

Новости в медикаментозното лечение на епилепсията

Доц. д-р П. Божинов, д.м.

Неврологична клиника, УМБАЛ „Д-р Георги Странски“, МУ – гр. Плевен
Медицински център „Галилео“ – гр. Плевен

През последните години липсва съществен напредък в медикаментозното лечение на пациентите с епилепсия. Това обаче доведе до отрезвяване по отношение на възможностите на т.нар. нови или модерни медикаменти, както и до промяна на отношението на лекарите и пациентите относно различните медикаментозни стратегии. Важно за започване на терапията остава точната диагноза на вида на епилептичните пристъпи и формата на епилепсията. Дозирането е строго индивидуално при всеки пациент, като главната цел на лечението е, освен постигането на пълна свобода от припадъци и предпазването от странични ефекти за продължителен период от време.

Съобразно натрупания клиничен опит на автора в дългогодишната му ежедневна лекарска практика при лечение на епилептично болни, съобразен с най-новите консенсусни тенденции, могат да бъдат обобщени следните системни насоки за модерно медикаментозно лечение на епилепсията.

Системни насоки за медикаментозно лечение на епилепсията:

- До този момент е ясно, че АЕМ (антиепилептичните медикаменти) могат да потискат пристъпите, но липсват доказателства за това, че могат да потискат епилептогенезата. АЕМ не въздействат върху естествения ход на епилепсията и не могат да я предотвратят.
- Прогнозата на хетерогенната група от епилепсии в по-голяма степен се определя от епилептичния синдром и определени негови морфологични, биологични и генетични характеристики, отколкото от т.нар. рационална фармакотерапия.
- Първият епилептичен пристъп само по изключение може да е индикация за лечение с АЕМ (антиепилептични медикаменти). То трябва да се започне само като се има предвид големият риск от бързо повторение на пристъпите и ако появата на втори пристъп би нанесла голяма вреда на индивида.
- Няма сигурни доказателства, че лечението с АЕМ може да повлияе късната прогноза на болестта.
- Като принцип, започването на лечение с АЕМ трябва да се обсъжда само при наличие на повече от два сигурни непровокирани пристъпи (с изключение на бенигнените епилепсии и абсансите).
- Вероятността от ремисия на припадъците сигнификантно намалява с втория и третия АЕМ (от 13 до 1-3%) и предполага рання фармакорезистентност.
- Локализационно-свързаните (фокални, парциални) епилепсии по-трудно се поддават на лечение и контрол от идиопатичните генерализирани епилепсии.
- След неуспех с първи ред АЕМ трябва да се обсъжда или алтернативна монотерапия, или рационална политерапия. До момента липсват данни, доказващи предимството на втори ред монотерапия пред първи ред политерапия. Въпреки широкото препоръчване на втори ред монотерапия, не трябва да се забравя, че главната причина за това е, че се предполагат по-малко странични ефекти.
- Новите АЕМ не успяха да променят пропорцията на терапевтично резистентните пациенти, която е между 30-40%. Ние все още не знаем на кое ниво или в какъв стадий се развива индивидуалната фармакорезистентност. Оформят се два различни класа пациенти: лесно и труднолечими, като има някои доказателства, че тези две групи са генетично детерминирани.
- Лекарството, което ще се избере, трябва да има дългосрочна безопасност, добра поносимост, висока ефективност, нисък потенциал на взаимодействие с други лекарства, да позволява добро качество на живот. В частност въпросът за избора на първия АЕМ е важен поради това, че голяма част от пациентите остават на него продължително време, независимо дали са свободни от пристъпи или не.
- Ако епилептичният синдром не може да бъде ясно определен (фокален или генерализиран), трябва да се използват АЕМ с широк спектър на действие. Повечето от



новите АЕМ изглежда, че изпълняват този профил по-добре от т.нар. „класически“ АЕМ поради често липсващия ензим-индуциращ ефект или наличието на по-малко невропсихологични ефекти.

