

Stanisław J. Czuczwar

Katedra i Zakład Patofizjologii Akademii Medycznej w Lublinie

Pracownia Izotopowa

Instytut Medycyny Wsi w Lublinie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. S. J. Czuczwar

**DOŚWIADCZALNE PODSTAWY STOSOWANIA POLITERAPII
W LECZENIU PADACZKI****STRESZCZENIE**

Monoterapia jest postępowaniem z wyboru w terapii nowo zdiagnozowanych przypadków padaczki. Jeśli to postępowanie terapeutyczne nie jest efektywne, należy rozważyć stosowanie kombinacji leków przeciwpadaczkowych. Kombinacje leków, które w warunkach doświadczalnych powodują efekt hiperaddycyjny (synergistyczny), powinny być w polu zainteresowania epileptologów. Dość często hiperaddycyjny efekt przeciwdrgawkowy jest powiązany ze znacznym wzrostem działań niepożądanych, co powoduje, iż indeks terapeutyczny kombinacji leków może nie ulec zmianie lub nawet obniżyć się w porównaniu do monoterapii.

W doświadczalnych modelach padaczki stwierdzono efekt hiperaddycyjny dla kombinacji walproinian + fenytoina/etosuksymid, topiramatu + karbamazepina/fenobarbital i felbamat + główne podstawowe leki przeciwpadaczkowe. Z drugiej strony przeciwdrgawkowe działanie leków podstawowych nie było potęgowane przez felbamat. Wskazuje to na istotne znaczenie proporcji, w jakich pozostają do siebie leki stosowane w kombinacjach.

Słowa kluczowe: leki przeciwpadaczkowe, politerapia, interakcje lekowe, izoblografia.

SUMMARY

Monotherapy is a procedure of choice in the treatment of newly diagnosed cases of epilepsy. If this is not effective then polytherapy needs to be considered. Combinations of antiepileptic drugs, exerting supra-additive (synergistic) effects in experimental models of epilepsy, are mostly clinically relevant. A possibility exists that a supra-additive anticonvulsant action is associated with increased adverse effects, which may result in a decrease in therapeutic index. Basing on experimental data, supra-additive effects were evident for combinations of valproate + phenytoin/ethosuximide, topiramate + carbamazepine/phenobarbital and felbamate + major conventional antiepileptics. On the other hand, the protective activity of conventional antiepileptic drugs was not affected by felbamate. This may be indicative of the importance of drug ratios used for the combined treatment.

Key words: antiepileptic drugs, polytherapy, drug interactions, izoblography.

WSTĘP

U około 60–70% pacjentów chorych na padaczkę dobre efekty terapeutyczne uzyskuje się za pomocą monoterapii [1, 2, 3]. U pozostałych pacjentów należy

liczyć się z koniecznością politerapii. Wydaje się, iż wyniki uzyskane w doświadczalnych modelach padaczki mogą dostarczyć cennych informacji odnośnie do kombinacji leków przeciwpadaczkowych z silnym przeciwdrgawkowym efektem hiperaddycyjnym przy minimalnych działaniach niepożądanych [2].

