

Nežiaduce účinky antiepileptík

Doc. MUDr. Pavol Sýkora, CSc., MUDr. Miriam Kolníková, PhD.

Klinika pediatrickej neurológie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Detskej fakultnej nemocnice s poliklinikou v Bratislave

Epilepsia je najčastejším chronickým ochorením mozgu, ktoré sa prejavuje opakovanými epileptickými záchvatmi. Epilepsia nie je nozologická jednotka, je skupinou ochorení s rôznou etiológiou, klinickým obrazom, priebehom a liečbou. Cieľom antiepileptickej liečby je dosiahnuť stav bez záchvatov, bez ovplyvnenia psychickej aj fyzickej výkonnosti. Liečba je predovšetkým farmakologická, antiepileptikami. Bezzáchvatový stav sa dosiahne u 70 % pacientov, ale až skoro polovica má nežiaduce účinky liečby. V článku autori opisujú najčastejšie nežiaduce účinky antiepileptickej liečby.

Kľúčové slová: liečba epilepsie, farmakoterapia, antiepileptiká, nežiaduce účinky.

The adverse effects of antiepileptic drugs

Epilepsy is the most common chronic disease of the brain, has repeated seizures. Epilepsy is not a disease entity, it is a group of diseases with different etiology, clinical features, course and treatment. The aim of antiepileptic treatment is to achieve a seizure-free state without affecting mental and physical performance. The treatment is primarily pharmacological, antiepileptics. Seizure-free state is achieved in 70% of patients, but almost half of patients have side effects of treatment. The authors describe the most common adverse effects of antiepileptic treatment.

Key words: epilepsy, drug therapy, antiepileptic drugs, adverse effects.

Pediatr. prax, 2015, 16(5): 192–194

Epilepsia je chronické ochorenie mozgu, charakterizované trvalou predispozíciou k vzniku epileptických záchvatov (1). Opakované záchvaty sú jediným alebo dominujúcim príznakom ochorenia. Epileptický záchvat je náhla, prechodná porucha funkcií mozgu (vedomia, správania, emócií, motorických, senzitivných a senzoric-kých), ktorá je spôsobená patologickým výbojom neurónov v mozgovej kôre. Epilepsia nie je nozologická jednotka, ale skupina ochorení s rôznym klinickým obrazom, liečbou a prognózou. Klasifikácia epilepsii Medzinárodnej ligy proti epilepsii (ILAE) (1989) rozoznáva viac ako 30 druhov epilepsii a epileptických syndrémov (2).

Cieľom antiepileptickej liečby je dosiahnuť stav bez záchvatov bez negatívneho ovplyvnenia psychickej a fyzickej výkonnosti a zabezpečiť integráciu v škole, v zamestnaní a spoločnosti. Liečba epilepsie je liečbou farmakologickou, antiepileptikami (AE), liekmi, ktoré zabraňujú opakovanému záchvatov. V Slovenskej republike je registrovaných viac ako 25 liekov s antikonvulzívnym účinkom. Podľa obdobia zavedenia do liečby sa AE rozdeľujú do troch skupín. Antiepileptiká I. generácie sú klasické antiepileptiká (AE): fenobarbital, fenytoín, primidon, ethosuknimid, diazepam a klonazepam s empiricky zisteným antikonvulzívnym účinkom. Kyselina valproová, jej sodná soľ a karbamazepín sú AE II. generácie a používajú sa v liečbe epilepsie od 60-tych rokov minulého storočia. Najnovšie AE sú AE III. generácie.

Do liečby epilepsie sa zaviedli postupne od 90. rokov a sú výsledkom cieleňého výskumu. Do tejto skupiny patrí doteraz 18 AE: vigabatrín, lamotrigín, gabapentín, felbamát, tiagabín, topiramát, levetiracetam, oxkarbazepín, rufinamid, pregabalín, zonisamid, lakosamid, eslikarbazepín, stiripentol, sulthiam, klobazam retigabín a parampanel. Pri niektorých formách epilepsie má antikonvulzívny efekt adrenokortikotropný hormón (ACTH) (Westov syndróm) alebo glukokortikoidy (Landau-Kleffnerov syndróm) (tabuľka 1).