- Ако се използват 2 или 3 АЕМ в оптимални терапевтични дози като моно- или комбинирана терапия и въпреки това не може да се постигне контрол на пристъпите, трябва да се направи преоценка на епилептичния синдром на възможно по-ранен стадий на заболяването съобразно възможността за оперативно лечение.
- Ако вече има налична фармако-резистентност и няма възможност за хирургично лечение, е наложително оптимизиране на лечението с АЕМ (минимализиране на страничните ефекти и стремеж към рационална политерапия).
- Ако е постигната пълна ремисия на пристъпите, много внимателно под клиничен и ЕЕГ контрол трябва да се премине към спиране на терапията. Общоприетите рискови фактори за възвръщане на пристъпите са:
 - Специфични епилептични синдроми (напр. ювенилната миоклонична епилепсия).
 - Изискване към по-продължителна терапевтична ремисия (напр. при рефлексните епилепсии).
 - Т.нар. профил с висок риск с морфологични и функционални патерни (специфични МРТ и ЕЕГ промени).
- Определени групи пациенти (бременни, пациенти в старческа възраст, болни с обучителни затруднения, тийнейджъри и др.) изискват специфична оценка и индивидуални терапевтични стратегии.
- Поради това, че няма съществени различия между лекарствата, които се използват като първи ред монотерапия, поносимостта и безопасността в краткосрочен и дългосрочен аспект трябва да бъдат от първостепенна важност при пациенти с новодиагностицирана епилепсия.
- Кой антиепилептичен медикамент да изберем – препоръки:
 - Включете лекарство с широк спектър на действие и добър профил на странични ефекти и лекарствени взаимодействия с потенциал за постигане на свобода от пристъпи в краткотраен и дълготраен аспект.
 - Направете избора на лекарство според вида на припадъците и/или епилептичния синдром, възраст, пол, придружаващи заболявания, статус, психиатрична анамнеза, придружаваща медикация и стил на живот.
 - В момента за амбулаторно предписване са налични голям брой широкоспектърни, утвърдени и нови АЕМ с различни механизми на действие, фармакокинетика, спектър на ефективност, странични ефекти и лекарствени взаимодействия.
 - Ние трябва да изберем най-добрата монотерапия или

комбиниран режим за всеки пациент индивидуално.

- Какво е мястото на ЕЕГ (електроенцефалографията) в диагностиката и лечението на епилепсията?
 - ЕЕГ е важен и неотменим метод при диагностичната оценка на болни с епилепсия.
 - Провеждането на редовни ЕЕГ изследвания дава възможност за точна оценка на състоянието и изграждане на прогностичния план.
 - ЕЕГ изследването е със значима прогностична стойност при вземане на решение за започване или спиране на противоепилептичната терапия.
 - Естествено е да се очаква, че наличието на ЕЕГ абнормности е свързано с увеличен риск за развитие на релапс след спиране на терапията. Не е ясно коя от характеристиките на ЕЕГ е от най-съществено значение: ЕЕГ при появата на първия пристъп, ЕЕГ картина при спиране на лечението или динамиката между изходните характеристики и последвалите ги изследвания.
 - Наличието на интериктални разряди (разряди по време на пристъп) има най-висока прогноза при оценката на ЕЕГ.
 - Важно е дали ЕЕГ дава друга допълнителна информация извън диагнозата на епилептичния синдром.

Трите най-нови медикаменти за лечение на епилепсия при пациенти с парциални и/или вторично генерализирани припадъци са Vimpat (Lacosamide), Trobalt (Retigabine) и Exalief (Eslicarbazepine acetate), като само първите два са регистрирани в България. Vimpat се прилага при пациенти над 16-годишна възраст, а Trobalt и Exalief при пациенти над 18-годишна възраст. Приложението и на трите лекарства трябва да бъде съобразено със сърдечния статус на пациента като при определен вид нарушение на сърдечния ритъм (втора или трета степен на предсърдно-камерен блок) медикаментите не бива да бъдат прилагани. В изложението нататък ще бъдат разгледани някои много важни аспекти на техния механизъм на действие и страничните ефекти.

