

**Stanisław J. Czuczwar**

Katedra i Zakład Patofizjologii Akademii Medycznej w Lublinie  
Zakład Fizjopatologii Instytutu Medycyny Wsi w Lublinie  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. S. J. Czuczwar

**PRZEDKLINICZNE WSKAZÓWKI DO STOSOWANIA TERAPII DODANEJ  
W LEKOOPORNYCH NAPADACH PADACZKOWYCH****STRESZCZENIE**

Na bazie danych eksperymentalnych wyodrębniono kombinacje leków przeciwpadaczkowych, charakteryzujących się interakcjami synergistycznymi lub antagonistycznymi. Synergizm w modelu uogólnionych napadów toniczno-klonicznych (i do pewnego stopnia częściowych) obserwowano dla kombinacji lamotrygina+topiramatu (lub walproinian), lewetiracetam + karbamazepina (lub okskarbazepina i topiramatu), tiagabina + gabapentyna oraz felbamat + topiramatu. Z drugiej strony antagonizmem charakteryzowały się kombinacje lamotrygina + karbamazepina (lub okskarbazepina). W modelu napadów mioklonicznych synergizm stwierdzono dla łącznego stosowania felbamaty i fenobarbitalu a antagonizm dla felbamaty i walproinianu.

W warunkach klinicznych w terapii dodanej powinny być testowane jedynie kombinacje leków przeciwpadaczkowych, które w badaniach eksperymentalnych charakteryzowały się synergizmem.

**Słowa kluczowe:** leki przeciwpadaczkowe, terapia dodana, synergizm, antagonizm.

**SUMMARY**

A number of antiepileptic drug combinations (synergistic or antagonistic) has been selected from experimental studies. Synergy in a model of generalized tonic-clonic convulsions (and to a certain degree of partial seizures) has been found for lamotrigine + topiramate (or valproate), levetiracetam + carbamazepine (or oxcarbazepine and topiramate), tiagabine + gabapentin, and felbamate + topiramate. On the other hand, an antagonism has been observed for lamotrigine + carbamazepine (or oxcarbazepine). In a model of myoclonic seizures, a synergy has occurred between felbamate and phenobarbital and an antagonism – between felbamate and valproate.

Only favorable antiepileptic drug combinations should be tested in add-on trials.

**Key words:** antiepileptic drugs, add-on therapy, synergy, antagonism.

**WSTĘP**

W przypadku padaczkowych napadów lekoopornych można rozważyć stosowanie politerapii, w której pierwszym krokiem jest podawanie kombinacji dwóch leków przeciwpadaczkowych (LPP). Dodanie trzeciego leku może jeszcze zwiększyć efektywność politerapii, chociaż już w niewielkim stopniu. Dlatego też wydaje się, że stosowanie większej liczby LPP mija się z celem [1].

Wybór kombinacji leków przeciwpadaczkowych można oprzeć na sprawdzonych już klinicznie wynikach badań [1, 2], jednak w ostatniej dekadzie przybyło dość dużo nowych LPP, co do kombinacji których brak jest szeroko zakrojonych testów klinicznych. Ze względów etycznych testowanie nowych kombinacji LPP bezpośrednio w warunkach klinicznych nie może być polecane, dlatego też powinno się wybierać do badań klinicznych tylko te z nich, które wykazują się bardzo dobrym profilem farmakologicznym w badaniach przedklinicznych.

