



# Leczenie padaczki - specyficzne grupy pacjentów



Joanna Jędrzejczak

Klinika Neurologii i Epileptologii CMKP



# Specyficzne grupy pacjentów

- ◆ Wybór leku zależy od:
- ◆ wieku
- ◆ płci
- ◆ typu napadu
- ◆ indywidualnych potrzeb pacjenta
- ◆ aspektu społecznego



# Specyficzne grupy pacjentów

- ◆ Dzieci
- ◆ Kobiety w wieku rozrodczym
- ◆ Ludzie starsi



# Specyficzne grupy pacjentów

- ◆ Wybór leku dla kobiet zależy od:
  - ◆ Skuteczności
  - ◆ Tolerancji
  - ◆ Interakcji z preparatami antykoncepcyjnymi
  - ◆ Stosowania w ciąży

# Czy istnieje idealny lek dla kobiet?

- ◆ Kontrola napadów w monoterapii
- ◆ niski stopień łączenia się z białkami
- ◆ brak utleniających się metabolitów
- ◆ korzystny metabolizm
- ◆ brak teratogenności



# Interakcje lpp Hormonalna antykoncepcja

- ◆ FBM (-)
- ◆ GBP (-)
- ◆ LTG (+)
- ◆ OCBZ < CBZ
- ◆ TGB (-)
- ◆ TPM (+)
- ◆ VGB (-)
- ◆ LEV (-)

## Leki mechanizm teratogenności

- ◆ Leki CBZ, PB, DPH, są metabolizowane przez cytochrom P-450 → później metabolizowane do dihydrodioli na drodze hydroksylacji
- ◆ VPA hamuje hydroksylazę epoksydową
- ◆ Połączenie leku aktywującego enzymy i VPA hamuje rozkład epoksydu
- ◆ Metabolity łączy się z RNA → wpływ na syntezę DNA i organogenezę.
- ◆ Wyższe stężenia metabolitów oksydacyjnych są związane z większym ryzykiem wad





## Mechanizm teratogenności

- ◆ Wrażliwość na teratogenność związaną z metabolitami oksydacyjnymi może być związana z genetyczną predyspozycją
- ◆ Genetyczna zmienność enzymów uczestniczących w metabolizmie leków (*hydrolaza epoksydowa*)
- ◆ Stopień ciężkości wad koreluje z niedoborem hydrolazy epoksydowej (enzymu detoksykacyjnego epoksydów)
- ◆ Genetycznie uwarunkowane osobnicze wahania aktywności enzymatycznej hydrolazy epoksydowej mają rozkład mendlowski (Buehler i wsp., 1990)





## Mechanizm teratogenności

- ◆ U kobiet, które urodziły dzieci z wadami stwierdzano niedobór kwasu foliowego, w przeciwieństwie do kobiet ze zdrowymi dziećmi
- ◆ Niskie stężenie kwasu foliowego związek z poronieniami i obecnością wad u potomstwa (badania prospektywne)

(Dansky i wsp., 1987, Ogawa i wsp., 1991, Dansky i wsp., 1992)



## Mechanizm teratogenności

- ◆ Niedobór kwasu foliowego
- ◆ 1195 kobiet z zakończoną ciążą z wywiadem obciążonym wadą cewy nerwowej:
- ◆ Kwas foliowy 4,0mg/dz. w 72% przypadków protekcja przed wystąpieniem ponownym wady cewy nerwowej (95% CI 0,12-0,71)

(Medical Research Council Vitamin Study group, 1991)

## Leki mechanizm teratogenności

- ◆ VPA hamuje syntetazę metioniny-enzym przekształcający homocysteinę do metioniny (droga wymaga kwasu foliowego jako kofaktora).
- ◆ Wzrost stężenia homocysteiny związany jest z wyższym ryzykiem wady cewy nerwowej  
(Mills i wsp., 1995)
- ◆ Rekomendacje US Centers for Disease Control and Prevention wszystkie kobiety w wieku rozrodczym powinny otrzymywać 0,4



## Kwas foliowy - suplementacja

- ◆ Stosowanie w okresie prekonceptyjnym do końca 1 trymestru
- ◆ Skuteczne stężenie musi być osiągnięte przed zamknięciem się cewy nerwowej (22-28 dzień ciąży)
- ◆ Kobiety przyjmujące lpp powinny otrzymywać  $>0,4$  mg/dz. (dokładna dawka nie jest znana); zaleca się: 2,5 mg/dz
- ◆ Stężenie foliatów w erytrocytach matki koreluje z odsetkiem wad cewy nerwowej





# Nowe lpp a teratogenność

- ◆ W badaniach zwierzęcych mniejsza teratogenność
- ◆ Zmniejszenie wzrostu wewnątrzmacicznego
- ◆ Bez specyficznego typu malformacji



## Nowe leki w okresie ciąży

- ◆ Nowe leki powinny być stosowane, gdy potencjalna korzyść przewyższa ryzyko dla płodu
- ◆ Doświadczenie ze stosowaniem nowych leków przeciwpadaczkowych jest ograniczone ale....