■ Механизъм на действие

■ Vimpat (Lacosamid)

Точният механизъм на антиепилептичния ефект на лакозамид при хора все още не е напълно изяснен. In vitro електрофизиологичните проучвания показват, че лакозамид селективно повишава бавното инактивиране на волтаж-зависимите натриеви канали, което води до стабилизиране на свръхвъзбудимите невронни мембрани.

■ Trobalt (Retigabine)

Калиевите канали са група от волтаж-зависими йонни канали в нервните клетки и са важни определящи фактори



за активността на невроните. In vitro проучвания показват, че ретигабин действа главно чрез отваряне на невроналните калиеви канали (KCNQ2 [Kv7.2] и KCNQ3 [Kv7.3]). Това стабилизира мембранныя потенциал в покой и контролира подпорогата електрическа възбудимост на невроните, като по този начин предотвратява иницирането на пристъпи на епилептиформни акционни потенциали. Мутации в KCNQ каналите са причина за някои човешки наследствени заболявания, включително епилепсия (KCNQ2 и 3). Механизмът на действие на ретигабин върху калиевите канали е добре документиран. Въпреки това, други механизми, по които ретигабин може да извява антиепилептичен ефект, все още трябва да се изясняват.

В редица модели на гърчове, ретигабин е повишил прага за индуциране на гърчове от максимален електрошок, пентилентетразол, пикротоксин и N-метил-D-аспартат (NMDA). Ретигабин е показал инхибиторни свойства и при множество киндлинг модели, например в напълно възбудено състояние и в някои случаи по време на развитие на възбуждане. В допълнение, ретигабин е бил ефективен за предотвратяване на статус епилептикус при гризачи с кобалт-индуцирани епилептогенни лезии, както и за инхибиране на тонични екстензорни гърчове при генетично-податливи мишки. Все пак, приложимостта на тези модели при епилепсия при хора не е известно.

■ Exalif (Eslicarbazepine acetate)

Точните механизми на действие на есликарбазепин ацетат не са известни. Електрофизиологичните проучвания in vitro обаче показват, че есликарбазепин ацетат и неговите метаболити стабилизират неактивираното състояние на волтаж-зависимите натриеви каналчета, предотвратявайки връщането им към активирано състояние и така задържат повтарящото се задействане на невроните.

Бременност и кърмене

Употребата и на трите нови лекарства не се препоръчва при бременност, тъй като ефектите им върху бременността и плода все още не са установени.

Шофиране и работа с машини

Приложението и на трите медикамента може да доведе до появата на замаяност или замъглено виждане. Това може да повлияе способността за шофиране или работа с уреди или машини. Трябва да се препоръча на пациента да не шофира и да не работи с машини, докато не разбере дали това лекарство повлиява способността му да извършва тези дейности.

■ Дозировка

Vimpat (Lacosamid) трябва да се приема два пъти дневно, веднъж сутрин и веднъж вечер, по едно и също време

всеки ден. Обичайната начална доза *Vimpat* е 100 mg дневно, приета два пъти дневно – 50 mg сутрин и 50 mg вечер. Дневната доза може да се повишава всяка седмица със 100 mg, докато не се достигне до т.нар. поддържаща доза, която е между 200 mg и 400 mg дневно, приета два пъти дневно.

При *Trobalt (Retigabine)* обичайната максимална начална доза е 100 mg, приета три пъти дневно (обща доза 300 mg дневно). Максималната доза е 400 mg, приети три пъти дневно (общо 1200 mg дневно). Препоръчва се следното титриране: през първата седмица от лечението (дни 1 до 7), трябва да се приема по една таблетка от 100 mg три пъти дневно; през втората седмица от лечението (дни 8 до 14), приемът е по една таблетка от 100 mg и една таблетка от 50 mg три пъти дневно (общо 450 mg/24 ч).

