

MEDICAMENTELE ANTIEPILEPTICE NOI ÎN ROMÂNIA; DINCOLO DE LITERA GHIDURILOR TERAPEUTICE

M. Apostol, V. Apostol

Spitalul Clinic Colentina, Clinica de Neurologie

REZUMAT

În ultimii 15 ani au apărut pe piața farmaceutică internațională 10 medicamente antiepileptice noi dintre care 7 au intrat și pe piața de medicamente din România, fapt care oferă medicilor neurologi și neuropsihiatrii alegerea optimă a tratamentului antiepileptic în raport de tipul de manifestare a bolii. Lucrarea prezentă are ca obiectiv trecerea succintă în revistă a noilor medicamente antiepileptice, alegerea medicației în mono- sau politerapie, unele considerații asupra utilizării raționale a arsenalului terapeutic medicamentos antiepileptic actual precum și unele dificultăți în utilizarea acestuia.

Cuvinte cheie: epilepsie; tratament; antiepileptice noi

ABSTRACT

In the course of the last 15 years, ten new antiepileptic drugs appeared on the international market, seven of which were introduced also on the market in Romania, offering to the neurologists and neuropsychiatrists the opportunity of choosing the optimum antiepileptic therapy in accordance with the clinical aspect of the disease. This article has as objects a brief review of the new antiepileptic drugs, their rational use in mono and polytherapy, as well as some clinical considerations and clinical difficulties implied by the use of the current antiepileptic arsenal.

Key words: epilepsy; therapy; new antiepileptic drugs

MEDICAȚIA ANTIEPILEPTICĂ ACTUALĂ

În ultimii 15 ani au apărut pe piața farmaceutică internațională zece medicamente antiepileptice noi după cum urmează: tiagabinul (1990), vigabatrinul (1992), gabapentinul (1992), topiramatul (1992), lamotriginul (1993), felbamatul (1993), zonisamidul (1993), oxcarbazepinul (1994), levetiracetamul (1999) și pregabalinul (2002). Aceste noi medicamente antiepileptice se adaugă celor clasice: fenobarbitalul (1912), fenitoinul (1938) și succinimidele (methsuximid-1951 și ethosuximid-1953), celor standard: carbamazepinul (1960) și acidul valproic (1968) precum și unor benzodiazepine antiepileptice: diazepamul, nitrazepamul, clonazepamul (1960-1970), clobazamul (1980) și midazolamul (1986), utile în tratamentul statusului epileptic, ultimele două cu indicații specifice și în unele forme de epilepsii cu crize generalizate (mioclonice, atonice sau cu absențe). Este de așteptat ca această rată spectaculoasă de apariție a noi medicamente antiepileptice să se mențină și în viitor dacă luăm în considerare productivitatea „ingineriei farmaceutice” actuale, dar și studiile clinice și/sau preclinice care se fac în aceste zile cu medicamente ca: flunarizinul, stiripentolul, losigamonul, remacemidul, lacosamidul, fluorofelbamatul, carabersatul, conantokinul, retigabinul, sulfinaimida, valroceamidul, karkoserida și mai recent: seletracetamul, rufinamidul, brivaracetamul, eslicarbazepinul. Este de asemenea de așteptat

ca pe măsura apariției unor noi medicamente antiepileptice, acestea, cu indicații mai bine specificate pentru diversele forme de epilepsii, să înlocuiască din arsenalul terapeutic medicamentele mai vechi, cu o mai mică specificitate în această privință. În România se comercializează în prezent toate noile medicamente antiepileptice cu excepția vigabatrinului, felbamatalui și zonisamidului.

Faptul indubitabil este că numărul medicamentelor antiepileptice a crescut exploziv pe piața farmaceutică internațională. Pătrunderea unui mare număr din noile medicamente antiepileptice comercializate pe plan mondial pe piața farmaceutică românească este un fapt benefic, oferind medicului specialist neurolog sau neuropsihiatru din România o alegere optimă a medicației în raport de tipul manifestărilor epileptice, situație total diferită față de cea din urmă cu 20 de ani când neurologii și neuropsihiatrii aveau la dispoziție medicația clasică și doar conjunctural medicația standard. Noii agenți terapeutici împreună cu mai vechile antiepileptice oferă o alegere substanțial îmbogățită în tratamentul epilepsiilor.

