



Praktyczne zasady wyboru leku w terapii padaczki

Practical aspects of drug choice in pharmacotherapy of epilepsy

BARBARA CHMIELEWSKA

Z Katedry i Kliniki Neurologii Akademii Medycznej w Lublinie

STRESZCZENIE. Choć w ostatnich latach znacznie powiększyła się liczba nowych LPP, to jednak nadal wybór leku dla chorego z padaczką powinien być poprzedzony rozpoznaniem typu napadów lub zespołu padaczkowego oraz dokonany spośród leków klasycznych, przy uwzględnieniu indywidualnej sytuacji klinicznej, a także oczekiwań pacjenta. VPA i CBZ należą do leków pierwszego wyboru stosowanych w monoterapii odpowiednio napadów pierwotnie uogólnionych lub częściowych. PHT i PB również wykazują szerokie spektrum aktywności, jednak ze względu na toksyczność stosowane są w drugiej kolejności. W napadach niesklasyfikowanych najbezpieczniej jest stosować leki o szerokim spektrum aktywności (VPA), które nie indukują innych typów napadów (PB, PHT, CBZ). Leki nowej generacji (VGB, LMT, TGB, GBP, TMP, FBM) obecnie stosowane są w politerapii, jako dodane do leków pierwszego wyboru, w przypadku padaczki lekoopornej. Dawka leku powinna być budowana stopniowo, w oparciu o kliniczną ocenę skuteczności i toksyczności, indywidualnie dla każdego chorego. Należy liczyć się nie tylko z możliwością zależnych od dawki ostrych objawów toksycznych, ale również z idiosynkrazją i toksycznością w leczeniu przewlekłym. Monitorowanie stężeń leku we krwi ma obecnie ograniczone zastosowanie przy ocenie skuteczności terapii.

SUMMARY. Although the number of new AEDs available has considerably increased in recent years, still the choice of the best treatment for a given patient with epilepsy ought to be preceded by the diagnosis of the type of seizures or epileptic syndrome, his clinical status and individual needs. VPA and CBZ are the first-line conventional AEDs for monotherapy of all types of generalised and partial seizures, respectively. PHT and PB are also wide-spectrum and potent AEDs, but their usefulness is limited by their toxicity. If no symptomatic diagnosis is evident, then the safest are wide-spectrum AEDs (VPA) that do not evoke seizures of other types (PHT, PB, CBZ). New generation AEDs (VGB, LTG, TGB, GBP, TPM, FBM) are used as adjunctive to those of first choice in polytherapy of patients with drug resistant epilepsy. The effective dose of a chosen drug should be built step-by-step on the grounds of clinical assessment of its efficacy and toxicity in each case. A possibility of not only acute dose-dependent side effects, but also idiosyncratic or allergic reactions and chronic toxicity of AEDs should be taken into account. Monitoring of serum drug concentrations is presently considered to be of limited value for the evaluation of treatment efficacy.

Słowa kluczowe: padaczka / leki przeciwpadaczkowe / skuteczność / toksyczność

Key words: epilepsy / antiepileptic drugs / efficacy / toxicity

Wykorzystane skróty:

CBZ – karbamazepina
ETX – etosuksumid
FBM – felbamat
GBP – gabapentyna
LPP – leki przeciwpadaczkowe
LTG – lamotrygina

o.u.n. – ośrodkowy układ nerwowy
OCBZ – okskarbazepina
PB – fenobarbital
PHT – fenytoina
TGB – tiagabina
TPM – topiramata
VGB – wigastryna
VPA – walproinian

Even in the era of evidence based medicine, there is an art, as well as a science in choosing the best drug treatment for patients with epilepsy
[Morgan Feely, BMJ 1999, 318, 106].

Nawet w epoce medycyny faktów, wybór najwłaściwszego leku dla pacjenta cierpiącego z powodu padaczki nadal pozostaje w jednakowym stopniu przejawem zarówno wiedzy, jak i kunsztu lekarskiego rzemiosła.

Leczenie padaczki przy pomocy leków klasycznych, do których, ujmując rzecz chronologicznie, zaliczane są barbiturany, fenytoina, benzodiazepiny, etosuksymid, karbamazepina i walproiniany, pozwala w trakcie monoterapii, w zależności od typu napadów lub zespołu padaczkowego, zapewnić dobrą kontrolę napadów przeciętnie u ok. 65% do 80% pacjentów z rozpoznaną padaczką, jednak niejednokrotnie za cenę ostrych lub przewlekłych objawów ubocznych [16]. Znaczny odsetek leczonych, którzy nie są wystarczająco chronieni przed ryzykiem napadów, zwłaszcza częściowych złożonych, a także niezbyt korzystne cechy farmaceutyczne i farmakokinetyczne wielu leków starszych, jak: niska absorpcja, mała biodostępność, wysoki stopień wiązania z białkami krwi, krótki półokres trwania, przemiany metaboliczne, zwłaszcza z wytworzeniem aktywnych metabolitów, interakcje, znaczna toksyczność, ograniczona liczba postaci recepturowych specyfiku, zwykle krótko działających tabletek, od lat skłaniały do poszukiwań nowych, doskonalszych leków. Te praktyczne oczekiwania, a także postęp w badaniach naukowych nad padaczką przyczyniły się do zsyntetyzowania w ostatnim dziesięcioleciu znacznej liczby nowych leków przeciwpadaczkowych, wśród których uzyskały rejestrację i od kilku lat znajdują się w klinicznym stosowaniu: wigabatryna (VGB), lamotrygina (LTG), okskarbazepina (OCBZ), tiagabina (TGB), gabapentyna (GBP), topiramata (TPM) i felbamata (FBM). Zasadnicze różnice odnoszą się do:

-
- (1) mechanizmu działania, który w przypadku wielu leków nowych jest specyficzny i bezpośrednio ukierunkowany na potencjalizację neuroprzekaznictwa hamującego w o.u.n. (VGB, TGB) lub hamowanie aktywności neurotransmisji pobudzającej (TPM, FBM),
 - (2) korzystniejszych właściwości farmakokinetycznych leków nowych,
 - (3) ale przede wszystkim mniejszego spektrum działań niepożądanych i
 - (4) mniejszej aktywności wywoływania niekorzystnych interakcji z innymi lekami.
-

