

LAMOTRIGIN MEZI LÉKY PRVNÍ VOLBY PRO LÉČBU EPILEPSIE

MUDr. Petr Marusič, Ph.D.

Centrum pro epilepsie, Neurologická klinika UK 2. LF a FN Motol, Praha

Lamotrigin se stal lékem první volby v léčbě epilepsie. Jako každé antiepileptikum má jeho použití své výhody i nevýhody. Mezi hlavní výhody patří velmi dobrá dlouhodobá tolerance s nízkým rizikem nepříznivého ovlivnění kognitivních schopností a příznivý profil z hlediska teratogenicity. Nevýhodami jsou kromě jeho relativně vyšší ceny při porovnání s ostatními antiepileptiky první volby zejména závažné farmakokinetické interakce. Lamotrigin je tak na jedné straně bezesporu antiepileptikem obohacujícím současné spektrum léků první volby – karbamazepin a valproát, na druhé straně není pro používání lékem jednoduchým a vyžaduje od předepisujícího lékaře nadstandardní znalosti o jeho možném ovlivnění ostatními látkami jak exogenními, tak endogenními.

Klíčová slova: epilepsie, antiepileptika, lamotrigin.

Neurol. pro praxi, 2006; 6: 319–322

Úvod

V první polovině 90. let minulého století se v léčbě epilepsie objevila po delší době řada nových antiepileptik (AED). Jedním z prvních byl lamotrigin. Všechna nová AED byla odzkoušena v randomizovaných klinických studiích a na základě prokázané účinnosti a bezpečnosti zaregistrována a uvedena do klinické praxe. Zdaleka ne všechna v klinické praxi obstála a řada z nich byla vzhledem k novým údajům zpochybňujícím jejich dostatečnou bezpečnost z dalšího širokého použití v klinické praxi vyřazena.

Lamotrigin (LTG) úspěšně přestál všechny nástrahy tohoto období a s nástupem svých generik, které vedlo k podstatnému snížení ceny, se mohl zařadit mezi léky první volby v léčbě epilepsie. V průběhu předchozích let se odhalily výhody a nevýhody LTG podobně, jak se postupně při dlouhodobém užívání odhalovaly u jakéhokoli jiného léku. Tento článek si klade za cíl posoudit klady i zápory LTG, porovnat jej s ostatními AED první volby – karbamazepinem (CBZ) a valproátem (VPA) a poskytnout některé praktické rady pro jeho používání v klinické praxi. Cílem není opsat a do detailů rozvést všechny informace obsažené v Souhrnu informací o přípravku (SPC), v některých případech se mohou doporučení od těch uvedených v SPC dokonce výrazně lišit. Některé názory a komentáře jsou založeny více na klinické zkušenosti autora, než na publikovaných údajích. Zcela záměrně nejsou zmíněny výhody a nevýhody LTG při léčbě epilepsií v dětském věku, neboť s pacienty této věkové skupiny nemá autor dostatek klinických zkušeností.

Výhody a nevýhody LTG a jeho porovnání s ostatními léky 1. volby

Výhody

Širokospektrá účinnost. LTG lze považovat za „širokospektré“ AED s možným příznivým ovlivněním nejen záchvatů parciálních, ale i záchvatů charakteru absencí i myklonií. To na druhé straně

neznamená, že by LTG byl v léčbě některých typů záchvatů neúčinnější a nezbyvá většinou nic jiného, než jej u daného pacienta vyzkoušet. Jako u každého jiného AED budou existovat pacienti, u kterých LTG vhodným lékem nebude. V literatuře existují údaje popisující možnost zhoršení myklonií, zejména u pacientů s progresivní myoklonickou epilepsií.

Porovnání. VPA je širokospektrým AED podobně jako LTG, může být ale na některé typy záchvatů u některých pacientů účinnější. CBZ může zhoršovat absenci i myklonie, ale v léčbě parciálních záchvatů je stále podvědomě považován za účinnější než VPA a LTG, byť některé publikované údaje doložily účinnost obdobnou.

