Wells Med. Ltd., Chapel Place, Royal Tunbridge Wells, Kent 1992.
5. Crawford P., Ghadiali E., Lane R. i wsp.: Gabapentin as an antiepileptic drug in man. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1987, 50, 682-686.
6. Focus on Felbamate. *Drugs* 1993, 45, 1041-1065.
7. Leppik I.E., Dreifus F.E., Pledger G.W. i wsp.: Felbamate for partial seizures: results of a controlled clinical trial. *Neurology* 1991, 41, 1785-1789.
8. McLean M.J.: Gabapentin: Clinical pharmacology, drug interaction, and safety profile. Managing epilepsy the role of gabapentin. Abstract. A Satellite to the Scientific Program of the XVth World Congress of Neurology, Vancouver, Canada, September 1993.
9. Majkowski J.: Postępy w leczeniu padaczki: Sabril (Vigabatrina). *Epileptologia* 1993, 1, 111-123.
10. Managing of Epilepsy. The role of gabapentin. Materiały. A Satellite to the Scientific Program of the XVth World Congress of Neurology, Vancouver, Canada, September 1993.
11. New trends in epilepsy: The role of gabapentin. Intern. Congress and Symposium Series No 198. Royal Soc. of Med. Services, D.Chadwick (red.). London, New York 1993.
12. Risner i wsp.: Multicenter, double-blind, placebo-controlled, add-on, cross-over study of lamotrigine (Lamictal) in epileptic outpatients with partial seizures. *Epilepsia* 1990, 31, 619-620.
13. Sivenius J., Kalviainen R., Ylinen A. i wsp.: Double-blind study of gabapentin in the treatment of partial seizures. *Epilepsia* 1991, 32, 539-542.
14. Theodore W.H., Raubertas R.F., Porter R.J. i wsp.: Felbamate: a clinical trial for complex partial seizures. *Epilepsia* 1991, 32, 392-397.

Adres: Prof. Jerzy Majkowski, Klinika Neurologii i Epileptologii CMKP, ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa
Tablica 1. Objawy niepożądane