Un fapt foarte important de semnalat este că noile medicamente antiepileptice nu pot fi considerate neapărat mai eficiente decât cele clasice sau standard. O dovadă în acest sens este că procentul epilepsiilor considerate rezistente la tratamentul medical (20-30%) se menține aproximativ același cu cel cunoscut din

perioada folosirii vechii medicații antiepileptice. Marelă avantaj al folosirii noilor medicamente antiepileptice este evitarea sau diminuarea efectelor secundare nedorite ale medicației vechi dintre care amintim: tulburările cognitive, confuzie, tulburări ale somnului, variate simptome neurologice nedorite, disfuncții hepatice, digestive, renale, tulburări ale hematopoiezei sau hormonale, modificări cutaneo-mucoase, ale fanerelor, modificări ponderale, avorturi spontane, teratogenitate crescută etc. Un al doilea avantaj adus de folosirea noilor medicamente antiepileptice este evitarea unor interferențe medicamentoase aduse de folosirea vechilor medicamente (la cele amintite mai sus mai putem adăuga: primidonul (1950), sulthiamul (1955), phenacemidul, ultimul scos din uz datorită gravelor efecte adverse). În fine, un alt avantaj adus de noile medicamente antiepileptice constă în apariția de medicamente cu absorbție lentă, ceea ce ușurează administrarea acestora, cunoscut fiind faptul că deseori complianța la tratament a epilepticilor este scăzută. Cu cât tratamentul este mai simplu și ușor de administrat cu atât probabilitatea controlării medicamentoase a crizelor crește.

După faza cercetărilor preclinice, noile medicamente antiepileptice au fost aproape în totalitatea lor întrebunțate în clinică ca *add-on drugs*; numai ulterior unele dintre ele au fost utilizate în monoterapie. Experiența clinică recentă cu aceste medicamente a putut să ateste că unele dintre ele pot fi utilizate cu certitudine în monoterapie: lamotriginul, oxcarbazepinul, felbamatul (în SUA), topiramatul (în Marea Britanie și Europa) în timp ce altele au numai recomandare de utilizare în monoterapie: gabapentinul, topiramatul (în SUA), zonisamidul, levetiracetamul, felbamatul (în Marea Britanie și Europa), tiagabinul. Pentru pregabalin, introdus recent în clinică, nu există încă suficiente date pentru precizarea poziției sale în această privință; actualmente este folosit aproape în exclusivitate ca *add-on drug*.

Până de curând pentru un grup de epilepsii rare (boli care afectează aproximativ 5/10.000 de persoane după o statistică europeană, denumite și „*orphan diseases*“) cu apariție în primele luni sau ani de viață, majoritatea încadrabile în entitatea de encefalopatii epileptice, nu existau medicamente eficiente. Tratamentul consta în corticoterapie la care se asocia cu rezultate discutabile o serie de antiepileptice, vitamina B6 și simptomatice. Deși rare, encefalopatiile epileptice sunt boli grave, deseori cu mortalitate precoce, alteori cronice, dar cu invalidare severă neuropsihică, cu retard psihomotor important și persistent. Din această categorie de boli se pot enumera:

1. sindromul Ohtahara (encefalopatia epileptică severă cu *suppression burst*) cu posibilă evoluție

ulterioară către sindrom West și apoi sindrom Lennox-Gastaut;

2. encefalopatia mioclonică precoce;
3. crizele parțiale migratorii ale copilăriei;
4. sindromul West;
5. sindromul Dravet (epilepsia mioclonică severă a copilăriei);
6. sindromul Lennox-Gastaut;
7. sindromul Landau-Kleffner (afazia epileptică câștigată);
8. epilepsia cu activitate de vârf-undă continuă în cursul somnului;
9. boala Ramsay-Hunt (ataxia cu epilepsie mioclonică progresivă);
10. boala Unverricht-Lundborg (epilepsia familială mioclonică);
11. boala cu corpi Lafora (epilepsia mioclonică progresivă).

Câteva medicamente antiepileptice noi sunt considerate eficiente mai ales în aceste forme rare de epilepsii și ele sunt testate în studii preclinice, iar unele dintre ele sunt folosite în clinică depășind stadiile de experiment preclinic; iată câteva din această ultimă categorie:

- Stiripentolul cu rezultate în sindromul Dravet în asociere cu clobazamul și/sau valproatul;
- Rufinamidul cu rezultate în sindromul Lennox-Gastaut în asociere cu ACTH și variate medicamente antiepileptice (ex: vigabatrinul, lamotriginul, carbamazepinul, valproatul, benzodiazepinele);
- Brivaracetamul cu rezultate în boala cu corpi Lafora și în epilepsia mioclonică cu semne cerebeloase; de asemenea folosit și în mioclonii nonepileptice.