При *Exalif (Eslicarbazepine acetate)* има две схеми на прилагане:

- *Доза при започване на лечението:* доза от 400 mg веднъж дневно в продължение на една или две седмици преди увеличаване до поддържащата доза.
- *Поддържаща доза:* обичайната поддържаща доза е 800 mg веднъж дневно, като в зависимост от ефекта дозата може да бъде увеличена до 1200 mg веднъж дневно.

■ Възможни нежелани реакции

■ Много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 пациенти

- *Vimpat (Lacosamid):* замаяност, главоболие, гадене и двойно виждане (диплопия).
- *Trobalt (Retigabine):* замаяност, сънливост, липса на енергия.
- *Exalif (Eslicarbazepine acetate):* замаяност или сънливост.

■ Чести: може да засегнат 1 до 10 на 100 пациенти

Vimpat (Lacosamid): проблеми със запазване на равновесие, затруднена координация на движенията, проблеми с паметта, сънливост, треперене (тремор), затруднено мислене или намиране на думите, бързи и неконтролируеми движения на очите (нистагъм); умора, затруднено движение, необичайна умора и слабост (астения); депресия; обърканост; намалено усещане или чувствителност, затруднено изговаряне на думи, нарушение на вниманието и др.

Trobalt (Retigabine): кръв в урината; необичаен цвят на урината; чувство на дезориентираност; безпокойство; проблеми с паметта (амнезия); проблеми с вниманието; виене на свят (световъртеж); проблеми с равновесието; наддаване на тегло; повишен апетит; тремор; внезапен спазъм на муску-



лите (миоклонус); мравучкане или изтръпване на ръцете или краката; двойно или замъглено виждане; подуване на долната част на краката и на стъпалата; промени в чернодробната функция, които ще се проявят в кръвните изследвания.

Exalif (Eslicarbazepine acetate): усещане за нестабилност или световъртеж; гадене или повръщане; главоболие; диария; двойно виждане или замъглено зрение; затруднена концентрация, усещане за липса на енергия или умора, кожен обрив; изтръпване или мравучкане по дланите и ходилата.

■ Нечести: може да засегнат 1 до 10 на 1000 пациенти

Vimpat (Lacosamid): забавена сърдечна честота; нарушение на проводимостта на сърцето; алергична реакция към приема на лекарството; абнормни резултати при изследвания на функцията на черния дроб; опит или мисли за самоубийство или самонараняване; сърцебиене и/или учестен или неравномерен пулс; халюцинации и смущения в мисленето; тежка алергична реакция, причиняваща подуване на лицето, гърлото, ръката, ходилата, глезените или долната част на краката; копривна треска и др.

Trobalt (Retigabine): забавено или ограничено движение на мускулите; трудно преглъщане; кожен обрив; прекомерно потене; камъни в бъбреците и др.

Exalif (Eslicarbazepine acetate): свръхчувствителност; намалена функция на щитовидна жлеза като симптомите включват непоносимост към студ, уголемен език, тънки и чупливи нокти или коса и ниска телесна температура; повишени нива на циркулиращите в кръвта масти; чернодробни проблеми; високо или ниско кръвно налягане или спадане на кръвното налягане при изправяне; кръвни изследвания, които показват, че имате ниски нива на соли или натрий в кръвта или намален брой червени кръвни клетки; обезводняване; промени в настроението или халюцинации; затруднен говор; кръвотечение от носа; болка в гърдите; загуба на тегло и влошено общо състояние (кахексия) и др.

■ Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Vimpat (Lacosamid):

Лечението с лакозамид е свързано с появата на замаяност, което може да повиши честотата на случаите на случайно нараняване или падане.

■ Сърдечен ритъм и проводимост

По време на клиничните проучвания е наблюдавано удължаване на PR-интервала при прилагане на лакозамид. Лакозамид трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с проводни нарушения или с тежки сърдечни заболявания като инфаркт на миокарда или сърдечна недостатъчност. Втора или по-висока степен на AV блок се

съобщават при постмаркетинговия опит. В плацебо-контролирани проучвания с лакозамид при пациенти с епилепсия не се съобщава за предсърдно мъждене или трептене, но се съобщава в отворени проучвания за епилепсия и при постмаркетинговия опит.