Ďalším používaným kritériom klasifikácie antiepileptík je mechanizmus účinku. V prvej skupine sú antiepileptiká, ktoré znižujú repetitívne

výboje inhibíciou sodíkových kanálov, ako napr. fenytoín, karbamazepín, valproát a lamotrigín. V druhej skupine sú AE, ktoré zvyšujú inhibičnú GABAergickú transmisu ako napr. vigabatrín, gabapentín, valproát, topiramát, benzodiazepíny a v tretej skupine sú lieky, ktoré blokujú T typ Ca kanálov, ako napr. sukcinimid. Viaceré antiepileptiká majú viacero mechanizmov účinku, ako napr. valproát a topiramát, ktoré účinkujú na sodíkové kanály a súčasne zvyšujú GABA (kyselina gama-aminomaslová) transmisu, niektoré majú špecifický mechanizmus pôsobenia, napr. levetiracetam uvoľňuje SV2 proteín na synapsách. Topiramát, zonisamid a sulthiam inhibíciou karboanhydrázy spôsobujú lokálnu

Tabuľka 1. Mechanizmus účinku niektorých antiepileptík

LIEK	Na Kanál	T typ Ca kanál	Non T typ Ca kanál	GABA mimetikum	anti MND A
Fenytoín	++		+	+	
Fenobarbital	+		+	+	+
Karbamazepín	++			+	+
Oxkarbazepín	++		+		+
Valproát	+	+		++	+
Etosuximid		++			
Benzodiazepíny	+		+	++	
Lamotrigín	++				+
Vigabatrín				++	
Tiagabín				++	
Gabapentín	+			+	+
Felbamát	+		+	+	+
Topiramát	+			+	+
Levetiraceta			SV2		
Lacosamid	++ pomalý		CRMP2		

acidózu, a tým redukcii aktivity excitačných MNDA (**N-Methyl-D-aspartat**) receptorov.

Základným predpokladom úspešnej liečby je správna diagnóza, lebo výber antiepileptika sa robí cielene podľa typu epilepsie. Liekom prvej voľby pri liečbe parciálnych epilepsií je karbamazepín alebo valproát, pri liečbe generalizovaných epilepsií so záchvatmi tonicko-klonickými, myoklonickými alebo absenciami je valproát, lamotrigín alebo levetiracetam. Liečba by mala začínať jedným liekom s postupným zvyšovaním dávky do nástupu účinku alebo do výskytu nežiaducich účinkov. Ak sa nedostaví efekt liečby po dostatočne dlhom období (2 – 4 týždne) postupne sa liek vymení za iný. Je to monoterapia liekom druhej voľby. V prípade neúspechu je potrebná racionálna polyterapia, kombinácia dvoch a viacerých antiepileptík.

Farmakologickou liečbou sa dosiahne stav bez záchvatov u 70 % pacientov. Liečba je dlhodobá, minimálne dvojročná. Po 2 – 4-ročnom bezzáchvatovom období v závislosti od typu epilepsie sa liečbu odporúča ukončiť. Vysadzovanie liečby je postupné, s redukcii dávok v priebehu pol roka (3, 4, 5).

Dalším faktorom ovplyvňujúcim účinnosť liečby sú nežiaduce účinky antiepileptík. Za nežiaduce účinky sa považujú všetky poruchy a ťažkosti, ktoré sa môžu vyskytnúť pri užívaní bežných terapeutických dávok a ktoré si vyžadujú redukcii alebo úplné vysadenie lieku. Vznikajú buď v dôsledku farmakologického pôsobenia samotného liečiva, interakcie liekov pri kombinovanej liečbe, alebo určitej predispozícii. Nežiaduce účinky sú dôvodom predčasného ukončenia antiepileptickej liečby až u 25 % pacientov. Pri monoterapii sa nežiaduce účinky vyskytujú asi u jednej štvrtiny, pri dvojkombinácii u jednej tretiny a pri kombinácii troch a viac AE asi u jednej polovice pacientov. Najčastejšie nežiaduce účinky sú viazané na CNS (centrálny nervový systém) – somnolencia, závraty, ataxia, bolesti hlavy, ktoré sú dôsledkom ovplyvnenia neurálnej aktivity a nie sú spojené so špecifickým mechanizmom účinku. Mnohé antiepileptiká spôsobujú špecifické, od dávky nezávislé nežiaduce účinky ako napr. raš pri liečbe fenytoínom, karbamazepínom, oxkarbazínom a lamotrigínom, nadmerné príberanie na hmotnosti pri valproáte a pregabalíne a naopak strata na hmotnosti pri liečbe topiramátom a zonisamidom. Klasifikácia a opis nežiaducich účinkov antiepileptickej liečby presahuje rozsah tohto článku, preto sa zameriame na najčastejšie používané antiepileptiká a ich najčastejšie nežiaduce účinky. Ich poznanie umožňuje včasnú diagnostiku a pomáha v diferenciálnej diagnostike rôznych orgánových či systémových porúch (3, 4, 5) (tabuľka 2).