Uważa się, że chociaż leki nowej generacji zmniejszają odsetek niepowodzeń w leczeniu padaczki przeciętnie o 10% do 30%, a więc w stopniu zbliżonym do politerapii lekami konwencjonalnymi, to jednak dzieje się to przy zdecydowanie mniejszym ryzyku wywołania objawów ubocznych [6]. Jednak, z drugiej strony, dla żadnego z leków nowych nie ustalono w sposób ostateczny wskazań klinicznych, zakresu dawek terapeutycznych oraz optymalnych stężeń we krwi. Dostępność dużej obecnie liczby LPP oraz nie ustalone do końca, z przyczyn naturalnych, miejsce nowych leków w terapii padaczki sprawiają, że wybór właściwego leku może się obecnie wydawać trudniejszy niż dotychczas. Wprawdzie znajomość biochemicznego mechanizmu działania w o.u.n. oraz badania przedkliniczne przepowiadają możliwe spektrum zastosowań terapeutycznych oraz działań niepożądanych, to jednak o ostatecznym wytyczeniu wskazań do stosowania oraz najbardziej efektywnym dawkowaniu leków nowych zadecydują wieloletnie

obserwacje kliniczne, także te, które prowadzone są w okresie porejestacyjnym. A zatem przede wszystkim kliniczne doświadczenie oraz względy proceduralne decydują, iż leki konwencjonalne, mające zwykle kilkudziesięcioletnią historię praktycznego stosowania, tworzą obecnie grupę leków podstawowych pierwszego lub drugiego wyboru, od których rozpoczynane jest leczenie padaczki, natomiast leki nowej generacji, znajdują zastosowanie jako leczenie dodatkowe, zwykle dodane w politerapii padaczki lekoopornej, bowiem dotychczas tylko nieliczne z nich, m.in. LTG i OCBZ, zyskały w niektórych krajach status leków przeznaczonych do monoterapii wybranych postaci padaczki. O stosowaniu niektórych leków klasycznych jako środków pierwszego wyboru decydują przede wszystkim efektywność terapeutyczna i działania niepożądane, a w pewnym stopniu również poziom wiedzy lekarzy, często tradycja, a także względy ekonomiczne. Oszacowano, że roczny koszt leczenia najstarszymi lekami konwencjonalnymi (barbituranami – 4 £ lub fenytoiną – 22 £) jest kilka-kilkanaście razy niższy od kosztów stosowania nowszych leków klasycznych (CBZ – 93 £ i VPA – 120 £) i aż kilkadziesiąt-kilkaset razy niższy od leków najnowszych (ten sam koszt stosowania VGB, GBP lub LTG – 670 £) [8]. W wielu krajach, również w Polsce, lekami pierwszego wyboru są walproiniany, karbamazepina, fenytoina i barbiturany, podczas gdy benzodiazepiny i etosuksymid zaleca się w drugiej kolejności, inaczej niż w Wielkiej Brytanii, gdzie lekiem podstawowym stosowanym w pierwszej kolejności jest również etosuksymid, natomiast barbiturany, ze względu na mniej korzystną farmakokinetykę oraz toksyczność, należą do leków dodatkowych [22].

Tak więc w praktyce wybór LPP, kiedy już zapadnie decyzja o rozpoczęciu przewlekłej farmakoterapii, wiąże się z odpowiedziami na pytania:

-
- (1) który spośród konwencjonalnych LPP zastosować w pierwszej kolejności
 - (2) jak go dawkować
 - (3) kiedy uznać, że wybrany lek jest nieefektywny lub sprowadza trudne do zaakceptowania objawy uboczne,
 - (4) jakie leki dołączyć, gdy zachodzi potrzeba stosowania bi- lub politerapii?
-

W rzeczywistości nie są to decyzje jednorazowe, bowiem leczenie padaczki to proces, który powinien podlegać stałej kontroli i elastycznym zmianom w ciągu miesięcy i lat wraz z naturalnym, a także uwarunkowanym leczeniem, klinicznym sposobem przejawiania się schorzenia. Co więcej, decyzje terapeutyczne w stopniu większym niż w przypadku wielu innych schorzeń powinny być zindywidualizowane i uwzględniać również dodatkowe czynniki, i to nie tylko

w kwestiach zasadniczych, jak:

- (1) kliniczna forma napadów lub typ zespołu padaczkowego,
- (2) nasilenie objawów klinicznych,
- (3) skuteczność oraz bezpieczeństwo wybranego leku dla danej osoby oraz
- (4) schorzenia współistniejące i ich leczenie, lecz również

w kwestiach dalszoplanowych, jak:

- (5) wiek i płeć pacjenta,
 - (6) styl życia, jaki chciałby prowadzić,
 - (7) indywidualne oczekiwania wobec prowadzonej terapii, wreszcie
 - (8) koszt leczenia.
-

Jakkolwiek podstawowym celem leczenia jest wyeliminowanie napadów, to jednak nie każdy pacjent w tym dążeniu jest gotów ponieść każdą cenę. Napady padaczkowe mogą być bowiem odbierane przez pacjentów

Tablica 1. Najczęstsze błędy terapeutyczne (wg [12])

