

Okskarbazepinas klinikinėje praktikoje sumažina priepuolių dažnį didelei daliai pacientų, esant tiek naujai diagnozuotiems, tiek atspariems gydymui daliniams priepuoliams

Straipsnio, publikuoto žurnale „Seizure“ (2006; 15(3): 150–5), apžvalga

Triveneto epilepsijos tyrimų grupė

IVADAS

Okskarbazepinas (OXC) yra naujas priešepilepsinis vaistas (PEV), patvirtintas tiek paprastiesiems, tiek kompleksiniams daliniams priepuoliams su ar be antrinės generalizacijos gydyti. Jį galima skirti vieną arba kombinuojant tiek naujai diagnozuotiems pacientams, tiek negaunant atsako į alternatyvius vaistus. OXC buvo sukurtas iš karbamazepino (CBZ), padarius struktūrinių pokyčių, siekiant palankesnės farmakokinetikos, susijusios su mažesniais nepageidaujamais poveikiais. Įrodyta, kad OXC labai skiriasi nuo CBZ, kadangi jam būdingas minimalus metabolizavimas citochromo P-450 sistemoje. Jis ne tik blokuoja natrio kanalus, bet pasižymi ir kalcio kanalų moduliacija, be to, geriau toleruojamas. Taip pat įrodyta, kad OXC yra efektyvus kaip papildomas arba pakaitinis vaistas pacientams, kuriems CBZ neužtikrino pakankamos priepuolių kontrolės.

Junginys buvo kruopščiai ištirtas ir įvertintas randomizuotų kontroliuojamų dvigubai koduotų klinikinių tyrimų metu tiek kaip monoterapija, tiek kaip papildomas vaistas. Monoterapija okskarbazepinu buvo lyginama su pagrindiniais tradiciniais PEV, įskaitant valproatus, fenitoiną ir CBZ naujai diagnozuotiems pacientams. Priešepilepsinis efektyvumas buvo panašus, bendras priepuolių nesikartojimo dažnis, gydant OXC, buvo 60%.

Dvigubai koduoti tyrimai, kuriuose buvo tiriami atsparia epilepsija sergantys pacientai, kuriems numatomas

chirurginis gydymas, parodė, kad greitas OXC dozės titravimas (2400 mg per dieną) yra gerai toleruojamas ir kad trečdaliui pacientų po dviejų dienų gydymo priepuoliai nesikartojo.

Visgi patirtis rodo, kad junginiai, kurie duoda labai daug žadančių rezultatų aukšiniu standartu laikomuose klinikiniuose tyrimuose, gali būti mažai naudingi klinikinėje praktikoje dėl čia pasitaikančių nenumatytų aplinkybių ir nekontroliuojamų sąlygų, kai pacientai netenkina griežtų tinkamumo klinikiniam tyrimui kriterijų, ir vaistų vartojimas nėra griežtai sekamas pagal eksperimentinį planą [15, 16].

Be to, mažai žinoma apie natūralią epilepsijos eigą. Galimos spontaninės remisijos, nepriklausančios nuo gydymo. Į šį fenomeną, kurį labai sunku įvertinti, būtina atsižvelgti vertinant ilgalaikį efektyvumą.

Siekiant įveikti klinikinių tyrimų trūkumus, buvo sugalvoti stebimieji rinkoje esančių vaistų priežiūros tyrimai, atliekami klinikinėje praktikoje.

Šio tyrimo tikslas buvo registruoti OXC priešepilepsinį efektyvumą ir toleravimą klinikinėje praktikoje, skiriant jį vieną arba kaip papildomą vaistą suaugusių pacientų, kurie serga naujai diagnozuota arba atsparia gydymui daline epilepsija, populiacijai Triveneto regione (Šiaurės Italija).

MEDŽIAGA IR METODAI

Tai prospektyvinis multicentrinis stebimasis tyrimas, kuriame dalyvavo 18 Triveneto regiono (Italija) centrų, priklausančių Triveneto epilepsijos tyrimų grupei (*Triveneto Epilepsy Study Group*).