Tabuľka 2. Nežiaduce účinky niektorých antiepileptík

Liek	Nežiaduce účinky
karbamazepín oxkarbazín	ospalosť, vertigo, bolesti hlavy, kožný raš ataxia, leukopénia, hyponatrémia, vzácne aplastická anémia, hepatitída, elevácia AST
etosuximid	nauzea, vracanie, bolesti hlavy, bolesti brucha singultus, leukopénia
valproát sodný kyselina valproová	vzácné idiosynkratická hepatitída, pankreatitída, tremor, príberanie na hmotnosti, alopécia, enuréza, trombocytopenia, elevácia transamináz, koagulopatia syndróm polycystických ovarií
lamotrigín	morbiliformný raš, erythema multiforme, bolesti hlavy, nauzea, vracanie, vertigo, spavosť Stevens-Jonsonov syndróm
levetiracetam	poruchy spávania, predráždenosť, agresivita psychotické reakcie
topiramát	ataxia, bolesti hlavy, nauzea, ospalosť poruchy potenia, prehrievanie nefrolitiáza, parestézie, metabol. acidóza poruchy reči, pozornosti a sústredenia
fenobarbital primidon	sedácia, paradoxná hyperaktivita, hepatitída poruchy učenia, mentálna retardácia depresia, osteomalácia, vzácne Steven-Johnsonov syndróm
fenytoín fosfenytoín	hyperplázia gingív, hirsutizmus nystagmus, cerebelárna ataxia, polyneuropatia, deficit folátov, vzácne hepatitída, raš, atrofia cerebela
vigabatrín	ospalosť, únava, poruchy správania, excitácia, agitovanosť, depresia poruchy zorného poľa, glaukóm vakuolizácia bielej hmoty

Kyselina valproová, sodná soľ kyseliny valproovej

Dnes najčastejšie používané antiepileptikum so širokým spektrom účinnosti na parciálne aj generalizované epilepsie. V liečbe epilepsie sa používa spolu s karbamazepínom od 60-tych rokov minulého storočia. Má viacero mechanizmov účinku. Inhibuje na napätí závislé sodíkové kanály, T typ kalciových kanálov, zvyšuje syntézu a znižuje degradáciu GABA (kyselina gama-aminomaslová). Týmto mechanizmami valproát inhibuje repetitívne výboje neurónov a šírenie epileptickej aktivity. Vzhľadom na to, že sa metabolizuje v pečeni, je potenciálne hepatotoxický a je potrebné pred jej nasadením pátrať po prítomnosti hepatálneho ochorenia ako v osobnej, tak aj v rodinnej anamnéze (1).

Pri užívaní kyseliny valproovej sa môže vyskytnúť celý rad rôznych nežiaducich účinkov. Najčastejšie ide o zažívacie ťažkosti – nauzea, vracanie, anorexia, bolesti brucha, ďalej elevácia amy-láz, nárast hmotnosti, tremor, vypadávanie vlasov, enuréza a hepatopatia. Závažnou komplikáciou je pankreatitída a idiosynkratické zlyhanie pečene. Môžu byť endokrinologické poruchy so vznikom syndrómu polycystických ovarií, časté sú hematologické poruchy, zníženie faktora VIII, trombocytopenia, či znížená agregácia trombocytov. Valproát má výrazný teratogénny účinok a spôsobuje vznik rázštepových chýb, defekty neurálnej trubice či mentálnu retardáciu. Vzhľadom na závažné nežiaduce účinky a teratogenicitu je dnes tendencia nahrádzať valproát v liečbe epilepsie liekmi III. generácie (topiramát, levetiracetam, lamotrigín).

Karbamazepín, oxkarbazepín, eslikarbazín

Karbamazepín a jeho deriváty sú účinnými a relatívne bezpečnými AE II. generácie, ktoré sa používajú podobne ako valproát od 60. rokov 20. storočia. Je liekom prvej voľby pri liečbe parciálnych epilepsií. Je neúčinný pri generalizovaných epilepsiách (juvenilná myoklonická epilepsia) a epileptických encefalopatiách (Lennoxov-Gastautov syndróm), dokonca v týchto prípadoch môže provokovať absencie a myoklonie. Má určitú mieru teratogenicity, schopnosť indukovať vlastný metabolizmus. Medzi najčastejšie nežiaduce účinky patrí prechodná diplopia, vertigo, ospalosť, bolesti hlavy či zhoršenie pohybovej koordinácie. Často býva leukopénia, ktorá sa upraví po vysadení liečby, poruchy pečenej funkcie (elevácia AST) a hyponatrémia. Závažnými nežiaducimi účinkami je raš a kardiálne arytmie. Pri vzniku kožného rašu je potrebné karbamazepín ihneď vysadiť pre možnosť vzniku antiepileptického hypersenzitívneho syndrómu. Vzhľadom na riziko aplastickej anémie sa odporúča sledovať krvný obraz každých 6 týždňov v prvom polroku liečby (1, 3, 5).

