

Pacient s epilepsií u praktického lékaře III. část

Nežádoucí účinky a interakce protizáchvatové medikace (ASM)



MUDr. Jana Kluhová

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol
Centrum zdraví Palmovka, Praha



MUDr. Jana Zárubová

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol
Neurologie, Medicon, a.s., Praha

závažných Souhrnů údajů o přípravku (SPC) dle Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL).

Při výběru vhodné ASM je třeba zohlednit typ epilepsie, epileptického syndromu nebo záchvatu/ů, věk, pohlaví (cave teratogenita), somatickou a psychickou kondici, komorbiditu. Důležité je spektrum účinnosti, mechanismus účinku, **profil nežádoucích účinků**, včetně kognitivních, riziko **lékových interakcí** ASM. Dalšími faktory výběru jsou farmakokinetické vlastnosti, rychlost dosažení steady state a denní dávkovací schéma. Historie vývoje ASM sahá k roku 1857, kdy byl objeven protizáchvatový účinek bromidu, 1912 barbiturátů, a dále celé řady protizáchvatových léků. V klinické praxi je aktuálně v ČR používáno cca 25 ASM preparátů. Nejstarší fenobarbital, fenytoin a primidon jsou používány výjimečně, ve specifických indikacích, již starší karbamazepin a valproát jsou stále mnohým pacientům předepisovány i přes jejich známé četné nežádoucí účinky (včetně chronické toxicity) a interakční potenciál. Z tzv. nové ASM mají neurologové k dispozici lamotrigin, gabapentin, topiramát, levetiracetam, pregabalín, zonisamid, lacosamid, esli-karbazepin, perampnel, brivaracetam a nejnovější cenobamát (řazeno chronologicky dle vstupu na trh v ČR). Benzodiazepiny se používají také jako chronická ASM, byť v rámci ATC klasifikace stojí mimo, zpravidla k terapii přídatná, a to clobazam a clonazepam, a jako intermitentní, rescue medikace, diazepam a bukalní midazolam. Další léčivé přípravky jsou indikovány pro vzácné epilepsie, tzv. „orphan drugs“ (vigabatrin, felbamát, rufinamid, stiripentol, sultiam, kanabidiol, fenfluramin).

Úvod

Třetí článek věnovaný problematice péče o dospělé pacienty s epilepsií má za cíl přiblížit nejčastější a závažné nežádoucí účinky (NÚ) a interakce často používané protizáchvatové medikace (dále ASM, anti-seizure medication). Článek zdaleka neobsáhne celé téma, které je velmi široké, v tomto smyslu je třeba odkázat na další odborné informace včetně legislativně

Tabulka č. 1 Terapie epilepsie podle typu záchvatů

Typ záchvatů	Monoterapie 1. volba	Monoterapie 2. volba	Přídatná léčba
Fokální	LEV, LTG	CBZ, ESL GBP, LCM, TPM, VPA!, ZNS	BRV, CLB, CNB*, LEV, PER, PGB
GTCS	LEVŠ, LTG	TPM, VPA!	LEV, PER, ZNSŠ
Absence	ESM, LTG, VPA!	LEVŠ, TPMS	ZNSŠ
Myoklonické	LEVŠ, VPA!	LTG***Š	BZD, LEV, TPMS, ZNSŠ

Terapie dle syndromů	Léky 1. volby	Léky 2. volby
Juvenilní absence (JAE)	LTG, VPA!	ESM, LEVŠ, TPMS, ZNSŠ
Epilepsie pouze s GTCS	LEVŠ, LTG	TPM, VPA!, ZNSŠ
Juvenilní myoklonická epilepsie (JME)	LEVŠ, LTG, VPA!	TPMS

Poznámky – Pořadí léků v jednotlivých rámečcích uvedeno abecedně! VPA není lékem volby pro dívky a ženy ve fertilním věku. Léky 2. volby mohou být zvoleny jako lék 1. volby s ohledem na aktuální zdravotní stav, celkovou kondici nemocného a epileptický syndrom. Léky s Š nemají v ČR registrovanou indikaci pro daný typ záchvatu či monoterapii. **CNB registrován pro přídatnou léčbu fokálních záchvatů dospělých po selhání 2 ASM. *** ne u sy Dravetové (může akcentovat myoklonie i u jiných syndromů). Zkratky léků viz v textu.

