

Leczenie padaczki lekoopornej podstawy racjonalnej politerapii

Ewa Nagańska

Klinika Neurologii i Epileptologii CMKP

Przyczyny niepowodzenia stosowania monoterapii LPP

- Niewłaściwe rozpoznanie padaczki (rodzaju napadów)
- Niewłaściwy lek
- Nieprawidłowe stężenie leku
- Stosowanie niezgodne z zaleceniami (stężenie leku)
- Postępujący charakter schorzenia neurologicznego
- Niewystarczająca informacja dla chorego
- Rzeczywista padaczka lekooporna

Zasady stosowania politerapii

Znajomość:

farmakologicznego mechanizmu działania LPP

zasad farmakokinetyki lpp

zasad farmakodynamiki lpp

+

motywacja do leczenia

dyscyplina w przyjmowaniu leków

Podstawowe typy interakcji lekowych

- Farmakokinetyczne – jeden lek wpływa na metabolizm drugiego i zmienia jego stężenie w miejscu działania (zmiana stężenia leku lub jego metabolitu w surowicy)
- Farmakodynamiczne – między lekami o podobnym lub przeciwnym mechanizmie działania; zachodzą na poziomie komórkowym i nie wiążą się ze zmianą stężeń leków lub ich metabolitów

Interakcje farmakokinetyczne

- W każdej fazie (wchłanianie, dystrybucja, metabolizm, wydalanie)
- Zmiany stężeń w różnych kompartmentach (surowica, płyn m-rdz., płyn pozakomórkowy)
- Podstawowe parametry charakteryzujące lek: stopień wiązania z białkami, wpływ na układ wątrobowych enzymów metabolizujących lek (gł. układ cytochromu P450), droga eliminacji, czas półtrwania

Interakcje farmakodynamiczne

- Zmieniają działanie farmakologiczne leku bez wpływu na stężenie w różnych kompartmentach
- W miejscu – wpływ na receptory
- Modulujący wpływ na inne procesy fizjologiczne
- Dane głównie z badań na modelach zwierzęcych lub in vitro

Racjonalna politerapia

(skuteczność i toksyczność)

(Sabers i Gram 1996)

- **Synergizm** = działanie 2 leków jest silniejsze niż suma działań tych leków stosowanych oddzielnie
- **Działanie zsumowane** = działanie 2 leków sumuje się
- **Antagonizm** = działanie 2 leków jest słabsze niż suma działań tych leków stosowanych oddzielnie

Farmakodynamiczne interakcje połączeń LPP w badaniach doświadczalnych

Lek	Skuteczność	Toksyczność
VPA + PHT	synergizm	sumowanie
VPA + CBZ	synergizm	synergizm
ESM + CBZ	synergizm	synergizm
LTG + ESM	sumowanie	antagonizm
ESM + VPA	sumowanie	antagonizm
PHT + PB	sumowanie	antagonizm

farmakodynamika + farmakokinetyka

VPA + LTG = synergizm działania
(skuteczność)

VPA powoduje wzrost stężenia LTG
(możliwość/konieczność) redukcji dawki LTG –
zmniejszenie objawów niepożądanych – (gł. drżenie rąk)

Korzystne połączenie w typowych napadach
nieświadomości (Ferrie i wsp. 1995)
i lekoopornej padaczce mioklonicznej (Ferrie
i wsp. 1994)

Połączenie dwóch leków

(25 – 30% pacjentów)

- Silny bloker kanałów Na^+ z lekiem o silnym działaniu GABA mimetycznym (np. CBZ + VGB)
- Leki zwiększające (w różnym mechanizmie) stężenie GABA
- Lek działający silnie GABA mimetycznie z lekiem o działaniu antyglutaminergicznym

Politerapia cd.

- 3 LPP – kontrola napadów u 5% pacjentów

Lek podstawowy

+

LPP „szybko” wprowadzany

+

LPP „wolno” wprowadzany

↓↓↓

Pozostawienie 2 LPP (?)

Padaczka lekooporna
nowe leki przeciwpadaczkowe

Therapeutics and Technology
Assessment Subcommittee of the
American Academy of Neurology

American Epilepsy Society

NEUROLOGY 2004;62: 1261-1273

Cel badań

Analiza danych naukowych dotyczących skuteczności, tolerancji i bezpieczeństwa stosowania nowych lpp w leczeniu padaczki lekoopornej

padaczka lekooporna

Skuteczność, tolerancja i bezpieczeństwo stosowania leków:

- gabapentyna (Neurontin, Gabax)
- lamotrygina (Lamitrin, Lamitrin S, Plexxo)
- topiramata (Topamax)
- tiagabina (Gabitril)
- okskarbazepina (Trileptal, Apydan)
- lewetiracetam (Keppra)
- zonisamid (w Polsce niedostępny)

padaczka częściowa

- gabapentyna – 4 badania klasy I
- lamotrygina – 3 badania klasy I
- topiramata – 8 badań klasy I
- tiagabina – 2 badania klasy I
- okskarbazepina – 1 badanie klasy I
- zonisamid – 2 badania klasy I
- lewetiracetam – 3 badania klasy I

Wnioski w/w badań

Wszystkie badane leki są skuteczne w terapii dodanej u chorych na lekooporną padaczkę pod postacią napadów częściowych

ZALECENIE

Uzasadnione jest stosowanie gabapentyny, lamotryginy, tiagabiny, topiramatu, okskarbazepiny, lewetiracetamu lub zonisamidu w terapii dodanej u chorych na lekooporną padaczkę z napadami częściowymi