Příznivý profil dlouhodobých nežádoucích účinků. LTG může u některých pacientů způsobit typické CNS nežádoucí účinky – bolesti hlavy, závratě, diplopie nebo útlum, ale v porovnání s ostatními AED k tomu nedochází tak často. Rizikové jsou v tomto ohledu zejména vysoké dávky LTG nebo jeho kombinace s CBZ. Na druhou stranu, LTG neovlivňuje nepříznivě kognitivní funkce a nejsou zatím popsány ani jiné závažné nežádoucí účinky při dlouhodobém užívání.

Porovnání. CBZ typicky působí CNS nežádoucí účinky v závislosti na rychlosti titrace a v závislosti na celkové dávce, většina pacientů jej však po určité době přijatelně toleruje. V dlouhodobém užívání častěji ovlivňuje psychomotorické tempo a může způsobit řadu nežádoucích účinků mimo oblast CNS. Valproát má menší riziko CNS nežádoucích účinků při titraci, ale výjimečně může způsobit encefalopatii a podobně jako CBZ může vyvolat řadu nežádoucích účinků mimo oblast CNS.

Nízký teratogenní potenciál. Dostupné údaje z různých těhotenských registrů potvrzují u LTG tuto skutečnost. Nejsou zatím dostupné údaje hodnotící výskyt vrozených vývojových vad při užívání vysokých dávek LTG v průběhu gravidity.

Porovnání. CBZ má dle registrů teratogenní potenciál vyšší než LTG – přibližně dvojnásobný. Ještě

vyšší a na dávce závislá je teratogenicita VPA. Důležité je, že jako jednoznačně nejrizikovější vychází kombinace VPA+LTG, přesnější údaje o mechanismu a případné závislosti na dávkách obou léků nejsou zatím známy.

Neovlivňuje ostatní léky. Nebyly dosud popsány významné interakce, kdy by LTG ovlivňoval ostatní podávané léky.

Porovnání. CBZ je silným induktorem – urychluje odbourávání a snižuje plazmatickou hladinu řady AED i jiných léků (antikoagulantů, hormonálních preparátů, cytostatik, imunosupresiv, např. cyklosporinu), což může činit nemalé obtíže zejména lékařům ostatních oborů. VPA zvyšuje po přidání k CBZ hladinu toxického 10,11 epoxid-CBZ, a může tak způsobit rozvoj nežádoucích účinků. VPA dále výrazně zvyšuje hladinu LTG, tato skutečnost ale nemusí být z klinického pohledu nevýhodná (viz níže). VPA může vazbou na plazmatické bílkoviny zvyšovat volnou frakci jiných léků s touto vazbou.

Nevýhody

Kožní reakce. LTG může způsobit, většinou do osmi týdnů od zahájení léčby, idiosynkratické kožní reakce různého stupně. Nejčastěji se objevuje makulo-papulózní exantém v typických lokalizacích (obrázek 1), doprovázený někdy systémovými příznaky (teploty, lymfadenopatie, změny v krevním obraze nebo jaterních testech). Přibližně u jednoho promile pacientů exponovaných LTG se mohou vyskytnout i závažné, život ohrožující reakce charakteru Stevens-Johnsonova nebo Lyellova syndromu. Výskyt kožních reakcí závisí jednoznačně na rychlosti titrace.

Porovnání. Kožní reakce se mohou objevit i při nasazení CBZ a také závisí na rychlosti titrace. V některých studiích byla dokonce udávána četnost výskytu kožních reakcí vyšší u CBZ než u LTG. Méně časté jsou kožní reakce po VPA.

Nutnost pomalé titrace, která vyplývá z výše uvedeného rizika kožních reakcí, je v klinické praxi

Obrázek 1. Typický makulo-papulózní exantém po nasazení LTG



zásadní nevýhodou v situacích, kdy je u pacientů zapotřebí rychlého nástupu účinku.

