

Mechanismy účinku antiepileptik a jejich význam v klinické praxi

prof. MUDr. Petr Marusič, Ph.D., MUDr. Jana Zárubová

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Epilepsie jsou heterogenní skupina nosologických jednotek – začínají v různém věku, z různých příčin a projevují se různými typy neprovokovaných nebo reflexních epileptických záchvatů v různé frekvenci, mají variabilní průběh a odlišně reagují i na farmakologickou léčbu. Při vzniku a šíření záchvatů se uplatňují

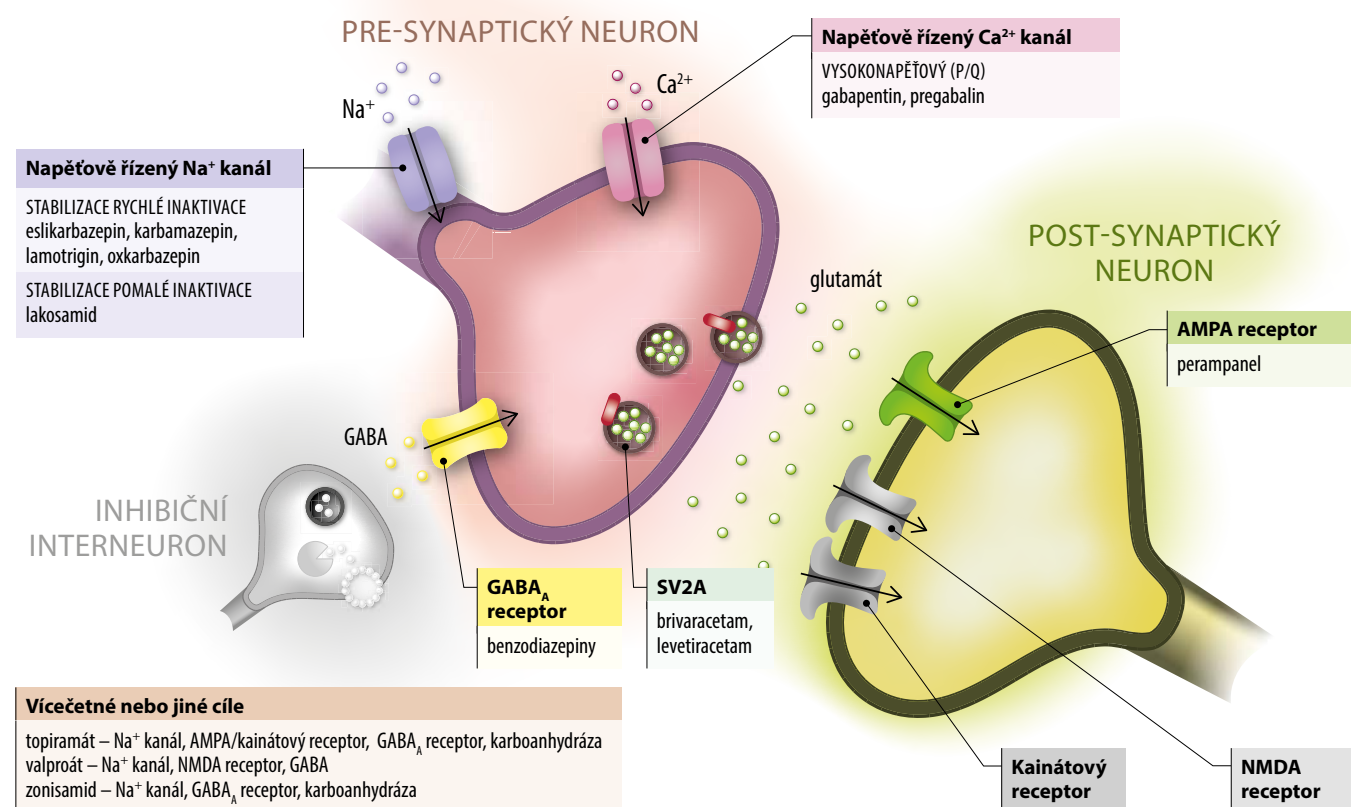
různé patofyziologické mechanismy – od změn na úrovni receptorů nebo iontových kanálů přes synaptickou reorganizaci po změny na úrovni neuronálních populací (sítí) nebo modulačních systémů v mozku. Výsledkem těchto změn je obecně hyperexcitabilita a/nebo hypersynchronie. Podíl patofyziologických změn je u různých

typů epilepsií a epileptických syndromů odlišně zastoupen a může se u pacientů se stejným typem epilepsie navíc individuálně lišit (Marusič et Vojtěch, 2017).