W niniejszej publikacji dokonuję przeglądu danych eksperymentalnych, które uzyskano w okresie ostatnich 3 lat i które dotyczą kombinacji nowych LPP z lekami podstawowymi oraz kombinacji jedynie pomiędzy nowymi LPP. Wszystkie interakcje zostały ocenione za pomocą tzw. analizy izobolograficznej, która umożliwia wyraźne odgraniczenie interakcji o charakterze czystej addycji (gdy suma przeciwdrgawkowych efektów cząstkowych pojedynczych LPP jest równa dokładnie działaniu mieszaniny LPP) od interakcji hiperaddycyjnych, czyli synergistycznych. W przypadku tego typu interakcji działanie przeciwdrgawkowe kombinacji LPP jest istotnie silniejsze od sumy ich efektów cząstkowych. Ponadto analiza izobolograficzna [szczegóły metodyczne w 3] pozwala na wyodrębnienie interakcji o charakterze antagonizmu, w przypadku których działanie przeciwdrgawkowe kombinacji LPP jest istotnie mniejsze od sumy efektów cząstkowych. Jest sprawą oczywistą, że dokładnej ocenie klinicznej powinny podlegać kombinacje LPP o charakterze hiperaddycyjnym, które dodatkowo charakteryzują się jak najmniejszymi działaniami niepożądanymi oraz nie wynikają z interakcji farmakokinetycznych, czyli ze zmian stężeń stosowanych LPP w surowicy krwi i/lub mózgu. Wszystkie przedstawione poniżej kombinacje LPP zostały zweryfikowane pod kątem występowania interakcji farmakokinetycznych i działań niepożądanych. Działania te określano w teście biernego unikania (oceniającego pamięć długoterminową) oraz teście „komina”, pozwalającego na ocenę koordynacji ruchowej. W przypadku braku odniesienia poniżej do interakcji farmakokinetycznych i działań niepożądanych jest oczywistym, że takich interakcji i działań nie obserwowano.

#### **WYNIKI OTRZYMANE W TEŚCIE MAKSYMALNEGO ELEKTROWSTRZĄSU U MYSZY**

Przegląd wyników rozpoczynam od testu maksymalnego elektrowstrząsu u myszy, który jest modelem uogólnionych napadów toniczno-klonicznych oraz do pewnego stopnia napadów częściowych (także z wtórnym uogólnieniem) u ludzi [4].

Okskarbazepina wchodziła głównie w interakcje o charakterze addycji z podstawowymi LPP – fenobarbitalem, karbamazepiną i walproinianem. W przypadku fenytoiny obserwowano ewidentny antagonizm przy efekcie addycyjnym w odniesieniu do działań niepożądanych [5]. Z drugiej strony kombinacja dwóch nowych LPP, okskarbazepiny i gabapentyny, wywierała hiperaddycyjny efekt przeciwdrgawkowy bez istotnych działań niepożądanych [6]. Kolejny nowy LPP, tiagabina, podobnie do

okskarbazepiny w kombinacjach z podstawowymi LPP (fenobarbitalem, karbamazepiną i fenytoiną) wywoływał generalnie efekt addycyjny, a łączne zastosowanie tiagabiny z walproinianem powodowało działanie hiperaddycyjne. Jednak interakcja ta miała podłoże farmakokinetyczne, gdyż obserwowano wzrost stężenia walproinianu w surowicy krwi i w mózgu [7]. Wyraźny synergizm w przypadku tiagabiny zachodził natomiast w jej kombinacji z gabapentyną bez udziału już mechanizmu farmakokinetycznego [8]. W odniesieniu do lamotryginy, na szczególną uwagę zasługują jej kombinacje z walproinianem i topiramatem, które wykazywały bardzo silny synergizm w teście maksymalnego elektrowstrząsu i jednocześnie antagonizm w teście komina [3]. Świadczy to wyraźnie o niezwykle korzystnym profilu takich interakcji. Z jednej strony obserwowany synergizm w teście drgawkowym, a z drugiej – antagonizm w teście neurotoksyczności wyraźnie wskazuje, że przy wzajemnym potęgowaniu efektu przeciwdrgawkowego dochodzi do wzajemnego osłabienia działań niepożądanych obu leków. W przeciwieństwie do tych niezwykle skutecznych kombinacji LPP, łączne zastosowanie lamotryginy z karbamazepiną prowadziło do wystąpienia ewidentnego antagonizmu w teście drgawkowym przy istniejącej addycji w teście neurotoksyczności. Świadczy to o prostym sumowaniu się działań niepożądanych tych obu LPP przy jednoczesnym znacznie mniejszym efekcie przeciwdrgawkowym, który wynikałby z prostego sumowania ich ochronnych efektów cząstkowych. Wynika więc z tego, że ta kombinacja LPP nie powinna być polecana u pacjentów z napadami lekoopornymi, choć istnieje szereg doniesień klinicznych o pozytywnych efektach łącznego stosowania lamotryginy z karbamazepiną. Postaram się krótko wyjaśnić tę pozorną sprzeczność, która może poddawać w wątpliwość wyniki badań doświadczalnych. Istotą obserwacji klinicznych jest zmniejszenie częstości napadów w czasie terapii dodanej w porównaniu do okresu monoterapii. Jest rzeczą oczywistą, że w warunkach doświadczalnych można stosować ściśle określone dawki odpowiadające cząstkowym efektom przeciwdrgawkowym, np. dawkę, w której dany LPP chroni 30% zwierząt przed aktywnością drgawkową. Jeżeli teraz dodaje się inny LPP efektywny u 50% zwierząt, to addycja powinna dać efekt w granicach 80% ochronionych zwierząt. Synergizm byłby w przypadku 100% ochrony, a antagonizm począwszy od 65% do wartości jeszcze niższych. Warto jest więc zauważyć, że gdy bierze się pod uwagę tylko jeden z LPP, to nawet w odniesieniu do interakcji antagonistycznej wartość 65% jest wyższa od 30% i od 50%. Znacznie lepsze efekty kliniczne powinno się uzyskać przy stosowaniu kombinacji LPP, charakteryzujących się synergizmem przeciwdrgawkowym i antagonizmem w przypadku neurotoksyczności w badaniach przedklinicznych. Jedną z ostatnich publikacji została poświęcona ocenie interakcji pomiędzy nowymi LPP w teście maksymalnego elektrowstrząsu u myszy, jako że coraz częściej w piśmiennictwie pojawiają się doniesienia kazuistyczne na temat takich kombinacji. Wyniki tejże publikacji [9] wskazują, iż kombinacje topiramat + felbamat oraz topiramat + okskarbazepina wykazywały synergizm przeciwdrgawkowy oraz antagonizm w odniesieniu do neurotoksyczności. Są to więc ze wszech miar kombinacje LPP godne polecenia w warunkach klinicznych, przy znajomości oczywiście wszystkich