Ipp	Wyniki ciąży (dostępne dane wpływu nowych Ipp)
FBM	10 ciąży 1 ps, 2psz
GBP	16 ciąży 5psz, 3 wady (politerapia)
LEV	23: 1 wada (politerapia)
LTG	442: wady monoterapia 2,0%, politerapia 4,0%, LTG+VPA 12,1%
OCBZ	112:4 ps, 2 wady (politerapia), 2 wady genetycznie uwarunkowane
TGB	23: 4sp, 8psz, 1 wada (politerapia)
TPM	55:10ps,14 psz, 3 wady (politerapia) monoterapia bez wad
VGB	80:47 zdrowe, 9,2% anomalie, 20,7%ps,12,6 psz



## Wpływ lpp na przebieg ciąży

Wszystkie leki konwencjonalne są związane z ryzykiem wad u potomstwa i są sklasyfikowane jako klasa C lub D przez Food and Drug Administration





# Odrębności związane z wiekiem

- ◆ Zmiany fizjologiczne zaburzające absorpcję leku
- ◆ Zmiany w połączeniu z białkami
- ◆ Metabolizm
- ◆ Zmiany w wydalaniu leku



# Odrębności związane z wiekiem

- ◆ Specyfika medyczna i farmakologiczna
- ◆ Stan ogólny chorego
- ◆ Współistnienie chorób neurologicznych, psychiatrycznych, kardiologicznych
- ◆ Interakcje lekowe

# Padaczka u osób starszych

- ◆ Postępowanie lecznicze
- ◆ DPH, VPA
- ◆ monitorowanie frakcji wolnej



# Padaczka u osób starszych

- ◆ Interakcje
- ◆ cymetydyna, izoniazyd  
propranolol
- ◆ podnoszą stężenie DPH

# Padaczka u osób starszych

- ◆ Interakcje
- ◆ DPH i CBZ zmniejszają skuteczność dikumarolu, haloperidolu, teofiliny



# Padaczka u osób starszych

- ◆ Interakcje
- ◆ Neuroleptyki
- ◆ obniżają próg drgawkowy





# Ludzie starsi - nowe leki przeciwpadaczkowe

- ◆ Postępowanie lecznicze
- ◆ GBP, LEV - brak interakcji, dobra tolerancja



# Ludzie starsi - nowe leki przeciwpadaczkowe

- ◆ Postępowanie lecznicze
- ◆ OCBZ - lepsza tolerancja





# Ludzie starsi - nowe leki przeciwpadaczkowe

- ◆ Postępowanie lecznicze
- ◆ LTG - nie indukuje enzymów wątrobowych
- ◆ Wydłuża odcinek PR w EKG
- ◆ Potencjalnie efekt neuroprotekcji



# Specyficzne grupy pacjentów

- ◆ Monoterapia jako gold standard

# Wybór terapii

- ◆ Bezpieczeństwo i tolerancja
- ◆ skuteczność
- ◆ interakcje lekowe
- ◆ łatwość stosowania
- ◆ koszt
- ◆ mechanizm działania
- ◆ farmakokinetyka





# Objawy uboczne

- ◆ Systemowe

- ◆ FBM

- ◆ VPA



# Objawy uboczne

- ◆ Kosmetyczne

- ◆ VPA

- ◆ PHT



# Objawy uboczne

- ◆ Wysypka

- ◆ CBZ

- ◆ LTG

- ◆ PHT

# Stopień interakcji

- ◆ Wysoki -
- ◆ PHT, CBZ, PB, PRM, FBM
- ◆ Średni - VPA, LTG, OCBZ
- ◆ Niski - VGB, GBP, TGB, TPM, LEV



# Wskaźnik bezpieczeństwa

- ◆ Mały - BP, Benz
- ◆ Średni - PHT, CBZ, VPA, ESM
- ◆ Wysoki - VGB, LTG, GBP, TGB, TPX, OCBZ, LEV