Porovnání. CBZ je nutné titrovat také postupně v průběhu několika týdnů, ale účinných dávek je možné dosáhnout již za 2–3 týdny od zahájení. VPA lze nasadit v případě potřeby i rychle v průběhu dní a nespornou výhodou je i dostupnost jeho parenterální formy.

Podléhá četným interakcím. LTG je ve svém metabolismu podmíněném aktivitou UDP-glukuronyltransferázy významně ovlivňován ostatními podávanými léky nejen ze skupiny AED (graf 1), ale i léky používanými v léčbě jiných onemocnění a také hormony exo- i endogenními. Problémy mohou nastat nejen při nasazení takových léků, ale i při jejich vysazení.

Porovnání. VPA a CBZ nepodléhají tak výrazným interakcím. Zvýšení hladiny 10,11-epoxid-CBZ po přidání VPA bylo již zmíněno výše. VPA může být vytěsňen z vazby na plazmatické bílkoviny jinými léky, což vede ke zvýšení jeho volné frakce a k možným projevům toxicity.

Cena. Ačkoli se cena denní definované dávky (DDD) snížila v polovině roku 2005 skoro o 2/3, stále zůstává LTG v porovnání s ostatními léky první volby suverénně nejdražší. Při nutnosti vyššího dávkování, např. 400–500 mg denně, se pak tento rozdíl ještě dále zvyšuje.

Porovnání. Úhrada DDD (zaokrouhlená na desetihaléře) je v současné době u LTG (DDD = 300 mg) 45,30 Kč, u VPA (DDD = 1500 mg) v retardované formě 23,80 Kč a u CBZ (DDD = 1000 mg) v retardované formě 16,10 Kč.

Praktické rady pro používání LTG v klinické praxi

Nežádoucí účinky. Kožní exantém je výrazně závislý na rychlosti titrace, a je proto skutečně zcela nezbytné dodržet titrační schémata uvedená v SPC. Pacient musí být na možnost tohoto nežádoucího účinku již při nasazení důrazně upozorněn a měl by být informován také o možnosti, že se alergická reakce projeví někdy nejdříve v oblasti spojivek (pálení očí) nebo sliznice dutiny ústní a hltanu (bolesti při polykání). Pokud se exantém

Tabulka 1. Porovnání antiepileptik první volby

	CBZ	VPA	LTG
účinnost – parciální záchvaty a sGTCS	****	***	***
účinnost – generalizované záchvaty	*	*****	****
toxická	**	***	****
teratogenicita	***	*	*****
tolerance	**	***	*****
možnost rychlé titrace	**	****	–
interakce	***	****	*
snadné zacházení	****	*****	**
cena	*****	****	***

Počet hvězdiček označuje nakolik je stav příznivý pro pacienta, nikoli míru jednotlivých položek. Hodnoceno podle klinické zkušenosti autora. CBZ – karbamazepin, VPA – valproát, LTG – lamotigin, sGTCS – sekundárně generalizovaný tonicko-klonický záchvat.

objeví a není výrazný, nebo se objeví pouze svědění, může dojít k ústupu těchto obtíží při snížení dávky LTG a zpomalení titrace. Většinou však je LTG rychle vysazen.