Błędne rozpoznanie rodzaju napadów, co prowadzi do niewłaściwego wyboru terapii (częste mylne traktowanie krótkich napadów częściowych złożonych jako absence lub JME)
Wybór leku właściwy dla typu napadów, ale niewłaściwy dla indywidualnego pacjenta (PHT w okresie dojrzewania, VPA u kobiety planującej ciążę)
Właściwa diagnoza typu napadów i właściwy dla napadów wybór leku, ale zbyt niska dawka (nadal „startowa” – w dalszej kuracji) lub zbyt szybkie osiągnięcie dawek wysokich (zwłaszcza dla CBZ)
Padaczka jest dobrze kontrolowana, ale pacjent doznaje ubocznych objawów kuracji, a nie czyniona jest żadna korekta (leku lub dawek)
Pacjent z leczeniem ustalonym przez specjalistę wraca pod opiekę lekarza rodzinnego i nie jest ponownie konsultowany, pomimo że z upływem czasu leczenie stało się ewidentnie zawodne

jako mniejsze obciążenie, aniżeli reżim terapeutyczny, spowodowane leczeniem polekowe defekty kosmetyczne lub osłabienie aktywności intelektualnej. Dla części pacjentów większym problemem może być konieczność przyjmowania leków wobec kolegów w szkole niż ryzyko rzadkich, wyłącznie nocnych napadów drgawkowych. Inni, nie chcąc rezygnować z prowadzenia samochodu, woła systematycznie przez lata przyjmować leki, by zmniejszyć prawdopodobieństwo sporadycznych, „małych napadów”, jakie mogą ich dotknąć podczas jazdy. Kobiety w czasie ciąży niejednokrotnie przerywają przyjmowanie LPP w przekonaniu o ich niekorzystnym wpływie na płód (tabl. 1).

Oczywiście, istotność powyższych pytań nie jest równoważna i kwestią zdecydowanie najważniejszą pozostaje prawidłowe określenie postaci napadów i dobór leku, który wykazuje najwyższą aktywność w danym typie napadów, a także zastosowanie go w dawkach efektywnych. W tym względzie trudno postępować inaczej niż tylko ściśle przestrzegając ustalonych, zawartych w podręcznikach zasad, które wynikają z założeń teoretycznych i praktycznych oraz wieloletnich obserwacji dużych populacji. Pomimo istnienia pewnych kanonów, opracowanie optymalnej terapii indywidualnego pacjenta, to niejednokrotnie droga „prób i błędów” wymagająca obustron-

nej cierpliwości i zaufania, [12]. W wielu kwestiach pozostaje natomiast możliwość bardziej swobodnej decyzji i tu znaczenie ma przede wszystkim wiedza lekarza na temat choroby i leków oraz docenienie roli cierpliwych rozmów z pacjentami, które pozwolą ocenić ich oczekiwania, satysfakcję z leczenia, jak również stopień współdziałania w terapii.

WYBÓR LEKÓW W ZALEŻNOŚCI OD TYPU NAPADÓW PADACZKOWYCH

Dawniej uważano, iż generalnie żaden z leków klasycznych nie przewyższa skutecznością pozostałych, jednak w badaniach dotyczących poszczególnych typów napadów różnice takie zostały stwierdzone, stąd obecnie podkreśla się znaczenie dokładnego rozpoznania typu napadu lub zespołu padaczkowego, co umożliwi dobór właściwego leku (tabl. 2) [18].

Uogólnione napady toniczno-kloniczne

Kwas walproinowy i jego sole znajdują zastosowanie we wszystkich rodzajach napadów uogólnionych. Są one z wyboru stosowane w tego typu napadach zarówno idiopatycznych, kryptogennych i objawowych, jak i kloniczno-tonicznych pierwotnych lub wtórnie uogólnionych, co o tyle ułatwia postępowanie, iż często te dwie formy generowania napadów są trudne do zróżnicowania klinicznego [25]. Zbliżoną skuteczność

Tablica 2. Zastosowanie LPP w różnych rodzajach napadów padaczkowych (wg [7])

Typ napadów	Leki
Pierwotnie uogólnione toniczno-kloniczne	VPA*, CBZ, PHT, (LTG ^)
Pierwotnie uogólnione absence	VPA*, ETX* (dzieci), (ETX + PHT), LTG ^
Pierwotnie uogólnione miokloniczne	VPA*, CNZ, PB, PRM, LTG ^, VGB ^
Częściowe i wtórnie uogólnione	CBZ*, VPA, PHT, PB plus leki nowej generacji ((OCBZ ^), (LTG ^), GBP, VGB, TPM, FBM)
Zespół Westa	VPA*, benzodiazepiny, VGB*, (kortykosterydy)
Zespół Lennox-Gastaut	VPA*, benzodiazepiny, TPM ^, FBM ^
Drgawki gorączkowe	VPA, PB, benzodiazepiny

* Lek pierwszego wyboru

^ Lek dodany w politerapii

(^) Lek skuteczny w alternatywnej monoterapii

w pierwotnych napadach toniczno-klonicznych wykazuje PHT, należy jednak pamiętać, że lek ten nie kontroluje napadów nieświadomości oraz może nasilać mioklonie, tak więc jest mniej bezpieczny w przypadku padaczek z napadami mieszanymi lub gdy nie ma pewnej diagnozy syndromologicznej. Również PB, choć skutecznością porównywalny z VPA, może nasilać napady *absence*, a dodatkowe niekorzystne właściwości (podobnie jak PHT), tj. toksyczność i parametry farmakodynamiczne, stawiają te dwa leki w grupie leków drugiego wyboru w napadach uogólnionych toniczno-klonicznych [20]. W napadach pierwotnych skutecznością porównywalną do VPA odznacza się CBZ, jednak również wybierana jest w drugiej kolejności, gdy istnieje pewność, że poza napadami kloniczno-tonicznymi nie występują inne formy napadów uogólnionych, bowiem lek ten zwiększa ryzyko nietypowych napadów nieświadomości [5]. Z leków nowych LTG, jako lek o szerokim spektrum aktywności i dobrej tolerancji ma szansę zająć w przyszłości istotne miejsce wśród leków zalecanych w uogólnionych napadach kloniczno-tonicznych [26].

Uogólnione napady nieświadomości

Lekami z wyboru są VPA lub etosuksymid. Skuteczność leków jest porównywalna. Różnica w stosowaniu związana jest z wie-

kiem; wprawdzie VPA jest powszechniej stosowany we wszystkich grupach wiekowych, to jednak należy pamiętać, że ryzyko ciężkich działań hepatotoksycznych po VPA dotyczy subpopulacji dzieci poniżej drugiego roku życia, z deficytem neurologicznym i/lub genetycznie uwarunkowanymi zaburzeniami metabolicznymi, m.in. deficytem beta-hydroksylazy [6]. U tych pacjentów etosuksymid stanowi właściwszy wybór w leczeniu napadów *absence*. Z kolei u dzieci rzadziej niż u dorosłych występują formy mieszane napadów uogólnionych *absence* z toniczno-klonicznymi, a w takich przypadkach raczej powinien być stosowany VPA jako lek o szerokim spektrum aktywności. Jak już wspomniano, nie jest wskazane stosowanie CBZ i PB, które mogą nasilać napady *absence* [3]. Napady *absence* w czystej postaci nie są zbyt częste, ale i możliwości wyboru leków są niewielkie. Dotychczasowe obserwacje wskazują, że LTG może znaleźć zastosowanie w napadach *absence* zarówno ze współistniejącymi napadami kloniczno-tonicznymi, jak i bez nich [4].

