

Antiepileptiká tretej generácie v prídavnej liečbe u nekontrolovanej fokálnej epilepsie

Jaroslav Meluš
(všeobecné lekárstvo, 6.ročník)

Školiteľ: doc. MUDr. Gabriela Timárová, PhD.¹

¹II.neurologická klinika LFUK a UNB, Bratislava, pracovisko Nemocnica ak. L.Dérera, Limbová 5, 83305 Bratislava

Úvod

Epilepsia je chronické, záchvatové ochorenie mozgu, ktoré postihuje všetky vekové skupiny. Celosvetovo, epilepsiou trpí viac ako 50 miliónov ľudí, vďaka čomu sa zaraduje medzi najčastejšie neurologické choroby vo svete (1).

Cieľom antiepileptickej liečby je dosiahnuť stav bez záchvatov, bez negatívneho ovplyvnenia psychickej a fyzickej výkonnosti (2). Liečbou prvej voľby epilepsie je farmakoterapia. Iničiálnou monoterapiou dostaneme pod kontrolu 45% pacientov. Pri alternatívnej monoterapii dôjde ku kompenzácii u ďalších 15% pacientov. Racionálnou polyterapiu kompenzujeme 10-15% pacientov. Odpoveď na ďalšie antiepileptiká je nepriamo úmerná počtu predošle použitých AED. U 25-30% pacientov aj po opakovanej zmene antiepileptickej liečby záchvaty naďalej pretrvávajú. Takýchto pacientov, nereagujúcich na medikamentóznou liečbu, môžeme považovať za farmakorezistentných. V prípade farmakorezistentnej epilepsie, prichádzajú do úvahy niektoré metódy epileptochirurgie (2).

K antiepileptikám tretej generácie za posledných 10 rokov patria: lacosamid, eslicarbazepin, retigabin, rufinamid, stiripentol, perampanel, brivaracetam. V práci sa venujeme štyrom z týchto nových antiepileptík (lacosamid, eslicarbamazepin, perampanel, brivaracetam). Sledujeme ich účinnosť a výskyt nežiadúcich účinkov, v prídavnej liečbe u nekontrolovanej epilepsie a ich nepriame porovnanie.

Lacosamid (LCS) zvyšuje pomalú inaktiváciu napät'ových Na kanálikov- inhibícia trvalého pálenia neurónov. Je indikovaný ako monoterapia a prídavná terapia na liečbu fokálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku od 4 rokov s epilepsiou. V štúdiách sa preukázali ako účinné dávky 200, 400 alebo 600mg/d. Pri 600mg vyššia účinnosť, ale aj viac NÚ. Ku kontraindikáciám patria: AV blok II.-III. stupňa, alergia (3,4,5).

Eslicarbazepin blokuje napät'ové Na kanáliky v inaktivovanom stave a tým spomaľuje ich návrat do kľudového stavu a možnosť aktivácie. Analog karbamazepinu a oxkarbazepinu (tricyklická štruktúra). Používa sa v monoterapia pri liečbe fokálnych epileptických záchvatov s alebo bez sekundárnej generalizácie u dospelých s novodiagnostikovanou epilepsiou. Ďalej sa používa ako prídavná liečba dospelým, dospievajúcim a deťom starším ako 6 rokov s fokálnymi epileptickými záchvatmi s alebo bez sekundárnej generalizácie. Dávka 800-1200mg/d, ojedinele 1600mg – podávaná 1x denne. Hlavné riziká: rash a hyponatriémia. KI: alergia na CBZ, AVB II.-III. stupňa (6,7).

Perampanel má jedinečný a nový mechanizmus účinku založený na poznatkoch o vzniku a šírení epileptických záchvatov – selektívny, nekompetitívny antagonist ionotropného receptora α amino-3-hydroxy-5-metyl-4-izoxazolpropiónovej kyseliny (α -amino-3-hydroxy-5-

methyl-4isoxazolepropionic acid - AMPA) glutamátu na postsynaptických neurónoch. Je indikovaný v prídavnej liečbe fokálnych záchvatov so sekundárne generalizovanými záchvatmi alebo bez nich dospelým a dospelievajúcim pacientom vo veku 12 rokov a starším s epilepsiou. Na prídavnú liečbu primárne generalizovaných tonicko-klonických záchvatov dospelým a dospelievajúcim pacientom od 12 rokov s idiopatickou generalizovanou epilepsiou. Medzi NÚ patria: rash (SCARS), suicidálne ideácie, agresivita pri vyšších dávkach. Obsahuje laktózu (8,9).

Brivaracetam vykazuje vysokú a selektívnu afinitu k 2A proteínu synaptických vezikúl (SV2A), transmembránový glykoproteín bol nájdený na presynaptickej úrovni v neurónoch a v endokrinných bunkách. Hoci presnú úlohu tohto proteínu je potrebné ešte objasniť, bolo preukázané, že moduluje exocytózu neurotransmitterov. Je indikovaný ako prídavná terapia pri liečbe fokálnych záchvatov s alebo bez sekundárnej generalizácie u dospelých, dospelievajúcich a detí vo veku od 4 rokov s epilepsiou. Obsahuje laktózu (10).