Soubor minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií z roku 2021 uvádí **doporučené volby ASM** podle typu epileptických záchvatů a vybraných epileptických syndromů u dospělých. **Viz tab. 1:**

Nežádoucí vedlejší účinky ASM

Typy dle WHO klasifikace:

Typ A (augmented): Augmentace účinku (vlivu) léčiva na CNS, na dávce a rychlosti titrace závislé, ovlivnitelné (start low go slow), s dobrou predikcí, bez závažných následků, často přechodné (cca 2 týdny). Z nežádoucích účinků se vyskytují nejčastěji (> 10 % pacientů) a je vhodné na ně pacienta upozornit, aby je nepovažoval za důvod k ukončení léčby.

Z neurologických příznaků se vyskytuje ospalost, únava, závratě, ataxie, nystagmus, třes, kognitivní zhoršení.

Typ B (bizzare): Hypersenzitivní imunologická nebo idiosynkratická reakce na základě genetické predispozice. Na dávce nezávislé (někdy titrací ovlivnitelné jako u lamotriginu, cenobamátu). Vznik neočekávaný, výskyt s frekvencí 0,1–0,01 %, častější vážnější následky včetně vyšší mortality. Příklady reakcí: **Makulopapulózní exantém po nasazení lamotriginu** obvykle do 8. týdne od zahájení léčby, pro zmenšení rizika vzniku tohoto NÚ je nutné dodržení titračního schématu. **Závažné kožní reakce** jako Steven-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, **celkové reakce** jako DRESS syndrom (**D**rug **R**ash with **E**osinophilia and **S**ystemic **S**ymptoms) a hemofagocytující lymfohistiocytóza. Riziko těchto závažných reakcí je vyšší např. u karbamazepinu a lamotriginu. **Aplastická anémie či pancytopenie** např. u karbamazepinu, **pankreatopatie** (valproát), **glaukom** (topiramát).

Tab. 2: Časté a velmi časté nežádoucí účinky vybraných ASM dle UpToDate 2023

ASM	systémové NÚ	neurologické NÚ
brivaracetam	nausea, zvracení, obstipace, únava	cefalea, somnolence, závrať, ataxie, porucha koordinace, nystagmus
cenobamát	únava	somnolence, závrať, cefalea, diplopie
eslikarbazepin	nausea, zvracení, průjem, únava, hyponatrémie, exantém	závrať, ospalost, cefalea, diplopie, vertigo, ataxie, porucha pozornosti, rozmazaný visus, tremor
etosuximid	nausea, zvracení	porucha spánku, ospalost, hyperaktivita
gabapentin	málo časté	somnolence, závrať, ataxie
karbamazepin	nausea, zvracení, průjem, hyponatrémie, exantém, pruritus	ospalost, závrať, rozmazaný visus nebo diplopie, letargie, cefalea
klobazam	hypersalivace, nausea, zvracení, zácpa	somnolence, agresivita, iritabilita, ataxie, insomnie
lakosamid	nausea, zvracení, únava	ataxie, závrať, cefalea, diplopie
lamotrigin	exantém, nausea	závrať, tremor, diplopie
levetiracetam	únava, infekce	somnolence, závrať, agitovanost, anxiety, iritabilita, deprese
perampanel	nárůst hmotnosti, únava, nausea	závrať, somnolence, iritabilita, porucha chůze, pády, agresivita, poruchy nálady
pregabalín	nárůst hmotnosti, otoky, suchost v ústech	závrať, somnolence, ataxie, tremor
topiramát	úbytek hmotnosti, parestesie, únava	nervozita, obtížné soustředění, zmatenost, deprese, anorexie, problémy s řečí/expresí, anxiety, poruchy nálady, tremor
valproát	nárůst hmotnosti, nausea, zvracení, ztráta vlasů, snadná tvorba hematomů	tremor, závrať
zonisamid	nausea, anorexie	somnolence, závrať, ataxie, zmatenost, potíže s koncentrací, deprese

Typ C (continuing): Chronické, jde o toxicitu léčiv při dlouhodobém podávání terapeutických dávek.

Osteopatie (osteopenie/osteoporóza) při dlouhodobější expozici valproátu a induktorům jaterních enzymů (tab. 3), **endokrinopatie** (např. hypotyreóza – karbamazepin, reprodukční endokrinní poruchy, např. syndrom polycystických ovarií – valproát), **sexuální dysfunkce** – karbamazepin), **trombocytopenie, trombocytopenie, anémie** (valproát – vhodné hematologické vyšetření u pacienta užívajícího chronicky valproát před plánovanou velkou operací), **metabolické změny**, např. metabolická acidóza se zvýšeným rizikem nefrolitiázy u inhibitorů karboanhydrázy topiramátu a zonisamidu, porucha lipidového metabolismu a zvýšené kardiovaskulární riziko (karbamazepin), **změny hmotnosti** (zvýšení při léčbě valproátem, perampanelem, snížení hmotnosti vlivem topiramátu, zonisamidu), **tremor** (např. valproát), **alopecie a hirsutismus** (valproát). **Kardiální vliv** (viz níže).