INTERAKCJE POMIĘDZY PODSTAWOWYMI LEKAMI PRZECIWPADACZKOWYMI

Bourgeois [4, 5, 6], Bourgeois i Wad [7] oraz Chez i wsp. [8] dokonali oceny wielu kombinacji w dwóch podstawowych testach padaczki doświadczalnej – teście maksymalnego elektrowstrząsu i teście drgawek pentetrazolowych, które odpowiednio są modelami uogólnionych napadów toniczno-klonicznych i mioklonicznych (do pewnego stopnia także absencyjnych) [9]. Bourgeois [4] wykazał przy użyciu analizy izobolograficznej, że kombinacja fenytoiny z fenobarbitalem charakteryzowała się addycyjnym (prostym sumowaniem działania) efektem przeciwdrgawkowym przy widocznym antagonizmie w odniesieniu do działań niepożądanych. Z drugiej strony wykazano synergizm dla tej kombinacji leków (potęgowanie efektów przeciwdrgawkowych leków przeciwpadaczkowych w ten sposób, że efekt końcowy przekracza sumę ich efektów cząstkowych) u myszy i królików w teście maksymalnego elektrowstrząsu, jednak nie zbadano efektów niepożądanych [10]. W przypadku łącznego stosowania karbamazepiny i fenobarbitalu stwierdzono efekt addycyjny w teście maksymalnego elektrowstrząsu u myszy, tak dla działania przeciwdrgawkowego jak i efektów niepożądanych [7]. Addycja także towarzyszyła kombinacjom walproinianu z fenobarbitalem lub karbamazepiną w powyższym teście. Neurotoksyczność była odpowiednio addycyjna i subaddycyjna, co świadczy o dobrym współczynniku terapeutycznym tej drugiej kombinacji leków [5]. Z kolei kombinacja walproinianu z fenytoiną wykazywała efekt synergistyczny w odniesieniu do działania przeciwdrgawkowego w teście maksymalnego elektrowstrząsu u myszy, a efekty neurotoksyczne były addycyjne, co także prowadzi do bardzo dobrego współczynnika terapeutycznego [8]. W teście drgawek pentetrazolowych interakcją addycyjną charakteryzowała się kombinacja walproinianu z etosuksymidem. Co ciekawe, obserwowano równoczesny antagonizm w odniesieniu do objawów niepożądanych, a więc kombinacja ta także charakteryzowała się bardzo dobrym współczynnikiem terapeutycznym [6].

INTERAKCJE POMIĘDZY NOWYMI I PODSTAWOWYMI LEKAMI PRZECIWPADACZKOWYMI

W roku 1994 Shank i wsp. [11] badali efekty łącznego stosowania topiramatu z podstawowymi lekami przeciwpadaczkowymi w drgawkach wywołanych mak-

symalnym elektrowstrząsem u myszy. Synergizm stwierdzono dla kombinacji topiramatu z karbamazepiną i fenobarbitem, podczas gdy łączne zastosowanie topiramatu z fenytoiną miało działanie addycyjne. Wyraźny synergizm zachodził podczas łącznego stosowania gabapentyny z karbamazepiną, fenobarbitem, fenytoiną i walproinianem w powyższym teście, gdy proste sumowanie się efektów wykazano dla działań niepożądanych. Jedynie w przypadku kombinacji z fenobarbitem prawdopodobny jest mechanizm farmakokinetyczny, ponieważ obserwowano podwyższone stężenie gabapentyny w surowicy krwi [12]. Wyniki przedstawione powyżej zostały otrzymane drogą analizy izobolograficznej.

Gordon i wsp. [13] zastosowali inny schemat eksperymentalny, polegający na badaniu wpływu jednego leku przeciwpadaczkowego w dawkach podprogowych na efektywność leku drugiego. Metoda ta nie pozwala na jednoznaczne stwierdzenie, czy obserwowany efekt ma charakter addycyjny czy synergistyczny. Można więc jedynie mówić o prawdopodobnym synergizmie. Na podstawie wyników uzyskanych w teście maksymalnego elektrowstrząsu u myszy Gordon i wsp. [13] stwierdzili, że podstawowe leki przeciwpadaczkowe nasilały ochronne działanie felbamatu, a jego współczynnik terapeutyczny był większy w kombinacjach niż w monoterapii. W żadnym przypadku nie stwierdzono wpływu leków przeciwpadaczkowych na stężenie felbamatu we krwi, więc można wykluczyć czynnik farmakokinetyczny. Z drugiej strony Borowicz i wsp. [14], badając wpływ felbamatu w dawkach podprogowych na działanie przeciwdrgawkowe fenytoiny, fenobarbitalu, karbamazepiny i walproinianu w powyższym teście, nie wykazali zmiany ich efektów ochronnych. Wskazuje to wyraźnie na istotne znaczenie proporcji dawek stosowanych leków przeciwpadaczkowych dla ostatecznego wyniku interakcji. Świąder i wsp. [15] badali wpływ topiramatu w podprogowych dawkach (2,5 oraz 5 mg/kg) na działanie podstawowych leków przeciwpadaczkowych w teście maksymalnego elektrowstrząsu u myszy. Okazało się, iż dawki efektywne fenytoiny, fenobarbitalu, karbamazepiny i walproinianu zostały odpowiednio obniżone o 28, 31, 41% przez topiramat w dawce 5 mg/kg. Topiramat (5 mg/kg) nie wpłynął na stężenie fenytoiny, fenobarbitalu i walproinianu w surowicy krwi, ale zwiększył stężenie karbamazepiny o 47%, co wskazuje na interakcję farmakokinetyczną w tym konkretnym przypadku.