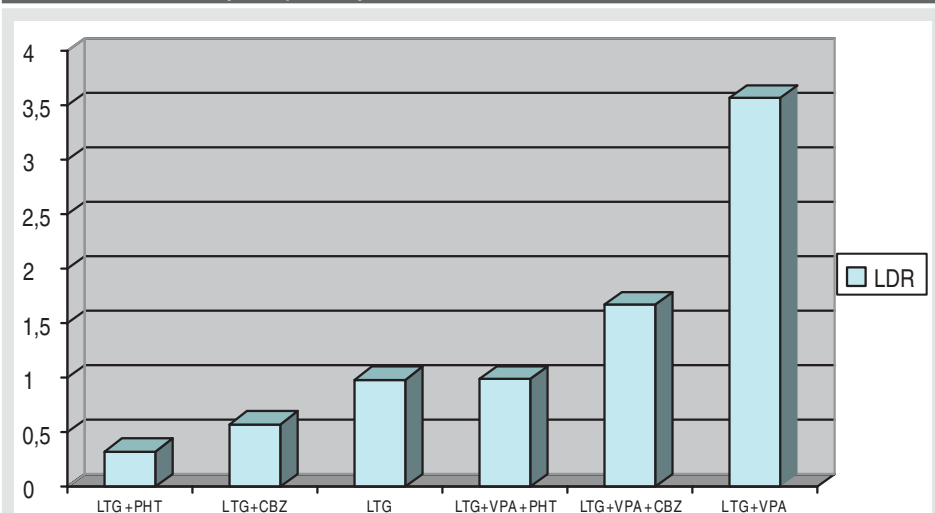
Otázkou vyhodnocení kožních reakcí a možností případného znovunasazení se zabývali P-Codrea et al. (6). Při standardní titraci zaznamenali kožní projevy u 52 z 688 pacientů, při podrobnějším rozboru posoudili tyto projevy u 12 pacientů jako pouhou koincidence a u 40 jako nežádoucí účinek LTG. Následně u 19 pacientů z těchto 40 znovu LTG nasadili v dávce 5 mg denně nebo obden v závislosti na intenzitě, rozsahu a délce trvání předchozí kožní reakce. Dávku zvyšovali rychlostí 5 mg za 2 týdny do dávky 25 mg denně a dále postupovali v titraci dle obvyklého doporučeného postupu. Tímto způsobem se podařilo znovu nasadit LTG u 84 % pacientů, kteří předtím vyvinuli kožní reakci. Tento postup jistě neodpovídá doporučení dle SPC, proto jej musí ošetřující lékař s pacientem detailně probrat a spolu si musí uvědomit možná rizika i přínos. Podrobný zápis o této skutečnosti v dokumentaci, informovaný sou-

hlas pacienta a pečlivé klinické sledování v období titrace je nezbytný.

Insomnie. Pro AED relativně netypický nežádoucí účinek. Podle některých prací (7) i podle vlastních zkušeností autora může být insomnie u některých pacientů natolik výrazná, že nutí ke snížení dávky nebo i k vysazení LTG. Ke snížení rizika vzniku insomnie může pomoci rozdělení denní dávky LTG tak, že vyšší dávku pacient užívá ráno. Pokud se neobjeví insomnie, nemá LTG na strukturu a kvalitu spánku nepříznivý vliv (2).

Alternativní monoterapie a možné kombinace. LTG je nyní lékem, který je stále častěji nasazován jako iniciální monoterapie, u jiných pacientů bude terapie zahájena CBZ nebo VPA a LTG pak používán jako alternativní monoterapie. V případě nedostatečné účinnosti nebo při nežádoucích účincích iniciální monoterapie, je nutná záměna za jiný lék 1. volby a v některých případech může být obtížné zajistit stálou hladinu LTG při jednotlivých změnách v dávkování ostatních léků, které metabolismus LTG ovlivňují.

Graf 1. Ovlivnění hladiny LTG při různých kombinacích s ostatními AED



PHT – fenytoin, LDR = hladina/dávka/t. hm. Podle May et al. (5)

Konverze VPA → LTG

1. VPA ponechat beze změn a LTG titrovat (dle SPC) do dávky 200 mg nebo do maximální tolerované dávky (MTD).
2. VPA snižovat rychlostí 500 mg/týden do denní dávky 500 mg, LTG ponechat na dávce 200 mg nebo na dosažené MTD.
3. VPA snížit z 500 mg na 250 mg, LTG zvýšit z 200 mg na 300 mg a ponechat 1 týden.
4. VPA vysadit, dávku LTG zvýšit z 300 mg na 400 mg a ponechat 1 týden.
5. LTG při dobré toleranci zvýšit z 400 mg na 500 mg.