Uogólnione napady miokloniczne

VPA jest uniwersalnym lekiem pierwszego wyboru we wszystkich napadach uogólnionych, toteż i w tym typie napadów znajduje zastosowanie, zarówno w pierwotnych padaczkach mioklonicznych jak i miokloniach

objawowych [3]. Do leków drugiego wyboru należą benzodiazepiny o silnym komponencie przeciwdrgawkowym, przede wszystkim klonazepam, a także barbiturany [12].

Napady częściowe i wtórnie uogólnione

Napady padaczkowe o zlokalizowanym początku uchodzą za stosunkowo trudniej poddające się leczeniu, bowiem kontrolę udaje się uzyskać w trakcie monoterapii u 20% do 60% chorych, stąd też stanowią one kliniczny model dla oceny skuteczności leków nowych i porównań z lekami konwencjonalnymi [3, 22]. Coraz częstsze oceny leków w monoterapii w napadach częściowych kryptogennych wskazują, że chociaż skuteczne są liczne leki zarówno o ograniczonym, jak i szerokim spektrum aktywności, to jednak ich efektywność wykazuje zróżnicowanie.

Za lek pierwszego wyboru uznawana jest obecnie CBZ, o czym decyduje jej najwyższa aktywność przeciwdrgawkowa, potwierdzona w klinicznych próbach monoterapii [14, 26]. Skuteczność VPA jest nieznacznie mniejsza, co do czego nie ma zresztą jednomyślności [26]. Lekami o nieco mniejszej aktywności przeciwdrgawkowej, jednak stosowanymi w dalszej kolejności, przede wszystkim ze względu na objawy nietolerancji, toksyczność lub złożoną farmakokinetykę, są PHT, a następnie barbiturany [19]. Leki nowej generacji w napadach częściowych wykazują skuteczność zbliżoną do leków klasycznych, a jak wiadomo, są to równocześnie środki o mniejszym potencjale toksycznym i doskonalszej farmakokinetyce. Konieczne są jednak dalsze badania potwierdzające ich przydatność. Obecnie w napadach odogniskowych mogą być one stosowane w politerapii, jako leki dodane [3, 18].

Napady niesklasyfikowane

O ile nie ma pewności co do rodzaju występujących napadów padaczkowych, najlepiej jest zastosować leki o szerokim spektrum aktywności przeciwpadaczkowej, o których ponadto wiadomo, że nie nasilają żadnych innych typów napadów. Spośród obecnie do-

stępnych leków kryteria te spełnia jedynie VPA [22]. Wprawdzie wielokierunkową aktywność posiadają także PHT, PB i CBZ, i jak wynika z dotychczasowych badań – LTG, to jednak PHT może uaktywniać mioklonie, PB i CBZ nasilają napady *absence*, natomiast LTG nie jest obecnie zarejestrowana jako lek pierwszego wyboru. Zdolność indukowania napadów uogólnionych niedrgawkowych przypisywana jest również lekom nowej generacji o dominującej aktywności gabamimetycznej, przede wszystkim VGB i TGB [15].

USTALENIE DAWKI LPP

Wybór optymalnej dawki LPP stanowi równie ważny warunek skutecznego leczenia jak wybór leku właściwego dla typu napadów padaczkowych. Zasadniczo, za optymalną należy uznać tę dawkę, która w największym stopniu ogranicza częstość napadów, nie prowadząc jednocześnie objawów niepożądanych. Optymalne dawki mogą wykazywać znaczne różnice indywidualne, na co wpływa wiele czynników. Po części są one związane z różną reaktywnością na lek poszczególnych chorych, co jest zależne m.in. od warunków fizycznych oraz funkcjonowania układów, które decydują o losach leku w organizmie (wchłanianie w przewodzie pokarmowym, poziom białek osocza, aktywność enzymatyczna wątroby, stan układu wydalniczego). Znaczenie ma również osobniczo zróżnicowany, kliniczny sposób przejawiania się padaczki i zmienność, jakiej podlega ona w naturalnym przebiegu, niezależnie od leczenia. Wreszcie różnice dawek zależą od samego leku; w niektórych przypadkach od rozwoju tolerancji na efekty kliniczne i objawy uboczne (benzodiazepiny, barbiturany), w innych od interakcji związanych z formułą leku (farmaceutycznych), oddziaływaniem z układami organizmu na etapie dystrybucji (farmakokinetycznych) lub miejscami docelowego działania (farmakodynamicznych) [7, 10]. Już choćby wymienione przykłady uzasadniają pojęcie przedziału terapeutycznego, który w przypadku LPP może oznaczać kilkakrotne różnice skutecznych