Kombinacja topiramatu z walproinianem, zapewniająca ochronę 50% myszy przed drgawkami wywoływanymi maksymalnym elektrowstrząsem, nie powodowała efektów neurotoksycznych. Jednakże sam walproinian w ekwiwalentnej dawce (tzw. ED₅₀, czyli dawce efektywnej, zapewniającej ochronę 50% zwierząt przed aktywnością drgawkową) istotnie zaburzał koordynację ruchową i pamięć długoterminową [15].

W teście pentetrazolowym u myszy, dobre rezultaty obserwowano dla kombinacji topiramatu z klobazamem lub fenobarbitem. Znacznie słabsza interakcja występowała w przypadku łącznego stosowania topiramatu z walproinianem, prymidonem i etosuksymidem [16].

Interakcje gabapentyny z podstawowymi lekami przeciwpadaczkowymi zostały także zbadane w modelu padaczki odruchowej – drgawkach audiogennych u myszy

[17]. W podprogowej dawce 2,5 mg/kg gabapentyna zmniejszyła wartości: ED₅₀ fenytoiny, fenobarbitalu, diazepamu, karbamazepiny i walproinianu. Indeksy terapeutyczne gabapentyny w kombinacjach były lepsze od gabapentyny zastosowanej pojedynczo. Ponadto wykluczono ewentualne interakcje farmakokinetyczne.

W tabeli 1 podsumowano interakcje pomiędzy podstawowymi i nowymi lekami przeciwpadaczkowymi.

Tabela 1. Interakcje między podstawowymi i nowymi lekami przeciwpadaczkowymi w teście maksymalnego elektrowstrząsu u myszy

Podstawowe leki	Nowe leki		
	Felbamat	Gabapentyna	Topiramát
Karbamazepina	-*	++	++
Fenytoina	-*	++	+
Fenobarbital	-*	++	++
Walproinian	-*	++	+*

Nowe leki przeciwpadaczkowe podawano w dawkach podprogowych (*) lub stosowano analizę izoblograficzną, polegającą na stosowaniu aktywnych dawek obu leków. (-) brak interakcji; (+) pozytywna interakcja; (++) bardzo silna interakcja. Dane zaczerpnięto z publikacji Borowicz i wsp. [14, 12]; Shank i wsp. [11]; Świąder i wsp. [15]. Działania niepożądane powyższych kombinacji przedstawiono w tekście.

INTERAKCJE POMIĘDZY NOWYMI LEKAMI PRZECIWPADACZKOWYMI

Danych doświadczalnych na ten temat jest niewiele. Według De Sarro i wsp. [17] pozytywną interakcję obserwowano w kombinacjach gabapentyny z felbamatem i lamotryginą. Jednak lepsze wyniki zanotowano w odniesieniu do kombinacji gabapentyny z podstawowymi lekami przeciwpadaczkowymi [17].

Topiramát w kombinacji z felbamatem lub z tiagabiną zapewniał bardzo dobrą ochronę w drgawkach pentetrazolowych, jednakże jego łączne zastosowanie z gabapentyną, lamotryginą, remacemidem lub wigabatryną było pozbawione działania ochronnego [16].

W teście maksymalnego elektrowstrząsu u myszy zastosowano metodę izoblograficzną, która wykazała wyraźny synergizm w działaniu przeciwdrgawkowym między lamotryginą i topiramatem. Warto podkreślić, iż dla tej kombinacji stwierdzono ewidentny antagonizm w przypadku objawów niepożądanych. Kombinacje tiagabiny z lamotryginą lub topiramatem miały charakter addycyjny [18].