Typ D (delayed): Nepřímé. Teratogenita, kancerogenita. Např. teratogenita u valproátu, který proto není volbou pro ženy a dívky ve fertilním věku.

Typ E (end-of-use): NÚ z vysazení, kdy dochází k přechodnému znovuoživení záchvatů bezprostředně po dovysazení nebo náhlém vysazení léku, týká se např. karbamazepinu, benzodiazepinů.

Častější (časté a velmi časté) NÚ běžně používané ASM viz tabulka 2.

Lékové interakce ASM

Lékové interakce mezi ASM navzájem nebo mezi ASM a ostatními léčivy jsou farmakokinetické nebo farmakodynamické. Na úrovni **farmakokinetiky** jsou spojeny především s enzymatickou indukcí nebo inhibicí. Významný interakční potenciál nesou **silné induktory** cytochromu P450 a enzymů glukuronidace (včetně glykoproteinu P). Induktory (tab.

Tab. 3: Induktory jaterních enzymů

silné induktory	eslikarbazepin, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, primidon, topiramát v dávce ≥ 200 mg/den, perampanel v dávce ≥ 12 mg/den
slabé induktory	clobazam, lamotrigin, rufinamid, topiramát v dávce < 200 mg/den

Tab. 4: Léky, jejichž hladina může být snížena při současném užívání enzymových induktorů

analgetika	buprenorphin, fentanyl, methadon, paracetamol, pethidin, tramadol
antimikrobiální léky	chloramfenikol, doxycyklin, itraconazol, metronidazol, rifampicin, ritonavir, saquinavir, vorikonazol
protinádorové léky	busulfan, cyklofosfamid, etoposid, imatinib, metotrexát, nitrosourea, prokarbazin, tamoxifen, thiotepa, vinca alkaloidy
léky kardiovaskulárního systému	amiodaron, NOAK, warfarin, statiny, digoxin, betablokátory, kalciové blokátory
imunosupresiva	cyklosporin A, takrolimus
antidepresiva/antipsychotika/anxiolytika	chlorpromazin, klozapin, haloperidol, mirtazapin, olanzapin, paroxetin, quetiapin, sertralin, risperidon, trazodon, amitriptylin, benzodiazepiny, bupropion, citalopram
steroidy	dexamethazon, hydrokortizon, kortizol, methylprednisolon, prednison, kontraceptiva
ostatní	theofylin, tyroxin

Tab. 5: Příkladové lékové interakce, kdy jiný lék zvyšuje sérovou koncentraci ASM

Ovlivněná ASM - zvýšení hladiny ASM	skupiny inhibitorů	interferující léky
karbamazepin	antidepresiva antimikrobiální léky ostatní	např. fluoxetin, trazodon klaritromycin, erytromycin, flukonazol, isoniazid, allopurinol, amiodarone, inhibitory protonové pumpy, tamoxifen
k.valproová	antidepresiva antimikrobiální léky ostatní	sertralin erytromycin, isoniazid cimetidin
lamotrigin	antidepresiva	sertralin

3) mohou snižovat hladinu antikoagulantů, kalciových blokátorů, kortikosteroidů, tyreoidálních hormonů, antibiotik, protinádorových a imunosupresivních léků (tab. 4). **Nová ASM** mají nižší interakční potenciál, z nich je nejvyšší u **lamotriginu** a dále u **cenobamátu**. Enzymatická **inhibice** vede ke snížení clearance léku, to může vést k navýšení jeho koncentrace až k toxickému efektu. Enzymatickým inhibitorem je valproát, který může navýšit svou hladinu, nebo tímto mechanismem navyšuje např. hladinu lamotriginu (až dvojnásobně). Farmakokinetické interakce vznikají též vlivem jiného léčiva, které způsobí metabolickou indukci či inhibici užívané ASM, například erytromycin zvyšuje hladinu karbamazepinu, hormonální antikoncepce snižuje hladinu lamotriginu. Výskyt farmakokinetických interakcí je často ovlivnitelný titrací, nápomocná může být

monitorace sérových hladin ASM a sledování klinické odpovědi na léčbu.