Având un domeniu de prescripție restrâns ele au fost denumite „*orphan drugs*“ pornind de la denumirea de „*orphan diseases*“ dată acestor forme rare de epilepsii.

Organismele internaționale de decizie cu privire la producerea acestor medicamente au hotărât că deși indicația folosirii lor este rară („*orphan diseases*“ fiind boli rare), ele să fie totuși produse pentru că invalidarea și urmările nefaste ale acestor boli la persoanele afectate justifică efortul financiar de producere a lor.

NOILE MEDICAMENTE ANTIEPILEPTICE

Medicația antiepileptică clasică și standard, nu acoperă satisfacător tratamentul epilepsiilor focale, dar mai ales a celor mioclonice. Ofensiva în obținerea unor noi medicamente antiepileptice inițiate în decadele a 8-a și a 9-a a veacului trecut a plecat de la acest obiectiv: descoperirea unor substanțe capabile să trateze satisfacător aceste forme frecvente de epilepsie. Multe dintre medicamentele devenite utilizabile în clinică în

ultimii 15 ani s-au dovedit eficiente, după cum se va vedea mai departe, nu numai în epilepsiile amintite mai sus, atingându-se astfel obiectivul propus, dar și în epilepsiile generalizate.

1. Gabapentinul este un GABA analog care crește sinteza GABA și încetinește scindarea acestuia; este și un modulator al canalelor de Ca^{++} . Sunt similitudini de eficiență cu carbamazepinul și lamotriginul. Este eficient în epilepsii focale, contraindicat în absențe. Este bine tolerat chiar și la bătrânii țarași. Se poate crește doza rapid fără niciun inconvenient. Nu are efecte hepatotoxice. Este un *add-on drug* cu recomandare de utilizare în monoterapie.
2. Lamotriginul este eficient prin blocarea canalelor de Na^{+} dependente de voltaj și prin reducerea curenților transportori de Ca^{++} (*phenytoin-like action*). Efectele sunt comparabile cu cele ale carbamazepinului și ale fenitoinului dar este mai bine tolerat. Eficient în epilepsii focale, dar și (mai slab față de acidul valproic) în epilepsii primare generalizate. Potențialul teratogen este scăzut (1,8% față de 12% la fenobarbital). Disfuncțiile cognitive sunt reduse. Utilizat la adolescenți (nu are efectele endocrine ale valproatului), la vârste avansate și la femei care iau anticoncepționale orale sau care vor să devină mame. Este de luat în considerare ca a doua alegere (după valproat) în epilepsiile mioclonice cu excepția epilepsiei mioclonice juvenile (sindromul Janz) pe care o agravează. Utilizat în monoterapie sau ca *add-on drug*. Are și efecte antidepressiv în depresiile unipolare sau bipolare rezistente la alte antidepressiv.
3. Oxcarbazepinul este eficient prin blocarea canalelor de Ca^{++} , de Na^{+} dependente de voltaj și prin reducerea eliberării presinaptice a glutamatului. Eficiența este maximă în epilepsiile focale la copii și adulți. Agravează crizele cu absențe. Este asemănător cu carbamazepinul, dar fără efectele adverse ale acestuia cu excepția hiponatriemiei (afectează până la 2,7% dintre pacienți). Utilizat în monoterapie cu monitorizarea cel puțin inițială a natriemiei.
4. Topiramatul acționează prin intermediul canalelor de Na^{+} și Ca^{++} , pe receptorii GABA-A și prin unii receptori ai glutamatului; inhibă enzimele anhidrazei carbonice. Este recomandat în crizele focale și generalizate fiind comparabil ca acțiune cu anti-epilepticele standard. Are efecte negative asupra proceselor cognitive, determină apariția de parestezii, scădere ponderală și calculi renali. Este recomandat în Marea Britanie și Europa în monoterapie pentru că în asociere cu alte anti-epileptice efectele adverse devin mai net exprimate. În SUA este utilizat ca *add-on drug*.