Tato konverze je asi nejsložitější, uvedený algoritmus ověřili Sale et al. (8) sledováním plazmatických hladin VPA a LTG v průběhu konverze. Vychází také ze skutečnosti, že k ovlivnění metabolismu LTG postačuje dávka VPA 250 mg, která po přidání k LTG okamžitě sníží clearance o 50% (dávka 125 mg ji sníží o 30%), a při jejím vysazení je tedy k udržení stejné hladiny LTG nutné zvýšit jeho dávku na dvojnásobek (3). Model počítá s relativně vysokou denní dávkou pro LTG v monoterapii, která odpovídá DDD schválené v USA. V Evropě je pro monoterapii doporučená denní dávka 100–200 mg, ta ale nemusí být u řady pacientů ještě dostatečně účinná. V takovém případě je namístě její další zvyšování do vymizení záchvatů nebo do MTD.

Konverze LTG → VPA

1. Přidat VPA 250 mg, LTG ponechat beze změn nebo při známkách nežádoucích účinků snížit na polovinu.
2. Titrace VPA dle efektu do maximální tolerované dávky, při nežádoucích účincích kombinace (tremor) snížit dávku LTG.
3. Vysadit LTG.

Konverze CBZ → LTG

1. Ponechat CBZ a titrace LTG do denní dávky 400–500 mg, při nežádoucích účincích snížit dávku CBZ.
2. Vysazování CBZ. V průběhu snižování při nežádoucích účincích snížit dávku LTG, při záchvatech zkusit LTG ještě zvýšit.

Konverze LTG → CBZ

1. Ponechat LTG a titrovat CBZ, ne příliš pomalu, protože během několika (v rozmezí jednoho až

- šesti) týdnů dojde k poklesu hladiny LTG. Při nežádoucích účincích snížit LTG.
2. Po dosažení účinné dávky CBZ vysadit LTG.

V některých případech může být výhodná kombinace dvou AED. Patrně nejúčinnější je kombinace VPA+LTG, ve které se uplatňuje příznivá interakce farmakodynamická (supra-aditivní účinek) a také příznivá interakce farmakokinetická, která je výhodná zejména z pohledu ekonomického (1, 5). Např. Kanner et al. přidali VPA do kombinace k LTG u 28 pacientů, kteří předtím nebyli kompenzováni při použití LTG nebo VPA v monoterapii, a šest pacientů dosáhlo na této kombinaci dlouhodobého vymizení záchvatů (4). Dříve uváděné údaje o zvýšeném riziku kožních reakcí při přidání LTG k VPA nebyly potvrzeny při použití doporučené pomalé titrace. Nevýhodou kombinace VPA+LTG je ale relativně častý výskyt nežádoucího účinku v podobě statického tremoru na horních končetinách, který nutí ke snížení VPA nebo LTG. Další nevýhodou je vysoký teratogenní potenciál této kombinace, který je výrazně vyšší než při monoterapii VPA a diskvalifikuje použití kombinace VPA+LTG u pacientek plánujících graviditu.

Gravidita, kojení a hormonální antikoncepce.

Jak již bylo výše zmíněno, je LTG vzhledem k svému nízkému teratogennímu potenciálu považován za lék 1. volby zejména pro pacientky plánující v budoucnosti graviditu. Zde ale není jeho použití vzhledem k možnosti významných interakcí také zcela jednoduché. V graviditě dochází často k postupnému snížení hladiny LTG, které dosahuje maxima kolem 32. týdne, může se upravovat již v období před porodem a následně po něm opět hladina rychle stoupá. Pokud kompenzujeme pokles hladiny zvýšením denní dávky v průběhu gravidity, může vzestup hladiny LTG po porodu vyvolat projevy toxicity a vzhledem k nezanedbatelnému přestupu LTG do mateřského mléka existuje i zvýšené riziko ovlivnění novorozence. Názory na nutnost kompenzace poklesu hladiny LTG v průběhu gravidity zvýšením jeho denní dávky se rozcházejí. Někteří lékaři doporučují upravit dávku LTG dle opakovaných kontrol plazmatické hladiny, někteří více sledují vývoj EEG a zohledňují jeho výsledek – tento postup však lze odůvodnit pouze u některých pacientek s idiopatickou generalizovanou