dawek tego samego leku u poszczególnych chorych. Przedział terapeutyczny, to ustalony statystycznie, a przyjęty na podstawie badań dużych populacji chorych, zakres dawek leku. w ramach którego można oczekiwać najlepszego efektu leczniczego, bez sprowokowania objawów niepożądanych. W praktyce oznacza to, że dawkę leku właściwą dla chorego należy ustalić indywidualnie, w oparciu o obserwację parametrów klinicznych, tj. skuteczności i toksyczności. „Budowanie” dawki efektywnej jest zatem procesem, gdzie stopniowo, w ciągu dni (GBP, PHT) lub częściej tygodni (LTG, TPM) (co głównie zależy od kinetyki, potencjału toksycznego leku oraz częstotliwości napadów), poczynając od dawki progowej, dochodzi się do dawki optymalnej [2]. O skuteczności wybranej dawki można wypowiadać się nie wcześniej niż po osiągnięciu stałego średniego stężenia leku we krwi, co może wymagać od kilku (CBZ, VPA) do kilkunastu dni (PHT, PB) leczenia, a także po okresie stosowania leku, który jest co najmniej pięciokrotnie dłuższy niż wynosi czas pomiędzy kolejnymi napadami [13]. W leczeniu przewlekłym stosuje się dawkę tzw. podtrzymującą, tj. najniższą skuteczną, która stale powinna być dostosowywana do wymogów klinicznych. Statystyczny przedział terapeutyczny ma stanowić wskazówkę ułatwiającą ustalenie dawkowania, a zatem nie ma wartości bezwzględnej. Oznacza to, że dopuszczalne są dawki niższe, o ile zapewniają efekt ochronny jak i przewyższające zakres terapeutyczny, jeśli nie uzyskano pożądanego efektu leczenia, a brak objawów ubocznych pozwala na ich dalsze zwiększenie [10]. Dopiero w sytuacji, gdy dostosowanie dawki nie przynosi efektów, uzasadniona jest zamiana na inny lek, również podawany w monoterapii (tabl. 3).

TOKSYCZNOŚĆ LEKÓW PRZECIWPADACZKOWYCH

Toksyczność jest istotnym czynnikiem determinującym przydatność poszczególnych LPP. Jak bowiem wspomniano, ustalanie optymalnej dawki terapeutycznej LPP – to jej

Tablica 3. Przedziały dawek terapeutycznych LPP

Lek	Zakres dawek [mg/dobę]	Liczba dawek/dobę
Fenobarbital	60–240	1
Primidon	500–1500	1–2
Fenytoina	200–600	1–2
Karbamazepina	300–2000	2–4*
Walproinian	600–3000	2–3*
Etosuksymid	500–2000	2–3
Klonazepam	2–8	2–3
Wigabatryna	2000–4000	1–2
Lamotrygina	100–600	1–2
Gabapentyna	900–3600	3
Tiagabina	15–70	3
Topiramát	200–800	2
Felbamat	1800–4800	3–4

* W odniesieniu do szybko uwalnianych postaci leku

stopniowe zwiększanie w zależności od dwu parametrów, tj. efektu klinicznego oraz objawów ubocznych, poczynając od dawki możliwie najniższej. Znajomość możliwych zaburzeń toksycznych wywoływanych przez LPP ma zatem ważne znaczenie praktyczne. LPP zaliczane są do grupy leków o znacznej toksyczności, co ujemnie wpływa na ich efektywność. Świadczą o tym niskie wartości indeksu terapeutycznego, porównującego w badaniach przedklinicznych dawki toksyczne ze skutecznymi [10]. Znacząco większą toksycznością odznaczają się najstarsze leki klasyczne, barbiturany i fenytoina, mniej działań toksycznych wywierają karbamazepina i walproiniany, natomiast leki nowe odpowiadają za nieliczne działania niepożądane (przynajmniej w odniesieniu do chronicznych). Stosowanie LPP to farmakoterapia długotrwała, prowadzona przez lata i dziesiątki lat. Należy zatem liczyć się z możliwością wystąpienia objawów toksycznych na każdym etapie leczenia, bowiem poza toksycznością ostrą z tą grupą leków wiąże się ryzyko toksyczności idiosynkratycznej, przewlekłej, a także teratogenności.

Toksyczność ostra

Ostre zaburzenia toksyczne wynikają bezpośrednio z wąskiego okna terapeutycznego

i są skorelowane z wielkością dawki i poziomem leku we krwi. Zwykle obserwowane są na początku leczenia, przeciętnie u 10% do 30% chorych, zwłaszcza gdy lek wprowadzany jest w zbyt szybkim tempie oraz we wszystkich sytuacjach nagłego, znacznego zwiększenia dawek [23]. Zaburzenia te w zasadzie dotyczą wszystkich LPP, choć w różnym stopniu, rzadziej obserwowane są pod wpływem CBZ i VPA, a stosunkowo częściej po rozpoczęciu leczenia PHT, GBP lub TGB [6, 13]. Objawy są niespecyficzne, podobne dla wszystkich leków i przewidywalne, tj. wynikające z ich miejsca działania w układzie nerwowym oraz właściwości farmakologicznych. Najczęściej obserwuje się zaburzenia neurotoksyczne i gastryczne; chorzy uskarżają się na zawroty głowy, zaburzenia równowagi, niezborność, zmęczenie, osłabienie koncentracji, senność, rozdrażnienie, zaburzenia widzenia, dyzartrię, drżenia oraz nudności, zmiany łaknienia, dolegliwości żołądkowo-jelitowe itp. Objawy, zwykle umiarkowanie nasilone, rzadko skłaniają do rezygnacji z leku, a można je ograniczyć poprzez spowolnienie tempa budowanie dawki. W rzadkich sytuacjach znacznego przedawkowania lub też wskutek interakcji zaburzenia toksyczne mogą przyjąć formę ostrej niespecyficznej encefalopatii z zaburzeniem świadomości, nasilonym zespołem objawów mózdkowych, pozapiramidowych i paradoksalnymi drgawkami [7].

Idiosynkrazja

Ten typ zaburzeń toksycznych zdarza się sporadycznie jako wyraz zwiększonej podatności, pewnego rodzaju nadwrażliwości tylko części pacjentów, toteż jego wystąpienie jest trudne do przewidzenia. Stosunkowo częściej komplikacja związana jest ze stosowaniem CBZ i PHT (odpowiednio 15% i 10% pacjentów) oraz LTG (5–10%), mniej tego typu reakcji powoduje leczenie PB i VPA (przeciętnie 2%) [3]. Zaburzenia nie wynikają w sposób bezpośredni z mechanizmu działania i właściwości farmakologicznych leku i w zasadzie nie zależą od wiel-

kości dawki ani też od tempa wprowadzania leku. Zwykle obserwowane są w pierwszych sześciu tygodniach leczenia [6]. Niekiedy można uniknąć rozwinięcia się poważniejszych objawów poprzez powolne zwiększanie dawki leku. Najczęściej dochodzi do różnorodnych reakcji skórnych, zwykle niegroźnych plamisto-grudkowych wysypek, ale możliwe są również niebezpieczne uogólnione zmiany zapalno-nekrotyczne o typie zespołu Stevens-Johnsona lub Lyella. Aseptyczne stany zapalne wątroby lub trzustki po stosowaniu VPA, toczень polekowy po CBZ, przerost dziąseł pod wpływem PHT, limfadenopatia, apłazja szpiku po FBM, a także ostre zaburzenia reaktywne i psychozy związane z leczeniem VGB to przykłady poważniejszych reakcji nadwrażliwości na LPP. Ich wystąpienie wiąże się zwykle z koniecznością rezygnacji z leku [23].