5. Levetiracetamul are un mecanism de acțiune cu totul nou pentru medicația anti-epileptică. El fixează proteina 2A din veziculele sinaptice (SV2A), fixare care inhibă descărcările anormale, repetitive, din circuitele neuronale implicate în procesul epileptic. Este eficient în crize focale și generalizate. Poate produce iritabilitate și psihoze reversibile la pacienții cu trecut psihiatric. Este utilizat ca *add-on drug* și are recomandări de folosire în monoterapie.
6. Vigabatrinul acționează prin creșterea nivelului de GABA secundară captării transaminazei GABA. S-a demonstrat a fi cel mai util medicament în tratamentul sindromului West, fiind folosit în monoterapie în această boală. Deși este un anti-epileptic mai eficient decât medicamentele clasice sau standard este sever restricționat din cauza efectelor adverse manifestate prin îngustarea ireversibilă a câmpului vizual la 30-60% dintre pacienți prin probabilul efect toxic asupra celulelor retiniene amacrine.
7. Zonisamidul acționează prin blocarea canalelor de Na^{+} și Ca^{++} dependente de voltaj. Este indicat în epilepsii focale cu crize parțiale complexe și în crize primare și secundare generalizate. În boala cu corpi Lafora acționează favorabil asupra crizelor majore, dar nu și asupra absențelor sau miocloniilor. Este utilizat ca *add-on drug*, dar este propus pentru utilizare în monoterapie. Este bine tolerat de bătrânii politarțași și de copii chiar la doze mari de 300 mg/zi. În SUA, în cazurile nou diagnosticate de epilepsii cu crize descrise mai sus, este folosit în monoterapie cu rezultate bune.
8. Pregabalinul acționează prin reducerea glutamatului celular și pe modularea canalelor de Ca^{++} dependente de voltaj. Are un profil terapeutic asemănător gabapentinului, dar este mai eficient. Este folosit în exclusivitate până în prezent ca *add-on drug* în epilepsii focale dovedite refractare la tratamentul medicamentos. Diferite statistici multinaționale recente anunță rezultate bune și foarte bune la 24-60% din cazuri și părăsirea tratamentului datorită efectelor adverse (creștere în greutate, somnolență, astenie fizică, ataxie, tulburări de vedere, edeme maleolare, reacții alergice) în 25% din cazuri. Efectele secundare amintite, uneori tranzitorii, apar indiferent de mecanismul de acțiune al medicamentelor asociate: blocați de canale ionice, GABA-ergice sau multimodale. Are efecte antianxioase.
9. Tiagabinul este un medicament GABA-ergic prin blocarea recaptării GABA în terminațiile presinaptice de către transportorul GAT1 ceea ce crește nivelul extracelular al acestuia până la 200% făcând posibilă captarea GABA de către receptori

specificali postsinaptici. Este utilizat ca *add-on drug* în tratamentul epilepsiilor focale cu sau fără generalizare. Este anxiolitic, întrebunțat și în tratamentul sindroamelor bipolare. Agravează absențele. Este în general bine tolerat. Efectele adverse sunt ușoare: amețeli, astenie fizică, somnolență, tremor, încetinirea cogniției, grețuri, dureri abdominale, dar au fost raportate cazuri de precipitare a statusul epileptic și morți subite, motiv pentru care este parțial restricționat. Inițierea și/sau părăsirea tratamentului se face gradat.

10. Felbamatul este un medicament GABA-ergic printr-un mecanism insuficient precizat. Este utilizat în epilepsii severe cu crize focale cu sau fără generalizare secundară, în sindromul Lennox-Gastaut și în general în cazurile în care se consideră că beneficiile depășesc riscurile. Efectele adverse sunt severe: insuficiențe hepatice, anemii aplastice, motive pentru care a fost retras din uz la un an de la lansarea pe piață, apoi reintrodus cu specificație de monitorizare hematologică și hepatologică. Alte efecte adverse: inapetență, grețuri, vărsături, insomnie, somnolență, cefalee. Folosit mai ales în SUA și cu utilizare limitată în Marea Britanie și Europa pentru tratarea sindromului Lennox-Gastaut.

Contraindicații: boli hepatice, hematologice, sarcina, alăptare (trece în laptele matern).

Mecanismele de acțiune ale medicamentelor antiepileptice și spectrele de eficiență ale acestora sunt redate sintetic în tabelul 1 și respectiv tabelul 2 (reproduce din Perucca, 2005).

Alte medicamente antiepileptice noi, recent intrate în studii experimentale și clinice:

Lacosamidul este un antagonist al receptorilor NMDA, receptori eliberatori de transmițători excitotoxici. Este bine tolerat, utilizat în epilepsii focale rezistente la alte medicamente antiepileptice și în dureri neuropatice (studii pe neuropatia diabetică). Efectele adverse sunt: cefaleea, fatigabilitatea, vertijele, stări pseudogripale. Alți antagoniști de receptori NMDA aflați în stadii preclinice sau clinice de studiu sunt: loreclezolul, losigamonul, metisticinul (preparat din rășină de kavakava) și dextrometorfanul (un antitusiv).