UWAGI KOŃCOWE

Chociaż niektóre kombinacje leków przeciwpadaczkowych wykazują korzystne działanie w doświadczalnych modelach padaczki, to ich przenoszenie do warun-

ków klinicznych musi być bardzo ostrożne. Wydaje się, iż wyniki doświadczalne powinny być wskazówką do klinicznej weryfikacji tych kombinacji leków przeciwpadaczkowych, które wykazują ewidentne działanie synergistyczne.

Piśmiennictwo

- [1] Sander J. W. A. S., Some aspects of prognosis in the epilepsies: a review. *Epilepsia* 1993; 34: 1007–1016.
- [2] Deckers C. L., Czuczwar S. J., Hekster Y. A. i wsp., Selection of antiepileptic drug polytherapy based on mechanisms of action: the evidence reviewed. *Epilepsia* 2000; 41: 1364–1374.
- [3] Czuczwar S. J., Patsalos P. N., The new generation of GABA enhancers. Potential in the treatment of epilepsy. *CNS Drugs* 2001; 15: 339–350.
- [4] Bourgeois B. F. D., Antiepileptic drug combinations and experimental background: The case of phenobarbital and phenytoin. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1986; 333: 406–411.
- [5] Bourgeois B. F. D., Anticonvulsant potency and neurotoxicity of valproate alone and in combination with carbamazepine or phenobarbital. *Clin. Neuropharmacol.* 1988; 11: 348–359.
- [6] Bourgeois B. F. D., Combination of valproate and ethosuximide: Antiepileptic and neurotoxic interaction. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1988; 247: 1128–1132.
- [7] Bourgeois B. F. D., Wad N., Individual and combined antiepileptic and neurotoxic activity of carbamazepine and carbammazepine-10,11-epoxide in mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1984; 231: 411–415.
- [8] Chez M. G., Bourgeois B. F. D., Pippenger, E. i wsp., Pharmacodynamic interactions between phenytoin and valproate: Individual and combined antiepileptic and neurotoxic actions in mice. *Clin. Neuropharmacol.* 1994; 17: 32–37.
- [9] Löscher W., Schmidt D., Which animal models should be used in the search for new antiepileptic drugs? A proposal based on experimental and clinical considerations. *Epilepsy Res.* 1988; 2: 145–181.
- [10] Masuda Y., Utsui Y., Shiraishi Y. i wsp., Evidence for a synergistic interaction between phenytoin and phenobarbital in experimental animals. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1981; 217: 805–811.
- [11] Shank P. R., Gardocki J. F., Vaught J. L. i wsp., Topiramate: preclinical evaluation of a structurally novel anticonvulsant. *Epilepsia* 1994; 35: 450–460.
- [12] Borowicz K. K., Świąder M., Łuszczki J. i wsp., Effect of gabapentin on the anticonvulsant activity of antiepileptic drugs against maximal electroshock in mice – an isobolographic analysis. *Epilepsia* 2002; 43, in press.
- [13] Gordon R., Gels M., Wichmann J. i wsp., Interaction of felbamate with several other antiepileptic drugs against seizures induced by maximal electroshock in mice. *Epilepsia* 1993; 34: 367–371.
- [14] Borowicz K. K., Stasiuk G., Teter J. i wsp., Low propensity of conventional antiepileptic drugs for interaction with felbamate against maximal electroshock-induced seizures in mice. *J. Neural Transm.* 2000; 107: 733–743.
- [15] Świąder M., Kotowski J., Gašior M. i wsp., Interaction of topiramate with conventional antiepileptic drugs in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 2000; 399: 35–41.
- [16] Sills G. J., Butler E., Forrest C. i wsp., Combination studies with the novel anticonvulsant topiramate in the pentylenetetrazol seizure model. *Epilepsia* 1999; 40 (supl. 2): 128.
- [17] De Sarro G. B., Spagnolo C., Gareri P. i wsp., Gabapentin potentiates the antiseizure activity of certain anticonvulsants in DBA/2 mice. *Eur. J. Pharmacol.* 1998; 349: 179–185.
- [18] Łuszczki J., Świąder M., Czuczwar S. J., Interactions of tiagabine and lamotrigine with new antiepileptic drugs in the maximal electroshock test in mice – isobolographic analysis. *Epileptologia* 2002; 10 (supl. 1): 78–79.