Toksyczność przewlekła

Jej objawy mogą wystąpić po dłuższym, przynajmniej sześciomiesięcznym okresie stosowania LPP. Czynnikiem sprzyjającym są wysokie dawki, politerapia oraz długi czas leczenia. W największym stopniu objawy te związane są z leczeniem barbituranami i fenytoiną. Walproinian i karbamazepina uchodzą za stosunkowo mniej toksyczne, a leki nowej generacji, wg dotychczasowych obserwacji, charakteryzuje wyraźnie korzystniejsza przewlekła tolerancja, toksyczne objawy po dłuższym leczeniu opisywano dotychczas sporadycznie [1, 23]. Zaburzenia te jako izolowane objawy lub zespoły objawów mogą dotyczyć niemal wszystkich narządów i układów. Zaburzenia poznawcze, emocjonalne i reaktywne, psychozy i objawy rzekomootępienne, zanik mózdku i neuropatia czuciowa to najczęściej spostrzegane symptomy przewlekłej toksyczności LPP w układzie nerwowym [21]. Większość przewlekłych zmian skórnych i łącznotkankowych po leczeniu PHT (przebarwienia, trądzik, hirsutyzm, pogrubienie rysów twarzy, przerost dziąseł) lub zmian po stosowaniu VPA (łysienie, przyrost masy ciała) może stanowić istotny problem

natury kosmetycznej dla młodzieży i kobiet. Zaburzenia metabolizmu kości wskutek wieloletniego stosowania PB i PHT mogą skutkować intensywniejszą osteoporozą u kobiet w okresie poprzekwitaniowym oraz predysponować do patologicznych złamań kości u pacjentów starych [22]. Do stosunkowo częstych należą również zaburzenia czynnościowe wątroby, układu bódźoprzewodzącego serca, zmiany w układzie krwiotwórczym

(leukopenia, trombocytopenia, anemia megaloblastyczna, dysplazja szpiku, chłoniak rzekomy) i wewnątrzwydzielniczym (przyspieszony katabolizm kortyzolu i hormonów płciowych, hiperandrogenizm u kobiet, spadek poziomu tyroksyny i in.) [24]. Występujące częściej lub bardziej specyficzne dla poszczególnych LPP objawy toksyczności ostrej, przewlekłej lub reakcji idiosynkratycznych przedstawione zostały w tablicy 4.

Tablica 4. Objawy toksyczne LPP

Lek	Ostre/zależne od dawki	Idiosynkrazje	Przewlekłe
PB	Senność, zawroty, bóle głowy, nudności, zaburzenia poznawcze, zachowania, równowagi	Zmiany skórne, hematologiczne	Zmiany nastroju, zachowania, deficyt intelektualny, przykurcz Dupuytrena, inne zaburzenia tkanki łącznej, złamania kości, zmiany obrazu krwi i układu krzepnięcia, tolerancja, uzależnienie
PHT	Zmiany zachowania, zawroty, bóle głowy, nudności, oczopląs, ataksja, dyzartria, ruchy mimowolne, drżenie	Wysypki, zaburzenia immunologiczne (spadek IgA), chłoniak rzekomy, zmiany obrazu krwi	Przerost dziąseł, pogrubienie rysów twarzy, hirsutyzm, trądzik, osteomalacja, niedobór kwasu foliowego, zmiany megaloblastyczne, neuropatia obwodowa, zespół mózdkowy, zaburzenia emocjonalne, zachowania, intelektualne
ETX	Zawroty, nudności, ataksja, bóle głowy	Rzadkie: wysypki, ostre reakcje nadwrażliwości, zmiany obrazu krwi, zespół toczniopodobny	Zmiany zachowania
CBZ	Dwojenie, ataksja, zaburzenia równowagi, nudności, senność	Wysypki, ostre reakcje nadwrażliwości, anemia aplastyczna (1 : 200 tys.)	Neutropenia, hiponatremia (zaburzenie wydzielania ADH), zaburzenia układu bódźoprzewodzącego serca
OCBZ	Podobne do CBZ, lecz rzadsze	Wysypki (rzadsze, 25% leczonych wykazuje reakcje krzyżowe z CBZ)	Hiponatremia
VPA	Zaburzenia równowagi, zachowania, rozdrażnienie, drżenie, rzadko splątanie	Ostre uszkodzenie wątroby, trzustki, zaburzenia gastryczne, krzepliwości krwi, trombocytopenia lub pancytopenia, wysypki	Otyłość, wypadanie włosów, zmiany torbielowate jajników, hiperandrogenizm, dysregulacja cykli menstruacyjnych, nietolerancja insuliny
VGB	Senność, zaburzenia równowagi	Ostre zaburzenia zachowania, splątanie, depresja, psychoza	Zmiany zachowania, splątanie, psychozy, przyrost masy ciała, koncentryczne ubytki w polu widzenia

Lek	Ostre/zależne od dawki	Idiosynkrazje	Przewlekłe
LTG	Dwojenie, zaburzenia równowagi, ataksja, zawroty, senność	Wysypki, z. Stevensa-Johnsona, z. Lyella, ostre reakcje nadwrażliwości na LPP (w połączeniu z VPA)	Podwyższenie nastroju?, przyrost masy ciała?
TGB	Astenia, zawroty, bóle głowy, drażliwość, drżenie, spowolnienie wyższych czynności nerwowych		
GBP	Zmęczenie, senność, zawroty		Przyrost masy ciała?
TPM	Zmęczenie, zawroty, bóle głowy, senność, ataksja, zaburzenia poznawcze		Kamica nerkowa, utrata masy ciała
FBM	Bezsenna, nudności, wymioty, anoreksja, ataksja	Anemia aplastyczna (1 : 3000–5000), uszkodzenie wątroby	Utrata masy ciała