Brivaracetamul este în fază de studiu clinic în laboratoarele UCB; folosit cu rezultate favorabile în boli cu mioclonii, inclusiv epilepsii mioclonice, în epilepsii focale, în tremorul esențial și în unele neuropatii. Este considerat superior levetiracetamului la o fază de testare echivalentă.

Seletracetamul este cercetat în laboratoarele UCB deocamdată pe un lot restrâns de epileptici cu crize focale cu sau fără generalizare secundară, refractare la altă medicație antiepileptică; este un antiepileptic care acționează prin intermediul proteinei sinaptice SV2A. Administrat până la doze de 600 mg are efecte secundare minore: vertije, somnolență, grețuri, euforie, astenie, cefalee.

Rufinamidul a fost cercetat inițial în laboratoarele Novartis, apoi de către franciza japoneză Eisay Co., Ltd.; este considerat a fi un stabilizator de membrană neuronală; este folosit cu eficiență bună în cazurile inadecvat controlate prin alte medicamente antiepileptice ale sindromului Lennox-Gastaut și în unele crize parțiale rezistente. Este bine tolerat, printre efectele secundare s-au notat: greață, cefaleea, stări pseudogripale, diplopie, moderată ataxie, fatigabilitate.

Tabelul 1

	Blocante ale canalelor de Na ⁺ voltaj-dependente	Creșterea nivelurilor de GABA la nivel sinaptic	Creșterea selectivă a răspunsului mediat prin GABA	Facilitare directă a influxului Cl ⁻	Blocante ale canalelor de Ca ⁺⁺	Alte acțiuni
<i>Antiepileptice de primă generație</i>						
Benzodiazepine	-	-	+	-	-	-
Carbamazepin	++	?	-	-	+ (L-type)	+
Ethosuximid	-	-	-	-	++ (T-type)	-
Fenobarbital	-	+	+	+	-	+
Fenitoin	+	-	-	-	?	+
Acid valproic	?	+	?	-	+ (T-type)	++
<i>Antiepileptice de generația a doua</i>						
Felbamat	++	+	+	-	+ (L-type)	+
Gabapentin	?	+	-	-	++ (N-, P/Q-type)	+
Lamotrigin	++	+	-	-	++ (N-, P/Q-, R-, T-type)	+
Levetiracetam	-	?	+	-	+ (N-type)	++
Oxcarbazepin	++	?	-	-	+ (N-, P-type)	+
Pregabalin	-	-	-	-	++ (N-, P/Q-type)	?
Tiagabin	-	++	-	-	-	-
Topiramat	++	+	+	-	+ (L-type)	+
Vigabatrin	-	++	-	-	-	+
Zonisamid	++	?	-	-	++ (N-, P-, T-type)	+

++ acțiune principală; + acțiune secundară; - fără acțiune / controversate

Tabelul 2

	Crize parțiale (cu/fără generalizare secundară)	Crize primar generalizate tonico- clonice	Crize cu absențe	Crize cu mioclonii	Drop- attacks	Spasme infantile
<i>Antiepileptice de primă generație</i>						
Benzodiazepine	+	+	+	+	+	?
Carbamazepin	+	+	A	A	-(?)	-
Ethosuximid	-	-	+	+(?)	-	-
Fenobarbital	+	+	A	+(?)	+(?)	-
Fenitoin	+	+	A	A	-(?)	-
Acid valproic	+	+	+	+	+	+
<i>Antiepileptice de generația a doua</i>						
Felbamat	+	+	+(?)	+(?)	+	?
Gabapentin	+	?	-	A	-	-
Lamotrigin	+	+	+	-(?)	+	?
Levetiracetam	+	+(?)	?	+	?	?
Oxcarbazepin	+	+	A	A	-(?)	-
Pregabalin	+	?	-	A(?)	-	-
Tiagabin	+	?	A	A	-(?)	?
Topiramet	+	+	?	+(?)	+	?
Zonisamid	+	+	+(?)	+	?	?
Vigabatrin	+	+(?)	A	A	-(?)	+

+ eficace; - neeficace; A potențial agravant; ? necunoscut / neclar

Eslicarbazepinul este cercetat în Portugalia deocamdată pe subiecți sănătoși în speranța că va fi un produs superior carbamazepinului cu care seamănă ca mecanisme de acțiune.