Fenytoín, fosfenytoín

Je jedným z prvých antiepileptík, ktorý sa dlho používal ako liek prvej voľby – od roku 1938. Mechanizmus jeho účinku je založený na pôsobení na sodíkové a draslíkové kanály. Inhibuje šírenie záchvatovej aktivity a redukuje frekvenciu repetitívnych výbojov. Intravenózne sa používa pri liečbe status epilepticus. Je účinný v liečbe parciálnych epilepsií, nevýhodou je jeho teratogénny účinok,

úzky terapeutický index, riziko vzniku liekových interakcií a nežiaduce kozmetické účinky (hyperplázia gingívy, hypetrichóza). U 2 – 5 % detí môže vyvolať hypersenzitívne reakcie ako lupus-like či Stevens-Johnsonov syndróm a produkciu antinukleárných protilátok. Do 2 týždňov po jeho nasadení sa môže objaviť lymfadenopatia, horúčka či morbiliformná vyrážka. Jeho dlhodobé užívanie môže viesť k vzniku megaloblastickej anémie so zníženou hladinou kyseliny listovej, polyneuropatií, rachitíde a atrofii mozočka. Pre nežiaduce účinky je liekom II. voľby pri liečbe parciálnych epilepsií.

Fenobarbital, primidon

Fenobarbital bol prvým účinným liekom proti epilepsii a bola zavedený do liečby v roku 1912. V súčasnosti sa používa len v liečbe novorodeneckých záchvatov a pri liečbe status epilepticus. Jeho závažný tlmivý účinok na dýchaciu sústavu a negatívny vplyv na kognitívne funkcie, agresivita, ospalosť či hyperaktivita viedli k náhrade bezpečnejšími preparátmi. Pri dlhodobom užívaní spôsobuje ireverzibilné poruchy kognície. Primidon je klasické antiepileptikum, ktorého účinným metabolitom je fenobarbital. V súčasnosti liekom II. voľby pri liečbe parciálnych aj generalizovaných epilepsií pre nadmernú sedáciu a poruchy kognitívnych funkcií.

Etosuximid

Je najúčinnnejším a najmenej toxickým liekom zo skupiny sukcinimidov. Inhibuje T typ kalciových kanálov v talamických neurónoch a preto je účinný v liečbe typických a atypických absencií a niektorých myoklonických epilepsií. Má málo nežiaducich účinkov. Vznik exantému je vzácny, najčastejšie sú zažívacie ťažkosti, vracanie, singultus, intenzívne bolesti hlavy, niekedy sa môže objaviť reverzibilná leukopénia.

Klonazepam, klobazam

Sú benzodiazepíny s antikonvulzívnym a anxiolytickým účinkom, ktoré sa používajú v dlhodobej liečbe epilepsií. Pôsobia ako agonisty GABA A receptora. Väzbou na receptor spôsobujú vstup chloridov do bunky, čo vedie k hyperpolarizácii membrány a vzostupu inhibičných postsynaptických potenciálov. Klonazepam sa používa v liečbe absencií, atypických absencií, myoklonických a myoklonicko-atonických záchvatov. Klobazam je liekom voľby pri farmakorezistentných parciálnych a generalizovaných záchvatoch, status epilepticus, febrilných kŕčoch, reflexných záchvatoch a hyperekplexii. Najčastejšími nežiaducimi účinkami sú letargia, somnolencia, agresivita, ataxia, insomnia a únava.

Vigabatrín

Známy aj ako kyselina gamma-vinyl-gammaaminomaslová je ireverzibilným kovalentne sa viažucim inhibítorom GABA transaminázy, ktorá je hlavným degradačným enzýmom GABA a spôsobuje zvýšenie GABA v mozgovom tkanive. Ukázal sa ako účinný liek v liečbe parciálnych záchvatov u detí aj dospelých, infantilných spazmov a je liekom I. voľby pri liečbe epileptických záchvatov v prípadoch tuberóznej sklerózy. Medzi závažné nežiaduce účinky patrí zúženie zorného poľa poškodením čapíkov a tyčiniek sietnice a vakuolizácia bielej hmoty mozgu. Medzi menej závažné patria depresie, poruchy správania či nárast hmotnosti.