PRZYDATNOŚĆ MONITOROWANIA STĘŻEŃ LPP WE KRWI DO OCENY PRAWIDŁOWOŚCI WYBORU DAWKI I SKUTECZNOŚCI LECZENIA

Dotychczasowe doświadczenie w tym względzie wskazuje na znacznie mniejszą wartość tego rodzaju oznaczeń niż pierwotnie sądzono (tablica 5). Stężenie we krwi jest przede wszystkim parametrem właściwości farmakokinetycznych leku, które nie przekładają się w sposób bezpośredni na jego oddziaływanie w układzie nerwowym. Dobrze ilustruje to przykład VGB, która po jednorazowym zastosowaniu jest stwierdzana w układzie nerwowym przez kilka dni, kiedy to lek, nie wiążący się z białkami krwi i o półokresie trwania ok. 5–7 h, jest we krwi dawno nieobecny [1].

Pojedyncze oznaczenie stężenia jest wiarygodne w przypadku leków o długim półokresie trwania jak PHT lub PB, ale może być mylące w przypadku leków (np. VPA), których poziomy podlegają znacznym wahaniom w ciągu doby, nawet wówczas gdy wykonywane są prawidłowo, tj. po okresie leczenia niezbędnym dla osiągnięcia stanu równowagi stężeń we krwi. Część leków (CBZ, primidon) ulega przemianie do meta-

bolitów, które wykazują aktywność przeciwdrgawkową i mają udział w efektach klinicznych macierzystego leku, tymczasem nie są one mierzone w trakcie rutynowych oznaczeń. Istotnym problemem jest również właściwa interpretacja oznaczeń, uwzględniająca właściwości farmakokinetyczne leków, a przede wszystkim ich stopień wiązania z białkami krwi. Niektóre leki, w tym podstawowe (PHT, VPA – 90% i CBZ – 75%) są w dużym stopniu wiązane z białkami i w tej formie pozostają nieaktywne, bowiem jedynie frakcja wolna pokonuje barierę krew–mózg [11, 13]. Tymczasem oznaczenia stężeń obejmują całkowitą pulę leku we krwi bez uwzględnienia tego funkcjonalnego zróżnicowania. Zakresy optymalnych stężeń wykazują znaczną rozpiętość dla poszczególnych leków, a dane kliniczne dotyczące optymalnych dawek leków nie zawsze z tymi stężeniami korelują. Te rozbieżności są szczególnie wyraźne w przypadku benzodiazepin i barbituranów, ze względu na rozwój tolerancji w stosunku do działań terapeutycznych i toksycznych oraz z powodu znacznego indywidualnego różnicowania reaktywności na leki [17]. W odniesieniu do leków nowej generacji obecnie nie ustalono

Tablica 5. Zakres stężeń LPP we krwi

Lek	Stężenia [ug/ml]	Uwagi
fenobarbital	15–35	modyfikowany przez rozwój tolerancji, duże indywidualne różnice
fenytoina	10–20	nieliniowa zależność dawka–efekt, zmienność osobnicza, niezbędne powtarzane pomiary
primidon	5–12	wartość oznaczeń ograniczona, efekty po części zależą od metabolitu-fenobarbitalu i ten powinien być oznaczany
etosuksymid	40–100	
karbamazepina	4–10	aktywne metabolity, duża zmienność osobnicza niewiele opracowań potwierdza te wartości jako optymalne
walproinian	50–100	znaczne wahania dobowe, słaba korelacja z danymi klinicznymi
lamotrygina	2–20 (?)	brak ostatecznych ustaleń
gabapentyna	4–16 (?)	brak ostatecznych ustaleń
tiagabina	5–70 (?)	brak ostatecznych ustaleń
topiramat	2–25 (?)	brak ostatecznych ustaleń
felbamat	40–100 (?)	brak ostatecznych ustaleń

Tablica 6. Podstawowe wskazówki w terapii padaczki (wg [12, 22])

Wskazania do leczenia i objawy uboczne terapii powinny być wyważone i przedyskutowane z pacjentem
Wybór leku zależy od rodzaju napadów i indywidualnych potrzeb pacjenta
Do najskuteczniejszej terapii dochodzi się często metodą „prób i błędów”
Monoterapia powinna być preferowana
Leczenie należy rozpoczynać od niskich dawek leków
Dawkę należy stopniowo zwiększyć do wartości zapewniającej optymalną kontrolę napadów lub wywołującej objawy uboczne
Jeśli napady są właściwie kontrolowane i nie występują objawy uboczne, dawka leku winna być utrzymana, niezależnie od stężeń we krwi
Monitorowanie stężeń służy przede wszystkim potwierdzeniu działań toksycznych lub wyjaśnieniu przyczyn braku skuteczności
Należy stale pamiętać o interakcjach, także z lekami dostępnymi bez recepty
Zmiana lub odstawienie leku wiąże się z ryzykiem nasilenia napadów
Części pacjentów, pomimo stosowania różnych zestawów leków, nie udaje się uwolnić w pełni od napadów

definitywnie zależności pomiędzy najefektywniejszymi dawkami a stężeniami we krwi, jak również nie są dostępne proste metody analityczne umożliwiające oznaczenia stężeń tych leków dla potrzeb praktycznych.