Opioidul endogen cercetat mai ales în Germania și Austria, dar și în alte țări care țin la secret aceste cercetări, sunt o sursă de optimism pentru viitorul medicației anticonvulsivante, dar și antiepileptice constituind o promisiune de neuroprotecție endogenă precoce (a se vedea mai departe).

ALEGEREA MEDICAȚIEI ANTIEPILEPTICE ACTUALE

Pentru alegerea medicamentelor antiepileptice în vederea obținerii unor rezultate bune în tratamentul epilepsiilor sunt necesare câteva cunoștințe esențiale înlănțuite într-un algoritm obligatoriu existent în gândirea medicului:

- stabilirea cu certitudine a diagnosticului de epilepsie;
- stabilirea cu certitudine a tipului de criză sau de sindrom epileptic;
- administrarea medicamentului antiepileptic de primă alegere și creșterea dozelor acestuia până la doza eficientă și bine tolerată; în această etapă devine uneori necesară testarea concentrației serice a medicamentului administrat;
- în caz de eșec se administrează medicamentul antiepileptic de a doua alegere și creșterea dozelor acestuia până la doza eficientă și bine tolerată; la nevoie se testează concentrația serică;
- modificările în medicația antiepileptică trebuie făcute după un algoritm rigid care implică scăderea

treptată a dozelor medicamentului părăsit, dovedit și considerat ineficient, în paralel cu creșterea treptată a dozelor noului medicament antiepileptic introdus;

- în caz de eșec se revine la antiepilepticul de primă alegere la care se adaugă un al doilea medicament antiepileptic (*add-on drugs*) conform recomandărilor de politerapie rațională (a se vedea mai departe);
- se preferă sistematic monoterapia și nu politerapia;
- politerapia cu mai multe medicamente antiepileptice trebuie să fie o alegere rară, bine gândită și fundamentată teoretic, de multe ori de evitat pentru că nu întotdeauna se însumează efectele dorite ci cele secundare, nedorite, ale medicamentelor antiepileptice;
- în cazul în care politerapia rațională nu realizează controlul crizelor se revine la monoterapia dovedită a fi cea mai eficientă, chiar dacă aceasta nu suprimă în totalitate crizele; operațiunea se numește revenire la monoterapia rațională;
- trebuie avut în vedere că unele noi medicamente antiepileptice pot agrava anumite forme de epilepsie (a se vedea mai sus);
- ținta tratamentului medicamentos rațional în epilepsie este suprimarea crizelor fără efecte secundare nedorite, îmbunătățind în final calitatea vieții bolnavului și a anturajului său;
- în caz de eșec al tratamentului medicamentos antiepileptic se iau în considerație tratamente alternative antiepileptice: tratamentul neurochirurgical, stimularea vagală, dieta ketogenă, iar în unele cazuri *biofeedback*-ul.

În alegerea medicației antiepileptice trebuie luate în considerație în afară de tipul de criză sau de sindrom epileptic și vârsta pacientului, existența bolilor asociate, sexul, contracepția, *planningul familial* și de asemenea raportul prej/beneficiu pentru tratamentul ales. Utilizarea unui nou medicament antiepileptic este obligatorie în condițiile în care medicația clasică sau standard se dovedește a fi inefficientă sau prost tolerată indiferent de sex, vârstă sau boli asociate, în cazurile de interferențe medicamentoase diverse inclusiv cu contraceptivele orale, sau dacă bolnava de epilepsie dorește să devină mamă. Pentru o bună alegere a noilor medicamente antiepileptice în tratamentul epilepsiilor este necesară o cunoaștere aprofundată a fiecărui medicament în parte, a substratului metabolic sau funcțional pe care acționează și – drept consecință – a modului de acțiune împotriva diverselor forme de epilepsii. Aceste cunoștințe aprofundate garantează de cele mai multe ori o monoterapie eficientă sau o politerapie rațională.

MONOTERAPIE SAU POLITERAPIE ANTIEPILEPTICĂ?

Tratamentul medicamentos este eficient în 70-80% din cazurile cu epilepsii. Restul de 20-30% dintre epileptici sunt considerați a fi cu epilepsii rezistente la tratamentul medicamentos. Monoterapia antiepileptică este eficientă în 50-70% din totalul pacienților epileptici care răspund favorabil la medicație de unde rezultă că politerapia este inevitabilă la aproximativ 30-50% din această categorie de pacienți.