Lze rozlišit tři hlavní skupiny mechanismů účinku antiepileptik: 1. snížení presynaptické excitability a uvolňování neurotransmiterů,

Obr. 1. Schéma mechanismu účinku nejčastěji používaných antiepileptik

Schéma mechanismu účinku nejčastěji používaných antiepileptik



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Petr Marusič, Ph.D., petr.marusic@fnmotol.cz

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha

Cit. zkr: Neurol. praxi 2019; 20(2): 150–152

Obr. 2. Kombinace antiepileptik z hlediska mechanismu účinku a možné interakce

Kombinace antiepileptik z hlediska mechanismu účinku a možné interakce

- z hlediska mechanismu účinku vhodná kombinace
 - z hlediska mechanismu účinku méně vhodná kombinace
 - nevhodná kombinace vzhledem k riziku nefrolitiázy
 - významné nebo možné významné interakce – prostudujte si SPC obou přípravků
- * registrován a používán na Slovensku

		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 ²⁺ 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	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

2. posílení GABA-ergní transmise – prodloužené nebo častější otevření chloridového ionoforu v GABA_A receptoru, inhibice degradace nebo transportu GABA ze synapse, 3. snížení post-synaptické excitability – ovlivnění AMPA nebo NMDA-receptoru. Skupinu první lze dále rozdělit na tři podskupiny podle přesnějšího mechanismu účinku – ovlivnění Na⁺-kanálu, Ca²⁺-kanálu (P/Q typ) nebo synaptického vezikulárního proteinu 2A (SV2A). Některá antiepileptika mají cíle vícečetné (kombinované) nebo jiné než výše uvedené (obrázek 1).

U většiny pacientů s epilepsií není přesná etiopatogeneze na úrovni receptorů či iontových kanálů známa, a využití znalostí o mechanismech účinku jednotlivých antiepileptik je proto při volbě prvního léku do značné míry omezené.

Antiepileptika s různým mechanismem účinku mají často prokázanou účinnost u stejného typu záchvatů, naopak látky s obdobným mechanismem nemusí být u individuálního pacienta klinicky stejně účinné. V praxi proto zohledňujeme při výběru antiepileptika kromě předpokládané účinnosti na daný typ záchvatů i profil pacienta, případné další nemoci a komorbidit, nebo ostatní léčbu (Hovorka, 2010; Kolektiv autorů, Epistop 2017).

Znalost mechanismů účinku se významně uplatňuje při volbě dalšího antiepileptika, nebo zejména při polyterapii, kdy se doporučuje kombinovat léky odlišně působící (Brodie et Sills, 2011). Např. u pacienta, který je již léčen blokátory sodíkového kanálu, není většinou žádoucí přidání dalšího blokátoru sodíkových kanálů, ale antiepi-

leptika s jiným mechanismem účinku (Sake et al., 2010). Odlišný mechanismus účinku podmiňuje také do značné míry odlišný výskyt nežádoucích účinků a toleranci antiepileptik. Výše uvedeným postupem lze dosáhnout kompenzace u části pacientů dosud na léčbu refrakterních. (Luciano et Shorvon, 2007; Mäkinen et al., 2017).

Na obrázku 2 jsou uvedena antiepileptika doporučená pro léčbu fokálních záchvatů dle stávajících doporučení EpiStop z roku 2017 a jejich vhodné nebo méně vhodné kombinace. Vyznačeny jsou také významné nebo potenciálně významné kombinace těchto léků. Detailní popis interakcí přesahuje rámec tohoto příspěvku – doporučujeme vždy zkontrolovat u obou kombinovaných přípravků možné interakce v obou směrech v jejich SPC (Souhrn údajů o přípravku).

LITERATURA

1. Bialer M, White HS. Key factors in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Nat Rev Drug Discov.* 2010; 9: 68–82.
2. Brodie MJ, Sills GJ. Combining antiepileptic drugs – rational polytherapy? *Seizure* 2011; 20(5): 369–375.
3. Hovorka J. Farmakologická léčba epilepsie. *Cesk Slov Neurol N* 2010; 73/ 106(4): 351–373.
4. Kolektiv autorů. Soubor minimálních diagnostických a te-

- rapeutických standardů u pacientů s epilepsií. *EpiStop* 2017.
5. Luciano AL, Shorvon SD. Results of treatment changes in patients with apparently drugresistant chronic epilepsy. *Ann Neurol.* 2007; 62(4): 375–381.
6. Mäkinen J, Rainesalo S, Raitanen J, Peltola J. The effect of newer antiepileptic drugs in combination therapy. *Epilepsy Res.* 2017; 132: 15–20.
7. Marušič P, Vojtěch Z. Epilepsie. In: Štětkářová I. a kol. *Moderní*

- farmakologie v neurologii. 2. vydání. Maxdorf s.r.o., 2017: 42–78.
8. Sake JK, Hebert D, Isojärvi J, Doty P, De Backer M, Davies K, Eggert-Formella A, Zackheim J. A pooled analysis of lacosamide clinical trial data grouped by mechanisms of action of concomitant antiepileptic drugs. *CNS Drugs.* 2010; 24: 1055–1068.
9. Rogawski MA. Revisiting AMPA receptors as an antiepileptic drug target. *Epilepsy Curr.* 2011; 11: 56–63.