SIŁA ZALECENIA - A

Skuteczność nowych lpp w monoterapii lekoopornej padaczki częściowej

- Problemy metodologiczne
 - grupa kontrolna – chorzy otrzymujący „rzekome placebo” (małe dawki VPA, lub bardzo małe dawki leku badanego)
 - zapobieganie najcięższym napadom, bez eliminacji napadów częściowych

Nowe lpp w monoterapii padaczki lekoopornej

- gabapentyna – 2 badania klasy I
- lamotrygina – 1 badanie klasy I
- topiramata – 1 badanie klasy I
- okskarbazepina – 3 badania klasy I
- lewetiracetam – 1 (niepełne) badanie klasy I

ZALECENIA

- W monoterapii lekoopornej padaczki częściowej można stosować okskarbazepinę i topiramát – SIŁA ZALECENÍ – **A**
- W monoterapii lekoopornej padaczki częściowej można stosować lamotryginę – SIŁA ZALECENIA – **B**
- Nie ma wystarczających danych uzasadniających stosowanie gabapentyny, lewetiracetamu, tiagabiny lub zonisamidu w monoterapii lekoopornej padaczki częściowej – SIŁA ZALECENIA - **U**

Padaczka uogólniona

- gabapentyna – 1 badanie klasy I
- lamotrygina – 1 badanie klasy I
- lewetiracetam – 1 badanie klasy I
- okskarbazepina – 1 badanie klasy II
- topiramant – 1 badanie klasy I

ZALECENIA

- Topiramata może być stosowany w leczeniu lekoopornych uogólnionych napadów toniczno-klonicznych u dorosłych i dzieci –

SIŁA ZALECENIA – A

- Dostępne dane są niewystarczające, aby zalecać stosowanie gabapentyny, lamotryginy, okskarbazepiny, tiagabiny, lewetiracetamu lub zonisamidu w leczeniu lekoopornych napadów toniczno-klonicznych u dorosłych lub dzieci –

SIŁA ZALECENIA - U

Padaczka lekooporna u dzieci nowe lpp w terapii dodanej

- gabapentyna – 1 badanie klasy I
- lamotrygina – 1 badanie klasy I
- topiramata – 1 badanie klasy I
- okskarbazepina – 1 badanie klasy I
- lewetiracetam – 1 badanie klasy IV

Padaczka lekooporna u dzieci nowe lpp w monoterapii

Nie prowadzono takich badań

ZALECENIA

- Gabapentyna, lamotrygina, okskarbazepina i topiramata mogą być stosowane w terapii wspomagającej opornych na leczenie napadów częściowych u dzieci –

SIŁA ZALECENIA – A

- Dostępne dane nie są wystarczające, aby zalecać lewetiracetam, tiagabinę lub zonisamid w terapii wspomagającej opornych na leczenie napadów częściowych u dzieci –

SIŁA ZALECENIA - U

Zespół Lennox – Gastaut

ZALECENIA

W leczeniu napadów powodujących upadki w przebiegu zespołu Lennox – Gastaut u dzieci i dorosłych można zastosować topiramát lub lamotryginę –

SIŁA ZALECENIA - A

LPP stosowane w różnych typach napadów padaczkowych (1)

Typ napadów	Lek(i) I wyboru	lek II wyboru / politerapia	Przeciwwskazane LPP
częściowe			
<ul style="list-style-type: none"> •proste •złożone •wtórnie uogólnione 	CBZ (OCBZ)	VPA, CBZ+VPA, CBZ+PB, lek konwencjonalny+PB, VGB, TGB, GBP, TPM, LTG, LEV	-
pierwotnie uogólnione (drgawkowe lub niedrgawkowe)			
<p>nieświadomości</p> <ul style="list-style-type: none"> •typowe •nietypowe •miokloniczne 	<p>VPA</p> <p>VPA (ESM)</p> <p>VPA</p>	<p>} ESM, LTG, TPM, VPA+ESM, +LEV</p> <p>VPA+ESM, ESM, LTG, TPM, LEV, PIR+LEV</p>	<p>CBZ, OCBZ, leki GABA-ergiczne</p> <p>CBZ, VGB</p>

LPP stosowane w różnych typach napadów padaczkowych (2)

Typ napadów (pierwotnie uogólnione cd.)	Lek(i) I wyboru	lek II wyboru / politerapia	Przeciwwskazane LPP
kloniczne toniczne ton – klon atoniczne	VPA VPA VPA (CBZ?) VPA (CBZ?)	} CBZ (OCBZ), LTG, TPM, [+PB, +VGB, +TGB, +GBP, +TPM, +LTG, +LEV]	-

LPP stosowane w wybranych zespołach padaczkowych

Zespół padaczkowy	Lek(i) I wyboru	lek II wyboru / politerapia	Przeciwwskazane LPP
Zespół Westa	VGB	VPA, CBZ (OCBZ), TPM, LTG, [+PB, +VGB, +TGB, +GBP, +TPM, +LTG, +LEV]	-
Zespół Lennox-Gastaut	? politerapia	CBZ, VPA, VPA+CBZ Lek konwencjonalny+ [+PB,+VGB,+TGB, +GBP,+TPM, +LTG, +LEV]	-

Strategia leczenia – ogólne zasady

I. Monoterapia „celowana”

↓ [niepowodzenie przez 3 okresy najdłuższej przerwy między napadami]

II. Monoterapia „celowana”

↓ [niepowodzenie przez 3 okresy najdłuższej przerwy między napadami]

I. Politerapia racjonalna

↓ [niepowodzenie przez 3 okresy najdłuższej przerwy między napadami]

II. Politerapia racjonalna

↓ [niepowodzenie przez 3 okresy najdłuższej przerwy między napadami]

Modyfikacje (kolejne terapie)

↓ [brak efektu terapeutycznego, jak długo?]

Rozważenie innego sposobu leczenia (np. neurochirurgia)