Politerapia implică adăugarea unui nou medicament antiepileptic la medicamentul de primă alegere care s-a dovedit a fi acceptabil, dar insuficient ca eficiență. Împrejurările în care se folosesc mai mult de două medicamente antiepileptice pot fi dezamăgitoare pentru medic și pacient atât în ce privește eficiența, dar și în privința efectelor adverse și a interacțiunii dintre medicamente. În monoterapie este aplicabilă o regulă „de fier”: carbamazepinul administrat în epilepsiile focale și valproatul în epilepsiile generalizate. Aceste două medicamente standard au luat aproape în totalitate locul medicamentelor clasice, fenitoinul și fenobarbitalul, abandonate din cauza efectelor adverse

(toxicitate pentru fenitoin, tulburări cognitive pentru fenobarbital).

În politerapie, la cele două medicamente standard (considerate în general, dar cu unele excepții, de primă alegere) se folosește ca *add-on drug* unul din noile medicamente antiepileptice conform indicațiilor lor specifice amintite în secțiunea de mai sus. În această alegere se ia în considerație și tolerabilitatea fiecărui produs, interferențele medicamentoase la asociere, de exemplu lamotriginul în combinație cu valproatul au efecte secundare negative hepatotoxice, iar în combinație cu carbamazepinul își potențează reciproc efectele secundare negative.

Dar politerapie nu înseamnă în mod obligatoriu asocierea unui nou medicament antiepileptic ca *add-on drug* la unul standard. Există politerapii raționale prin asocierea a două noi medicamente antiepileptice, de exemplu levetiracetamul ca *add-on drug* cu lamotriginul în epilepsii focale la copii.

Exemple de politerapii raționale sunt date în tabelul 3 (reprodus din Perucca, 2005); după cum se poate observa, nu au fost luate în considerație medicamentele apărute în ultimii ani.

Cunoașterea mecanismelor de acțiune a medicației antiepileptice este absolut necesară în stabilirea politerapiei. Asocierea a două medicamente antiepileptice cu mecanisme de acțiune similare are un efect aditiv mai ales în privința efectelor adverse în timp ce combinând antiepileptice cu mecanisme de acțiune diferite se obține un sinergism terapeutic profitabil. De exemplu o combinație între un medicament blocant al canalelor de Na⁺ și un medicament care crește neurotransmisia GABA-ergică sau care are un mecanism multiplu de acțiune este în general mai eficientă decât o combinație între două medicamente blocante de canale de Na⁺ care își vor suma efectele adverse.

CONSIDERAȚII ASUPRA UTILIZĂRII MEDICAȚIEI ANTIEPILEPTICE PE PLAN INTERNAȚIONAL ȘI ÎN ROMÂNIA

Lucrările recentelor congrese internaționale de epileptologie sugerează că pe plan mondial se traversează o perioadă aparent critică privitoare la tratamentul epilepsiilor, fapt care se manifestă și în România.

Tabelul 3

Combinatii medicamentoase	Tipul crizelor	Nivelul evidenței
Carbamazepin + Acid valproic	Crize parțiale	Relativ bine documentată
Acid valproic + Ethosuximid	Absențe	Relativ bine documentată
Acid valproic + Lamotrigin	Multiple tipuri	Bine documentată
Carbamazepin + Vigabatrin	Crize parțiale	Speculații
Lamotrigin + Vigabatrin	Crize parțiale	Controverse
Tiagabine + Vigabatrin	Crize parțiale	Inconstantă
Lamotrigin + Gabapentin	Crize parțiale	Inconstantă
Lamotrigin + Topiramet	Crize parțiale	Inconstantă

Paradoxal, criza a survenit prin intrarea pe piață a unui mare număr de medicamente antiepileptice care pe de o parte îmbunătățește opțiunea terapeutică, dar pe de altă parte, în absența unor recomandări terapeutice ferme, pot duce la erori de tratament sau de strategie a acestuia.