Farmakodynamické interakce se projeví beze změny hladin ASM, lze je zatím odhadovat pouze empiricky pomocí znalostí mechanismu účinku jednotlivé ASM. Týkají se jak žádoucího synergismu v protizáchvatovém účinku, tak antagonismu se vznikem nežádoucích vedlejších účinků. Mohou být klinicky významné. Terapeutický synergismus přináší např. kombinace lamotriginu a valproátu, kdy ale současně narůstá riziko vzniku NÚ – třesu, kožního rashe a závažných kožních reakcí. Současná terapie blokátory sodíkového kanálu (eslikarbazepin, karbamazepin, lakosamid, lamotrigin, fenytoin) zvyšuje riziko neurotoxicity (ataxie, diplopie, závratě, ospalost) a nese riziko potenciace kardiálního vlivu.

Tab. 6: Vliv léků na hladinu karbamazepinu (CBZ)

hladinu CBZ zvyšují	např.: ciprofloxacin, grapefruitová šťáva, klarithromycin, metronidazol, trazodon, antagonisté kalcia, některá NSA, antihistaminika, antipsychotika, omeprazol
hladinu CBZ snižují	např. některá ASM (klonazepam, valproát, fenytoin), bronchodilatancia, třezalka, cisplatina, antituberkulotikum rifampicin

Tab. 7: Kombinace ASM z hlediska mechanismu účinku a možné interakce, prof. MUDr. Petr Marusič, PhD., MUDr. Jana Zárubová. Mechanismy účinku antiepileptik a jejich význam v klinické praxi, *Neurol. praxi* 2019; 20(2): 150–152

		zonisamid	valproát	topiramát	perampanel	levetiracetam	brivaracetam	klobazam	pregabalin	gabapentin	lakosamid	oxkarbazepin*	lamotrigin	karbamazepin	eslikarbazepin
		ZNS	VPA	TPM	PER	LEV	BRV	CLB	PGB	GBP	LCM	OXC	LTG	CBZ	ESL
Napětově řízený Na⁺ kanál	ESL eslikarbazepin	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	CBZ karbamazepin	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	LTG lamotrigin	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	OXC oxkarbazepin*	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	LCM lakosamid	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Napětově řízený Ca⁺⁺ kanál	GBP gabapentin	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	PGB pregabalin	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
GABA_A receptor	CLB klobazam	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
SV2A	BRV brivaracetam	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	LEV levetiracetam	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
AMPA receptor	PER perampanel	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Vícečetné nebo jiné cíle	TPM topiramát	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	VPA valproát	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	ZNS zonisamid	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

ASM karbamazepin a valproát patří mezi léky 1. a 2. volby dle doporučených postupů (viz tab. 1), jsou bez preskripčního omezení a nesou riziko četných NÚ a interakcí. Některé nežádoucí účinky a interakce jsou zde v textu zmíněny. Pro jejich širší spektrum a četnost je třeba u pacientů léčených těmito léky zvýšené obezřetnosti.

Některé lékové interakce viz tabulky 4, 5, 6, inspirované autory Zaccara a Perucca (dle článku Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs, *Epileptic Disord* 2014; 16 (4): 409-32).

Možné interakce na základě mechanismu účinku ASM či na základě kumulace možných nežádoucích účinků viz tabulka 7.

Při výběru ASM v léčbě pacientů s epilepsií je třeba zohlednit zejména tyto dlouhodobé nežádoucí účinky, interakce a okolnosti:

Riziko kardiálních NÚ ASM nesou zejména natriové blokátory, s možnou potenciací vlivu při jejich kombinaci. Je potřeba opatrnosti u pacientů s klinicky významným strukturálním a/nebo funkčním onemocněním srdce, zejména u proarytmogenních stavů včetně hereditárních arytmiických syndromů – kanálopatii (syndrom dlouhého QT intervalu, syndrom krátkého QT intervalu, Brugadaův

syndrom). Je vhodné provedení EKG a event. kardiologického vyšetření před nasazením natriových blokátorů zejména u starších pacientů. Jedná se o lamotrigin, lacosamid, fenytoin, cenobamát (část jeho účinku), dále karbamazepin a eslikarbazepin. Tyto léky přinášejí riziko zpomaleného vedení, abnormality ST-T úseku, prodloužení PR intervalu a s tím spojené riziko vzniku AV blokády, a tedy bradykardie, u cenobamátu zkrácení QT intervalu v závislosti na dávce.

Vliv ASM na psychiku. U pacientů s úzkostně-depresivní symptomatologií je vhodné volit ASM s antidepresivním (lamotrigin, valproát, karbamazepin), případně anxiolytickým (gabapentin, pregabalin, clobazam, clonazepam) účinkem a vyhnout se ASM s možným depresogenním vlivem (nepodávat topiramát, levetiracetam, zonisamid a ze starší ASM fenobarbital a primidon). Insomnií mohou zhoršit levetiracetam a lamotrigin.