ograniczeń co do felbamatu (możliwość poważnych zaburzeń w funkcjonowaniu szpiku). Z drugiej strony, nie powinno się stosować kombinacji okskarbazepina + lamotrygina (antagonizm w teście drgawkowym i synergizm w teście neurotoksyczności) oraz okskarbazepina + felbamat (addycja w teście drgawkowym oraz synergizm w teście neurotoksyczności; [9]). Spośród kombinacji lewetiracetamu na specjalną uwagę powinny zasługiwać łączne stosowanie lewetiracetam + karbamazepina, lewetiracetam + okskarbazepina oraz lewetiracetam + topiramatu. Z pozostałymi LPP obserwowano interakcje o charakterze addycyjnym [10].

#### WYNIKI OTRZYMANE W TEŚCIE DRGAWEK PENTETRAZOLOWYCH U MYSZY

W teście drgawek wywoływanych pentetrazolem (kardiazolem) u myszy także zbadano szereg interakcji pomiędzy LPP ocenianych metodą izobolograficzną. Drgawki te są modelem napadów mioklonicznych u ludzi [4]. Do chwili obecnej dostępne są wyniki dotyczące kombinacji felbamatu z podstawowymi LPP [11] oraz wigabatryny z podstawowymi LPP [12]. Najlepszym profilem farmakologicznym w odniesieniu do felbamatu charakteryzowała się jego kombinacja z fenobarbitem (w proporcji dawek 1:3) przy jednoczesnej addycji efektów neurotoksycznych. Z kolei dla kombinacji felbamatu z walproinianem (w proporcji 3:1) obserwowano antagonizm w teście drgawkowym i addycję w teście komina. Stosując kombinację wigabatryny z fenobarbitem, uzyskiwano synergizm przeciwdrgawkowy przy jednoczesnej interakcji farmakokinetycznej, prowadzącej do istotnego wzrostu stężenia fenobarbitalu w mózgu. Pozostałe kombinacje z walproinianem i klonazepamem miały charakter addycyjny [12].

#### UWAGI KOŃCOWE

Wstępne wyniki badań z użyciem metody izobolografii zostały przedstawione w poprzedniej publikacji tego typu [13]. Dla przypomnienia warto zaznaczyć, iż synergizm w teście maksymalnego elektrowstrząsu zachodził pomiędzy topiramatem a fenobarbitem i karbamazepiną oraz gabapentyną i podstawowymi LPP [13].

Przedstawione obecnie i poprzednio wyniki wydają się być dobrą wskazówką do stosowania określonych kombinacji LPP w terapii napadów lekoopornych, w których skuteczność monoterapii jest niezadowalająca. Trzeba pamiętać, iż patogenezę napadów drgawkowych u gryzoni i ludzi jest identyczna [14], dlatego też można oczekiwać dużej zgodności danych przedklinicznych i wyników testów klinicznych.