Un prim aspect al acestei aparente crize este alinierea fără argumente solide la „moda“ folosirii noutăților. Este știut că modificarea unei scheme terapeutice în epilepsie cere multă răbdare din partea medicului și cooperare totală din partea pacientului. Operațiunea este consumatoare de timp în care observațiile clinice și paraclinice trebuie să fie făcute cu regularitate și mare acuratețe. Un al doilea aspect este că nu de puține ori din cauza insuficienței aprofundării teoretice a mecanismelor de acțiune și a indicațiilor de folosire a noilor medicamente antiepileptice se modifică scheme de tratament mulțumitoare cu unele care se dovedesc a fi mai puțin eficiente; în consecință, revenirea la vechea schemă de tratament este iar o schimbare care presupune timp și răbdare din partea medicului și pacientului. Un al treilea aspect frecvent observat este schimbarea tratamentului în raport de ofertele favorabile conjuncturale, dar pline de bunăvoință ale unor firme de medicamente. Odată terminat stocul de mostre devine uneori obligatorie (din varii motive) o nouă schimbare în tratament.

Modificările frecvente ale schemelor de tratament pare să constituie miezul crizei despre care am pomenit mai sus.

Este de remarcat că în multe țări în care noua medicație antiepileptică a fost încurajată de nenumărate studii clinice apărute în ultimii ani și care a beneficiat de o promoție susținută, uneori chiar agresivă, a apărut tendința de revenire parțială la medicația clasică. Rațiunile acestei reveniri au fost de ordin medical (procentul epilepsiilor iresponsive la medicație a rămas același în condițiile utilizării vechilor sau noilor medicamente antiepileptice), dar și de ordin financiar (raportul beneficiu/cost).

Desigur că revenirea la vechea medicație nu are loc acolo unde aceasta s-a dovedit inefficientă total sau parțial sau a determinat apariția de efecte adverse serioase. Tendința de revenire la medicația clasică este constatată azi în țări vest-europene și mai puțin în SUA care se dovedește a fi mai conservatoare în folosirea noilor antiepileptice. Se poate observa însă peste tot, inclusiv în SUA, un succes de piață în scădere pentru tiagabin și vigabatrin datorită efectelor lor adverse redutabile.

În final trebuie amintit și faptul că noile medicamente zise în mod obișnuit antiepileptice sunt numai anticonvulsivante ca și vechile medicamente clasice sau standard. Lumea științifică medicală internațională rămâne optimistă în obținerea unor medicamente real antiepileptice prin cercetări asupra unui grup de substanțe încadrabile în noțiunea de antiepileptice endogene care, cel puțin la nivel teoretic, speculativ deocamdată, vor conferi neuroprotecție precoce în epileptogeneză.

BIBLIOGRAFIE

1. **Apostol V** – Note de curs: *Competențe în electroencefalografie și neurofiziologie clinică. Cursul terapia epilepsiilor*, 1992-2006.
2. *Ghiduri de diagnostic și tratament în neurologie*. Coord. științific: Prof. Dr. Băjenaru O. Ed. Medicală Amaltea, 2005.
3. *Rational polytherapy of focal epilepsies* reprinted from *The Epilepsies* (red: Panayiotopoulos C.P.) Springer Ed. 2005.
4. *Abstracts from the 7th European Congress on Epileptology*. Helsinki, 2-6 July 2006.
5. **Perucca E** – Expert review: A Mechanistic Approach to the Drug Treatment Of Epilepsy: the Holy Grail? Published on *CNSforum 27 May 2005, E-Magazine*.
6. **Beyenburg R, Bauer J, Reuber M** – New drugs for the treatment of epilepsy: a practical approach. In: *Postgraduate Medical Journal*, 2004, 80: 581-587.
7. **Gates RJ** – New antiepileptic drugs as Monotherapy. *Treatment option*, vol. 6, nr. 3, May 2004.
8. **Bauer J, Reuber M** – Review on new AED. In: *Expert Opin. Emerg. Drugs*, 2003, 8, 457-67.
9. **Hitiris N, Brodie MJ** – *Modern antiepileptic drugs: guidelines and beyond*. Internet.
10. 7th European Congress on Epileptology; Satellite Symposium 5th July 2006: *What's around the corner: AEDs in late development*.
11. **Tetteborn Barbara** – Management of Epilepsy in Women of Childbearing Age. In: *CNS Drugs*, 2006, 20(5), 373-387.
12. **Morrow IJ & Craig JJ** – Anti-epileptic drugs in pregnancy: current safety and other issues. In: *Expert Opin Pharmacother*, 2003, 4 (4): 445-456.
13. 7th European Congress on Epileptology; Satellite Symposium 4th July 2006: *The difficult-to-treat epilepsies: issues and management*.
14. **Psatta DM, Mihaela Matei, Apostol M** – Topographic investigation of epileptogenic foci in patients with drug resistant epilepsy. *Romanian Journal of Neurology*, vol. 44, 1-2. Jan-Dec 2006. (sub tipar).