Materiál a metódy

Retrospektívna analýza prospektívneho sledovania účinnosti a bezpečnosti antiepileptík tretej generácie (lacosamid (LCS), eslicarbazepin (ESC), perampanel (PER) a brivaracetam (BRV)) v prídavnej liečbe u nekontrolovanej parciálnej epilepsie po 12 mesiacoch od nasadenia a nepriame porovnanie účinnosti a bezpečnosti týchto nových AED. Informácie sme získali z chorobopisov a databázy nemocničného informačného systému, ktorý nám poskytol informácie o pacientoch s epilepsiou z II.neurologickej kliniky LFUK a UNB v Bratislave.

Otvorené klinické sledovanie 50 pacientov liečených LCS zahŕňa 21 mužov (42%), 29 žien (58%). Priemerný vek pacientov je 35,6 rokov (20-84). Sledovaná skupina 23 pacientov liečených v add-on terapii ESC zahrňovala 10 mužov (43,5%) a 13 žien (56,5%). Priemerný vek 38 rokov (26-50). V skupine pacientov užívajúcich PER v add-on terapii nekompenzovanej epilepsie sme spracovali 83 pacientov. V otvorenej klinickej štúdiu sledujeme 68 pacientov liečených BRV v rokoch 2017-2019. V sledovanej skupine je 24 mužov (35,3%) a 44 žien (64,7%). Priemerný vek 34,7 rokov (20-70).

Výsledky

V skupine pacientov liečených lacosamidom (n= 50) po 12mesiacoch na liečbe zotrvalo (RR-retention rate) 29 pacientov (58%). Liečba bola vysadená u 21 pacientov (42%). U 24 pacientov (48%) došlo k redukcii záchvatov o viac ako 50% - RsR. Bezzáchvatový stav (SF) dosiahli 5 pacienti (10%). K redukcii záchvatov o menej ako 50% (non-R) došlo u 21 pacientov (42%). Priemerné trvanie epilepsie v tejto skupine pacientov bolo 18,4 rokov (2-47). 30 pacientov (60%) užívalo pred LCS viac ako 5 antiepileptík. Priemerná terapeutická dávka bola 280,6mg/d. Výskyt nežiadúcich účinkov je uvedený v tabulke 1.

Tab. 1: Nežiadúce účinky pozorované pri liečbe lacosamidom (n=50)

Závrate, instabilita pri chôdzi	3 (6%)
Zhoršenie záchvatov	2 (4%)
Dvojité videnie	2 (4%)
Bolesť hlavy	2 (4%)
Únava	1 (2%)
Tremor	1 (2%)
Diarrhea	1 (2%)

Depresia/suicidálne ideácie	1 (2%)
-----------------------------	--------

Po 12 mesiacoch liečby eslicarbazepinon (n= 23) v add-on terapii nekompenzovanej epilepsie na terapii zotrvalo (RR) 11 pacientov (47,8%). Liečbu vysadilo 12 pacientov (52,2%). RsR viac ako 50% dosiahlo 7 pacientov (30,4%), SF 2 pacienti (8,7%) a non-R bolo 14 (60,9%). NÚ hlasilo 13 pacientov (57%) tabulka 2.

Tabulka 2: Nežiadúce účinky pozorované pri liečbe eslicarbazepinom (n= 23)

Únava, ospalosť	5 (21,7%)
Zhoršenie záchvatov	2 (8,7%)
Exantém	1 (4,3%)
Nervozita	1 (4,3%)
Bolesť hlavy	1 (4,3%)
Vertigo	1 (4,3%)
Bradypsychizmus	1 (4,3%)
Depresia	1 (4,3%)
Hyponatrémia	1 (4,3%)
Pocit tlaku v očiach	1 (4,3%)
Polieková hepatopatia	1 (4,3%)
Nerobil mu dobre (bližšie neurčené)	1 (4,3%)

Účinnosti perampanelu po 12 mesiacoch liečby: retention rate 56 pacientov (67,4%), liečbu vysadilo 27 pacientov (32,6%). Responder rate (viac ako 50% redukcia záchvatov) 36 pacientov (47%), seizure free (SF) 20 pacientov (24,1%), non-R 24 pacientov (28,9%). Z pacientov, ktorí dosiahli SF počas 12 mesiacov ani jeden nestratil SF počas nasledujúcich mesiacov – maximálna doba sledovania 44 mesiacov (16 pacientov viac ako 12 mesiacov a 7 pacientov viac ako 24 mesiacov). Výskyt NÚ je uvedený v tabulke 3.