Пациентите трябва да са запознати със симптомите на втора или по-висока степен на AV блок (напр. бавен или неравномерен пулс, чувство на замаяност и припадък), както и със симптомите на предсърдно мъждене и трептене (напр. сърцебиене, ускорен или неравномерен пулс, задух). Пациентите трябва да се посъветват да търсят медицинска помощ, ако някой от тези симптоми се появи.

Trobalt (Retigabine):

■ Ретенция на урина

Ретенция на урина, дизурия и затруднено уриниране са съобщавани в контролирани клинични проучвания с ретигабин, главно през първите 8 седмици на лечение. При пациенти с риск от ретенция на урината Trobalt трябва да се прилага с повишено внимание и се препоръчва пациентите да бъдат информирани за риска от тези възможни ефекти.

■ QT-интервал

Едно проучване на сърдечната проводимост при здрави индивиди е показало, че ретигабин, титриран до доза 1 200 mg/дневно, е довел до QT-удължаващ ефект. В рамките на 3 часа от приложение на дозата е наблюдавано средно повишаване на индивидуалния коригиран QT интервал (Individual Corrected QT Interval - QTcI) с до 6.7 ms (горна граница при 95% едностранен доверителен интервал 12.6 ms). Трябва да се внимава при едновременно прилагане на Trobalt с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала и при пациенти с удължен QT интервал, конгестивна сърдечна недостатъчност, камерна хипертрофия, хипокалиемия или хипомагниемия, както и при пациенти на и над 65 г., които започват лечението. При тези пациенти се препоръчва записване на електрокардиограма (ЕКГ) преди започване на лечението с Trobalt. При пациентите с коригиран QT интервал >440 ms в началото на лечението с Trobalt, трябва да се направи ЕКГ и при достигане на поддържащата доза.

■ Психиатрични нарушения

В контролирани клинични проучвания с ретигабин (вж. Точка 4.8) са съобщавани състояние на обърканост, психотични разстройства и халюцинации. Тези ефекти, като цяло, са възниквали през първите 8 седмици на лечение и често са довеждали до оттегляне на засегнатите пациенти от лечението. Препоръчва се пациентите да бъдат информирани за риска от тези възможни ефекти.

■ Пациенти в старческа възраст

При пациентите в старческа възраст (на и над 65 години)



може да има повишен риск от нежелани реакции от страна на централната нервна система, ретенция на урината и предсърдно мъждене. При тази група пациенти Trobalt трябва да се прилага с повишено внимание, като се препоръчва намаляване на началната и поддържащата доза.

Exalif (Eslicarbazepine acetate):

Exalief се свързва с някои нежелани лекарствени реакции от страна на централната нервна система, като замаяване и сомнолентност, които могат да повишат честотата на случайни наранявания. Exalief може да намали ефективността на хормоналните контрацептиви. По време на употребата на Exalief се препоръчва използването на допълнителни нехормонални методи за контрацепция. Едновременната употреба на Exalief с окскарбазепин не се препоръчва, тъй като това може да причини свръхекспозиция на активните метаболити. Обрив се развива като нежелана лекарствена реакция при 1.1% от общата популация на лекуваните с Exalief при плацебо-контролирани проучвания с прилагане на допълнителна терапия при епилептици. Ако се развият признаци или симптоми на свръхчувствителност, употребата на Exalief трябва да бъде преустановена.