epilepsií. Rychlost snížení denní dávky LTG po porodu je rovněž kontroverzní, doporučuje se relativně rychlé snížení na původní dávku v průběhu několika dní po porodu, nebo pomalé snižování v průběhu několika týdnů. Ve všech uvedených případech je nutné individuální posouzení v závislosti na typu epilepsie, na stavu matky (frekvenci záchvatů nebo výskytu nežádoucích účinků) i na stavu novorozence.

Při nasazení hormonálních antikoncepcí (HAK) dochází často ke snížení hladiny LTG a to může vést ke snížení jeho účinnosti a výskytu záchvatů i u plně kompenzovaných pacientek (v praxi nikoli vzácná situace). Při vysazení HAK stejně jako při vysazení jakéhokoli jiného indukujícího léku pak může být zvýšení hladiny provázeno projevy toxicity. Ve výše uvedených případech lze dávku LTG upravit na základě opakovaného stanovení plazmatické hladiny LTG. Její vyšetřování nebylo zpočátku považováno za nezbytné, klinická zkušenost ale postupně tento názor změnila a dnes je stanovení hladiny LTG rutinní součástí péče při podezření na možnost lékových nebo hormonálních interakcí.

Závěr

Lamotrigin je v současné době právem řazen k lékům 1. volby u pacientů s epilepsií. Není zcela dokonalým antiepileptikem vzhledem k možnosti četných lékových interakcí, kterým podléhá a které kladou zvýšené nároky na znalost jeho farmakokinetiky. Při zvládnutí této problematiky a po překonání nástrah v období titrace je ale LTG vzhledem k svému profilu nežádoucích účinků za předpokladu dostatečné účinnosti optimálním lékem pro dlouhodobou léčbu pacientů s epilepsií.

MUDr. Petr Marusič, Ph.D.

Centrum pro epilepsie, Neurologická klinika UK 2. LF a FN Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
e-mail: petr.marusic@fnmotol.cz

Literatura

1. Brodie MJ, Yuen AW. Lamotrigine substitution study: evidence for synergism with sodium valproate? 105 Study Group. *Epilepsy Res* 1997; 26 (3): 423–432.
2. Foldvary N, Perry M, Lee J, Dinner D, Morris HH. The effects of lamotrigine on sleep in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42 (12): 1569–1573.
3. Gidal BE, Sheth R, Parnell J, Maloney K, Sale M. Evaluation of VPA dose and concentration effects on lamotrigine pharmacokinetics: implications for conversion to lamotrigine monotherapy. *Epilepsy Res*. 2003; 57 (2–3): 85–93.
4. Kanner AM, Frey M. Adding valproate to lamotrigine: a study of their pharmacokinetic interaction. *Neurology* 2000; 55 (4): 588–591.
5. May TW, Rambeck B, Jurgens U. Serum concentrations of lamotrigine in epileptic patients: the influence of dose and comedication. *Ther Drug Monit*. 1996; 18 (5): 523–531.
6. P-Codrea Tigarar S, Sidenius P, Dam M. Lamotrigine-induced rash-worth a rechallenge. *Acta Neurol Scand*. 2005; 111 (3): 191–194.
7. Sadler M. Lamotrigine associated with insomnia. *Epilepsia* 1999; 40 (3): 322–325.
8. Sale ME, Natarajan S, Biton V, Vuong A, Hammer AE, Messenheimer JA, Blum D. A dosing algorithm for converting from valproate monotherapy to lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005; 6 (1): 63–70.