Tabulka 3: Nežiadúce účinky pozorované pri liečbe perampanelom (n= 83)

Zhoršenie záchvatov	5 (6%)
Somnolencia	4 (4,8%)
Exantém	4 (4,8%)
Iritácia	2 (2,4%)
Závrate	2 (2,4%)
Bolesť hlavy	1 (1,2%)
Únava	1 (1,2%)
Inkontinencia	1 (1,2%)
Derealizácia	1 (1,2%)
Myalgie, svalové kŕče	1 (1,2%)
Inhibícia, stupor	1 (1,2%)

V otvorenom klinickom sledovaní 68 pacientov liečených BRV, pozorujeme retention rate 51 pacientov (75%). Liečbu vysadilo 17 pacientov (25%). Responder rate (viac ako 50% redukcia záchvatov) 20 pacientov (29,4%), SF 8 pacientov (11,8%), non-R 40 pacientov (58,8%). Priemerná doba trvania epilepsie v sledovanej skupine je 25,8 roka (1-52). Priemerný počet AED pred BRV: 7 (1-14). 57,1% pacientov vyskúšalo pred BRV viac ako 5 AED. Výskyt NÚ je znázornený v tabulke 4.

Tabulka 4: Nežiadúce účinky pozorované pri liečbe brivaracetamom (n= 68)

Depresia	5 (7,3%)
Bolesť hlavy	4 (5,9%)
Bolesť brucha, hnačka, zvracanie – GIT	4 (5,9%)
Somnolencia	2 (2,9%)
Apatia, anhedónia	2 (2,9%)
Agresivita	1 (1,5%)
Závraty	1 (1,5%)
Insomnia	1 (1,5%)
Zhoršenie záchvatov	1 (1,5%)
SE- fokálny	1 (1,5%)
Úmrtie pri záchvate	1 (1,5%)

Diskusia

Porovnávaním antiepileptík tretej generácie sme zistili, že najvyššiu účinnosť v add-on terapii u nekontrolovanej epilepsie vykazuje perampnel v porovnaní s brivaracetamom, lacosamidom a eslikarbamazepinom. Naše zistenia pravdepodobne súvisia s novým a jedinečným mechanizmom účinku, kým ostatné lieky predstavujú inovované varianty už dostupných mechanizmov účinku.

Najlepšiu toleranciu v tejto skupine liekov predstavuje brivaracetam (je aj druhý najúčinnjší v tejto skupine), čo je v zhode s tým, že už jeho predchodca levetiracetam ako blokátor SV2A mechanizmu vykazuje najlepšiu toleranciu z predošlých generácií antiepileptík. Antiepileptiká blokujúce SV2A patria k najúčinnjším a najlepšie tolerovaným antiepileptikám vôbec.

LCS a ESC dosiahli horšie parametre, čo môže súvisieť s tým, že sa jedná o blokátory Na kanála, a takýto mechanizmus účinku je častý aj u starších antiepileptík.

Súčasná možnosť farmakoterapie refraktérnej epilepsie napriek existencii viac ako 20 antiepileptík zostávajú limitované. Potreba nových antiepileptík preto zostáva stále aktuálna. Farmakoterapia je v súčasnosti riadená: empiricky, podľa typu epileptických záchvatov a syndrémov. Významným príspevkom v posudzovaní prínosu nových liekov je dlhodobá reálna klinická prax s flexibilným dávkovaním prispôbeným individuálnej tolerancii pacienta.

Referencie

1. WHO: Epilepsy. [online]. June 2019, doi: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
2. Sýkora P, Švesová L: Súčasná možnosť liečby epilepsie. In *Pediatrica pre prax*. 2014; 15(3): 110-112
3. Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D, Abou-Khalil B, Doty P, Rudd GD: Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2007, Jul;48(7): 1308-17
4. Chung S, Sperling MR, Biton V, Krauss G, Hebert D, Rudd GD, Doty P: Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2010 Jun; 51(6): 958-67
5. Halász P, Kälviäinen R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Rosenow F, Doty P, Hebert D, Sullivan T: Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures:

- Efficacy and safety results from a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2009 Mar; 50(3): 443-53
6. Ben-Menachem E, Gabbai AA, Hufnagel A, Maia J, Almeida L, Soares-da-Silva P: Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in adult patients with partial epilepsy. *Epilepsy Res* 2010 May; 89(2-3): 278-85
 7. Elger C, Halász P, Maia J, Almeida L, Soares-da-Silva P: Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III study. *Epilepsia* 2009 Mar; 50(3): 454-63
 8. French JA, Krauss GL, Biton V, Squillacote D, Yang H, Laurenza A, Kumar D, Rogawski MA: Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: randomized phase III study 304. *Neurology* 2012 Aug 7;79(6):589-96
 9. French JA, Krauss GL, Steinhoff BJ, Squillacote D, Yang H, Kumar D, Laurenza A: Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: results of randomized global phase III study 305. *Epilepsia* 2013 Jan;54(1):117-25
 10. EMA: Briviact (brivaracetam) An overview of Briviact and why it is authorised in the EU. [online]. June 2019, doi: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/briviact-epar-medicine-overview_en.pdf