Wybrane kombinacje LPP w teście maksymalnego elektrowstrząsu przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Zestawienie interakcji pomiędzy wybranymi LPP w teście maksymalnego elektrowstrząsu u myszy

Nowy LPP	Lek dodany				
	Gabapentyna	Karbama- zepina	Okskarba- zepina	Topiramata	Walproinian
Felbamat	0	0	0	↑↑	0
Lamotrygina	0	↓	↓	↑↑	↑↑
Lewetiracetam	0	↑	↑	↑	0
Okskarbazepina	↑	0	–	↑↑	0
Tiagabina	↑	0	0	0	0

Dane w tabeli pochodzą z wybranych publikacji wykazanych w piśmiennictwie. 0 – brak synergizmu; ↓ – antagonizm w teście drgawkowym; ↑ – synergizm w teście drgawkowym z addycją w teście neurotoksyczności; ↑↑ – synergizm w teście drgawkowym z antagonizmem w teście neurotoksyczności (najlepszy profil interakcji).

## PIŚMIENNICTWO

- [1] 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.
- [2] Stephen L. J., Brodie M.: Seizure freedom with more than one antiepileptic drug. *Seizure* 2002; 11: 349-351.
- [3] Łuszczki J. J., Czuczwar M., Kiś J., Krysa J., Pasztelan J., Świąder M., Czuczwar S. J.: Interactions of lamotrigine with topiramate and first-generation antiepileptic drugs in the maximal electroshock test in mice: an isobolographic analysis. *Epilepsia* 2003; 44: 1003-1013.
- [4] 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.
- [5] Łuszczki J. J., Borowicz K. K., Świąder M., Czuczwar S. J.: Interactions between oxcarbazepine and conventional antiepileptic drugs in the maximal electroshock test in mice: an isobolographic analysis. *Epilepsia* 2003; 44: 489-499.
- [6] Łuszczki J. J., Andres M. M., Czuczwar S. J.: Synergistic interaction of gabapentin and oxcarbazepine in the mouse maximal electroshock seizure model – an isobolographic analysis. *Eur. J. Pharmacol.* 2005; 515: 54-61.
- [7] Łuszczki J., Świąder M., Czuczwar M., Kiś J., Czuczwar S. J.: Interactions of tiagabine with some antiepileptics in the maximal electroshock test in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2003; 75: 319-327.
- [8] Łuszczki J. J., Świąder M., Parada-Turska J., Czuczwar S. J.: Tiagabine synergistically interacts with gabapentin in the electroconvulsive threshold test in mice. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 1817-1830.
- [9] Łuszczki J. J., Czuczwar S. J.: Preclinical profile of combinations of some second-generation antiepileptic drugs: an isobolographic analysis. *Epilepsia* 2004; 45: 895-907.

- [10] Łuszczki J. J., Andres M. A., Czuczwar P., Cioczek-Czuczwar A., Ratnaraj N., Patsalos P. N., Czuczwar S. J.: Pharmacodynamic and pharmacokinetic characterization of interactions between levetiracetam and numerous antiepileptic drugs in the mouse maximal electroshock seizure model: an isobolographic analysis. *Epilepsia* 2006; 47: 10-20.
- [11] Borowicz K. K., Łuszczki J. J., Czuczwar S. J.: Isobolographic and subthreshold analysis of interactions among felbamate and four conventional antiepileptic drugs in pentylenetetrazole-induced seizures in mice. *Epilepsia* 2004; 45: 1176-1183.
- [12] Łuszczki J. J., Wójcik-Ćwikła J., Andres M. M., Czuczwar S. J.: Pharmacological and behavioral characteristics of interactions between vigabatrin and conventional antiepileptic drugs in pentylenetetrazole-induced seizures in mice: an isobolographic analysis. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 958-973.
- [13] Czuczwar S. J.: Doświadczalne podstawy stosowania politerapii w leczeniu padaczki. *Stud. Med. Akad. Świętokrz.* 2003; 1: 73-77.
- [14] Czapiński P., Błaszczuk B., Czuczwar S. J.: Mechanisms of action of antiepileptic drugs. *Curr. Top. Med. Chem.* 2005; 5: 3-14.