Wg aktualnych poglądów ekspertów Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej ustalanie dawkowania leku w taki sposób, by „zmieścić się” w przedziale stężeń terapeutycznych jest niewłaściwe, a może być również

niebezpieczne dla pacjenta, jeśli skuteczna i dobrze tolerowana terapia jest zmieniana tylko dlatego, że stężenia leku we krwi nie odpowiadają wartościom zawartym w publikacjach [9]. Oznaczanie stężeń znajduje uzasadnienie tylko w nielicznych sytuacjach:

- (1) po wprowadzeniu nowego leku podstawowego i uzyskaniu kontroli napadów, jako pomoc dla określenia wielkości najbardziej efektywnej dawki podtrzymującej,
- (2) po dodaniu lub odstawieniu drugiego leku, gdy objawy wskazują na możliwość interakcji,
- (3) gdy wystąpią objawy toksyczne (o ile zależą one od dawki), brak kontroli napadów lub nasilenie ich częstotliwości,
- (4) gdy istnieje podejrzenie, że pacjent nie przestrzega zaleceń,
- (5) gdy nie można ocenić klinicznej skuteczności leczenia (chorzy upośledzeni, dzieci, napady nocne itp.),
- (6) w sytuacjach, które istotnie wpływają na losy leku w organizmie (ciąża, niewydolność wątroby, nerek itp.) [9, 13].

Znajomość stężeń leków we krwi jest w wielu przypadkach pomocną wskazówką w leczeniu padaczki, jednak nie może ograniczać decyzji terapeutycznych. Czynnikiem podstawowym w ustaleniu dawkowania LPP u większości pacjentów jest w pierwszej kolejności równoczesna kliniczna ocena skuteczności leczenia oraz objawów niepożądanych.

PIŚMIENNICTWO

1. Bialer M, Johannessen SJ, Kupferberg HJ i wsp.: Conference report. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Fourth Eilat Conference (EILAT IV). *Epilepsy Res.* 1999, 34, 1–41.
2. Bourgeois BFT: Pharmacology and pharmacodynamics in clinical practice. W: Wyllie E (red.): *The treatment of epilepsy. Principles and practice.* Wyd. 2. Williams & Wilkins 1996, 728–736.
3. Britton JW, Elson LS: Selection of antiepileptic drugs: a practical approach. *Mayo Clinic Proceedings* 1996, 71, 778–786.
4. Brodie MJ: Lamotrygine versus other antiepileptic drugs: a star rating system is born. *Epilepsia* 1994, 35, 41–46.
5. Callaghan D, Kenny RA, O'Neill B, Crowley M, Goggin TA: A progressive study between carbamazepine, phenytoin and sodium valproate as monitoring in previously untreated and recently diagnosed patients with epilepsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1985, 48, 639–644.
6. Chadwick D: Rational drug therapy of epilepsy. W: Porter RJ, Chadwick D (red.): *The Epilepsias.* Wyd. 2. Butterworth-Heinemann 1997, 247–265.
7. Chmielewska B: Rozpiętość terapeutyczna leków przeciwpadaczkowych. *Medycyna po Dyplomie.* Wyd. Specjalne, wrzesień 1999, 31–40.
8. Cockerell OC, Hart YM, Sander JWAS, Shorvon SD: The cost of epilepsy in the United Kingdom: an estimation based on results from two population-based studies. *Epilepsy Res.* 1994, 18, 249–260.
9. Commission on Antiepileptic Drugs of the ILAE. Guidelines for therapeutic monitoring on the antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1993, 34, 585–587.
10. Dodson WE: Efficacy. W: Engel J Jr, Padley TA (red.): *Epilepsy. A Comprehensive Textbook.* Lippincott-Raven Publ., Philadelphia 1997, 1155–1164.
11. Eadie MJ: Plasma antiepileptic drugs monitoring in a neurological practice: 25 year experience. *Ther. Drug Monitor.* 1994, 16, 458–468.
12. Felly M: Drug treatment of epilepsy. *BMJ* 1999, 318, 106–109.
13. Guberman A, Bruni J (red.): Individual antiepileptic drugs. W: *Essentials of Clinical Epilepsy.* Wyd. 2. Butterworth-Heinemann 1999, 115–150.
14. Heller AJ, Chesterman P, Elwes RDC i wsp.: Phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine or sodium valproate for newly diagnosed adult epilepsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1995, 58, 44–48.
15. Löscher W: New vision in the pharmacology of anticonvulsants. *Eur. J. Pharmacol.* 1998, 342, 1–13.
16. Mattson RH: Comparing antiepileptic drugs. *Commentary. Lancet* 1995, 345, 46–47.
17. Mattson RH: Antiepileptic drug monitoring: a reappraisal. *Epilepsia* 1995, 36, suppl. 5, S22–S29.
18. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF: Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study No 264 Group: A comparison of val-

- proate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizure and secondary generalized tonic-clonic seizures in adults. *N. Engl. J. Med.* 1992, 327, 765–771.
19. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, Smith DP, Delgado-Esqeta AV, Browne TR i wsp.: Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N. Engl. J. Med.* 1985, 313, 145–151.
 20. Penry JK, So EL: Refractoriness of absence seizures and phenobarbital. *Neurology* 1981, 31, supl., 158.
 21. Richens A: The efficacy and safety of new antiepileptic drugs. *Epilepsy Res.* 1991, supl. 3, 89–98.
 22. Shorvon SD: Drug treatment. W: Cockerell OC, Shorvon SD (red.): *Epilepsy. Current Concepts. Current Medical Literature Ltd.* 1996, 55–62.
 23. Timmings P: Toxicity of antiepileptic drugs. W: Engel J Jr, Pedley TA (red.): *Epilepsy. A Comprehensive Textbook.* Lippincott-Raven Publ., Philadelphia 1997, 1165–1173.
 24. Timmings P, Richens A: Neurotoxicology of antiepileptic drugs. W: de Wolf FA (red.): *Handbook of Clinical Neurology. Intoxication of the Nervous System. Part 2. V.* 21. Elsevier Science, Amsterdam 1995, 495–525.
 25. Wilder BJ, Ramsay RC, Murphy JV, Karas BJ, Marquardt K, Hammond EJ: Comparison of valproic acid and phenytoin in newly diagnosed tonic-clonic seizures. *Neurology* 1983, 33, 1474–1476.
 26. Yuen AW: Lamotrigine: a review of antiepileptic efficacy. *Epilepsia* 1994, 35, supl. 5, S33–S36.

Adres: Dr Barbara Chmielewska, Katedra i Klinika Neurologii Akademii Medycznej, ul. Jaczewskiego 8, 20–954 Lublin, tel./fax: (0-81) 7425420, e-mail: basiach@asklepios.am.lublin.pl