Interakce ASM a hormonální kontracepce (HAK)

HAK snižuje hladinu lamotriginu, tím vzniká potřeba navýšení dávky lamotriginu pro zabránění dekompenzace epilepsie (lze si pomoci stanovením hladin). Vliv ASM na HAK ve smyslu snížení spolehlivosti kontracepce mají induktory jaterních enzymů, a to zejména silné induktory, méně slabé (tab. 3).

Tab. 8: Přehled nejvýznamnějších léků s potenciálním prokonvulzivním efektem v terapeutických dávkách. (Hitchings, 2016)

analgetika	tramadol, pethidin, fentanyl
anestetika	lidokain, sevofluran, propofol
antibiotika	karbapenemy, cefalosporiny, peniciliny, metronidazol
antidepresiva	tricyklická antidepresiva, venlafaxin, bupropion, maprotilin, klomipramin
antihistaminika	difenhydramin
antipsychotika	klozapin, haloperidol, fenothiaziny
cytostatika	busulfan, interferon alfa, chlorambucil, metotrexát, 5-fluorouracil
imunosupresiva	cyklosporin
methyloxantiny	aminofylin, teofylin
ostatní	baklofen, lithium

ASM s kostní metabolismus. Pro negativní vliv na kostní denzitu a riziko vzniku osteoporózy při užívání induktorů jaterních enzymů (tab. 3) a valproátu je doporučena suplementace vitamínu D.

U pacientů s epilepsií je vhodné **se vyvarovat** podávání **léků s potenciálním prokonvulzivním efektem** v terapeutických dávkách. Viz tabulka 8.

Specifikum u **žen s epilepsií ve fertilním věku:** Na základě současných znalostí je doporučeno všem ženám s epilepsií ve fertilním věku užívat denně **kyselinu listovou** ve formě potravinového doplňku s obsahem **0,4 mg**, pokud lékař nedoporučí jinou dávku, bez ohledu na to, zda těhotenství plánují či ne (www.zeny-aepilepsie.org).

Ohledně bližšího **výčtu NÚ a lékových interakcí jednotlivých ASM** si dále dovoluujeme odkázat, kromě

SPC, na aplikaci Mediately „**Databáze léčiv, informace o ASM ve shodě s epistandardy**“, která je připravena s podporou **EpiStop**, z.s.

Souhrn:

Léčba epilepsie je dlouhodobá až celoživotní. Proto je důležité volit léčiva bez chronických nežádoucích účinků. Je nutné znát a sledovat možné lékové interakce. Výskyt nežádoucích účinků je individuální, statistický výčet dle četnosti je pro praxi pouze orientační. Je třeba brát v úvahu interakce ASM navzájem a s ostatními léky, doplňky, složkami stravy apod. Pro komplexnost problematiky by určité skupiny pacientů s epilepsií měly být v péči neurologa/epileptologa (<https://www.clpe.cz/seznam-epileptologa>), a to zejména ženy ve fertilním věku, senioři a pacienti s kombinovaným postižením. Role praktického lékaře při provázení pacienta s epilepsií životem je ve spolupráci s neurologem velmi důležitá.

Zdroje:

1. Kolektiv autorů. Soubor minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií, Epistop 2021 (<http://www.epistop.cz/>)
2. https://is.muni.cz/el/med/jaro2012/MNAF101p/um/06_Nezadouci_ucinky_toxicke_ucinky.pdf
3. Státní ústav pro kontrolu léčiv, https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/
4. Kořístková, Grundmann. Lékové interakce antiepileptik, část 1, vzájemné interakce mezi antiepileptiky, Klin Farmakol Farm 2016; 30(4): 19–2
5. Kořístková, Grundmann. Léková interakce antiepileptik část 2, Interakce s

6. Vícha, Skála, Táborský. Arytmie u mladých dospělých, Kardiol Rev Int Med 2018, 20(2): 87–95
7. <https://zenyaepilepsie.org/medical-professionals>
8. Kacířová, Grundman. Význam interakcí antiepileptik v rutinní klinické praxi, / Klin Farmakol Farm 2021; 35(1): 19–23
9. Zárubová, Marusič. Novinky v léčbě epilepsie. Neurol. praxi 2021; 22(3): 176–181
10. Marusič, Zárubová. Mechanismy účinku antiepileptik a jejich význam v klinické praxi, Neurol. praxi 2019; 20(2): 150–152