При лечение с есликарбазепин ацетат не са съобщени случаи на сериозни кожни реакции. Наличието на алел HLA-B*1502 при индивиди от китайската етническа група Хан и от тайландски произход е в значителна степен свързано с риска от развитие на синдром на Stevens-Johnson (SJS) при лечение с карбамазепин. Затова, когато е възможно, индивидите от китайската етническа група Хан и от тайландски произход трябва да бъдат изследвани за този алел преди започване на лечение с карбамазепин или съединения със сходна химическа структура. Честотата, с която алел HLA-B*1502 се среща сред останалите етнически групи, е пренебрежимо малка. Алел HLA-B*1502 не е свързан с развитието на SJS при бялата раса. Хипонатриемия се съобщава като нежелана лекарствена реакция при по-малко от 1% от пациентите, лекувани с Exalief. В повечето случаи хипонатриемията е асимптоматична, но може и да е придружена от клинични симптоми като влошаване на гърчовете, объркване, понижено ниво на съзнание. Честотата на хипонатриемия се повишава при увеличаване на дозата есликарбазепин ацетат. При пациенти с предхождащо бъбречно заболяване, което води до хипонатриемия или при пациенти, лекувани едновременно с лекарствени продукти, които могат да доведат до хипонатриемия (напр. диуретици, десмопресин), серумните нива на натрий трябва да бъдат изследвани преди и по време на лечението с есликарбазепин ацетат. Освен това серумните нива на натрий трябва да бъдат определяни, ако се проявят клинични признаци на хипонатриемия. Освен в тези случаи, нивата на натрий трябва да бъдат определяни при рутинните лабораторни изследвания. Ако се развие клинично значима хипонатриемия, употребата на Exalief трябва да бъде преустановена.

При клинични проучвания с есликарбазепин ацетат се наблюдава удължаване на PR-интервала. Трябва да се под-

хожда с повишено внимание при пациенти със заболявания (напр. ниски нива на тироксин, нарушения на сърдечната проводимост) или които едновременно приемат лекарствени продукти, за които е известно, че са свързани с удължаване на PR-интервала. Трябва да се подхожда с повишено внимание при лечението на пациенти с бъбречно увреждане и дозата трябва да бъде коригирана спрямо креатининовия клирънс. Употребата при пациенти с CLCR <30 ml/min не се препоръчва поради липсата на достатъчно данни.

Тъй като клиничните данни при пациентите с леко до умерено чернодробно увреждане са ограничени и няма фармакокинетични и клинични данни при пациентите с тежко чернодробно увреждане, Exalief трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане и не се препоръчва при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Суицидна идеация и поведение се съобщават при пациенти, лекувани с антиепилептични активни вещества с антиепилептично действие при няколко показания. Мета-анализът на рандомизирани, плацебо-контролирани изпитвания на антиепилептични лекарствени продукти също показва малък, но повишен риск от суицидна идеация и поведение. Механизмът на този риск не е известен, а наличните данни не изключват възможността от повишен риск при употребата и на трите медикамента (лакозамид, ретигабин и есликарбазепин). Затова пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци на суицидна идеация и поведение и трябва да се обмисли съответно лечение. На пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да се обърне внимание да потърсят консултация с лекар, в случай, че се появят признаци на суицидна идеация или поведение.

Обобщение

Въпреки широкото навлизане на нови лекарства за епилепсия през последните 20 години терапията с класическите АЕМ остава т.нар. златен стандарт. Затова медикаментозното лечение на епилепсията може да е точното сечиво в широкото понятие „грижи за епилептично болния“ само когато майсторски се индивидуализира от лекари-епилептолози, лично ангажирани с продължителното лечение на пациента. ■

КНИГОПИС:

1. Beyenburg S, Stavem K, Schmidt D. Placebo-corrected efficacy of modern monoenzyme inducing AEDs for refractory focal epilepsy: systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2012; 53: 515-20.
2. Vimpraf. Кратка характеристика на продукта, 2012.
3. Trobalt. Кратка характеристика на продукта, 2012.
4. Exalif. Кратка характеристика на продукта, 2012.
5. Пл. Божиков. Антиепилептични медикаменти – практически ръководство. Плевен 2008, 115 стр.
6. Пл. Божиков, Г. Панча, М. Масларова, С. Алексарова, Р. Калванчи, С. Целев, Ф. Жиров, Х. Костов, Б. Стаменов. Епилепсията – съвременна болест. Под редакцията на Пл. Божиков, София 2005, издателство Б. Стаменов, 250 стр. Лечение на епилепсията, 57-81.