Lamotrigín

Blokuje od napätia závislé sodíkové kanály a interferuje s uvoľňovaním excitačných neurotransmiterov, glutamátu na postsynaptickej membráne. Používa sa v liečbe primárne a sekundárne generalizovaných tonicko-klonických záchvatov a patrí medzi najefektívnejšie lieky v potláčaní parciálnych záchvatov. Zlepšenie sa pozorovalo u detí s Lennox-Gastautovým syndrómom, juvenilnou myoklonickou epilepsiou (JME) s typickými aj atypickými absenciami. Môže provokovať myoklonie u detí s JME a zhoršuje priebeh Dravetovej syndrómu, geneticky podmienenej encefalopatii u dojčiat. Lamotrigín je relatívne dobre tolerovaný, ale častejšie ako u iných AE sa vyskytuje morbiliformný raš a erythema multiforme. Ďalšími nežiaducimi účinkami sú bolesti hlavy, nauzea, vracanie, vertigo či somnolencia. Veľmi ojedinele sa vyskytujú aj závažné reakcie ako diseminovaná intravaskulárna koagulácia, Stevens-Johnsonov syndróm alebo toxická epidermálna nekrolýza (1, 5).

Levetiracetam

Viaže sa na synaptickú bielkovinu SV2A, zlepšuje neurotransmisiu cez synaptickú štrbinu a znižuje neuronálne pálenie. Je širokospektrálnym AE s účinnosťou na parciálne, primárne aj sekundárne generalizované epilepsie a epileptické syndrómy. Všeobecne sa dobre znáša, nepôsobí hepatotoxicky, ani netlmí hematopoézu. Môžu sa vyskytnúť poruchy správania, agresivita až psychotické správanie. Od dávky je závislá ospalosť a predráždenosť.

Sultiam

Sultiam je derivát sulfonamidu a inhibítor centrálnej karboanhydrázy. Je účinný v liečbe benigných parciálnych epilepsií v detskom veku, vrátane atypických foriem a v liečbe myoklonic-

kých epilepsií. Môže sa použiť ako prídavná liečba pri ostatných druhov parciálnych a generalizovaných epilepsií. Nežiaduce účinky zahŕňujú ospalosť, môže spôsobiť nefrolitiázu, parestézie či prechodný úbytok telesnej hmotnosti.

Topiramát

Je derivátom monosacharidu a má viacero mechanizmov účinku: blokuje sodíkové kanály, zvyšuje GABA-ergickú transmisiu a inhibuje činnosť glutamátových (AMPA a kianátových) receptorov. Je efektívny v liečbe parciálnych a sekundárne generalizovaných záchvatov a pri Lennox-Gastautovom a Dravetovej syndróme. Má lineárnu farmakokinetiku, rýchlu absorpciu, vysokú biodostupnosť, vylučuje sa močom a nemá žiadne aktívne metabolity, ktoré by sa mohli podieľať na vzniku nežiaducich účinkov či liekových interakcií. Nežiaduce účinky zahŕňajú ataxiu, závraty a ospalosť, neschopnosť piť sa a tým prehrievanie, je teratogénny. Ovplyvnenie aktivity karboanhydrázy môže spôsobiť nefrolitiázu, parestézie či prechodný úbytok telesnej hmotnosti. Negatívne ovplyvňuje kognitívne funkcie, plynulosť reči, pozornosť a sústredenie.

Napriek výrazným pokrokom v liečbe epilepsie, po zavedení celej novej generácie AE, zostáva epilepsia naďalej závažným medicínskym a sociálnym problémom. Efektivita AE III. generácie je rovnaká ako u klasických AE, podstatne sa však zlepšil bezpečnostný profil AE a výrazne sa redukovali nežiaduce účinky. Je všeobecná tendencia používať v liečbe nové, bezpečnejšie antiepileptiká, namiesto doteraz tradičných liekov ako fenobarbital, fenytoín, primidon a valproát.

Literatúra

1. Panayiotopoulos CP. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. London 2007; Springer-Verlag: 578.
2. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-399.
3. Donáth V, Kuchar M, Sýkora P. Epilepsia – praktická príručka diagnostiky a liečby. Bratislava 2000; SPN: 340.
4. Komárek V. Epileptické záchvaty a syndrómy. Praha 1997; Galén: 177.
5. Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari CA, Wolf P. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 3rd ed. John Libbey 2002, s.544.

Doc. MUDr. Pavol Sýkora, CSc.

Klinika pediatickej neurológie
LF UK a DFNSP
Limbová 1, 833 40 Bratislava
sykora@dfnsp.sk