Parengė gydytoja rezidentė Dalia Matačiūnienė (VU MF Neurologijos ir neurochirurgijos klinikos Neurologijos centras)

Tyrime dalyvavo bendradarbiaujantys pacientai, kuriems nustatyta dalinės epilepsijos diagnozė, lankančios minėtų centrų ambulatorines klinikas, ne jaunesni nei 17 metų amžiaus, nesergantys hematologinėmis ligomis ir / arba būklėmis, susijusiomis su elektrolitų disbalansu (serumo $\text{Na}^+ < 130 \text{ mEq/l}$ pradžioje). Kiti neįtraukimo kriterijai buvo nėštumas, laktacija, didžiosios psichiatrinės ligos, piktnaudžiavimo anamnezė bei jautrumas CBZ arba kitiems OXC tabletės komponentams.

Buvo renkama demografinė informacija bei detali medicininė istorija, susijusi su epilepsija. Epilepsijos kategorija buvo apibrėžiama remiantis Tarptautinės lygos prieš epilepsiją (ILAE) klasifikacija, be to, nurodoma, ar epilepsija yra simptominė, idiopatinė, ar kriptogeninė, siekiant suvienodinti įvairių diagnozių klinikinį apibrėžimą. Taip pat buvo fiksuojamas susirgimo pradžios amžius bei priepuolių dažnis per paskutiniuosius 3 mėnesius. Buvo vertinami visi turimi radiologiniai vaizdai. Informacija apie gydymą OXC apėmė vartojimo pradžios datą, dozavimo režimą, gydymo trukmę, ar vaistas skirtas vienas, ar kaip papildomas vaistas, jei kaip papildomas, kokie dar PEV buvo vartojami. Tyrėjai titravo vaisto dozę, remdamiesi įprasta klinicine praktika, skirdami 300 mg tabletes.

Buvo kaupiami medicininės apžiūros duomenys, rutininių laboratorinių tyrimų (bendras kraujo tyrimas su formule, elektrolitai, serumo kreatininas, kraujo šlapalo azotas, transaminazės, GTP) bei EEG rezultatai. Baigus šią pirmąją tyrimo fazę, pacientų buvo klausama, ar jie nori dalyvauti antroje tyrimo fazėje – vienerių metų stebėjime. Jei taip, jiems buvo duodamas pildyti dienynas, kur pacientai žymėjo priepuolių tipą ir skaičių, visus susijusius veiksnius, tokius kaip miego stoka, alkoholio vartojimas, mėnesinės ir t. t., OXC ir kitų PEV dozę, nepageidaujamus poveikius ir kito susijusio gydymo pokyčius. Vienerius sekimo periodo metus pacientai kas 3 mėnesius atvykdavo medicininei apžiūrai ir rutininiams kraujo tyrimams.

Terapinis atsakas buvo vertinamas naudojantis 6 punktų pusiau kiekybine vertinimo skale, išreiškiančia priepuolių dažnio sumažėjimą: $< 50\%$, 50% , 75% , priepuolių nėra, be pokyčių, blogiau.

Toleravimo vertinimas rėmėsi nepageidaujamų poveikių aiškinimusi apsilankymų metu, neurologinės apžiūros radiniais bei rutininiais laboratoriniais tyrimais. Nepageidaujami poveikiai buvo laikomi sunkiais, jei buvo reikalinga medicininė intervencija ir / arba reikėdavo mažinti OXC dozę ir / arba nutraukti jo skyrimą.

Efektivitymo duomenys buvo analizuojami atliekant Wilcoxon-Mann-Whitney bei Joncheree-Terpestra testus, atsižvelgiant į gydymo trukmę bei priepuolių ir / arba epilepsinio sindromo tipą.

Pacientai, kurie tyrimo metu nebetenkino atrankos kriterijų (pvz., atsirado generalizuota epilepsija, kuri nebuvo diagnozuota anksčiau), buvo išbraukiami iš statistinės analizės.

REZULTATAI

Pacientų populiacija

Tiriamąją populiaciją sudarė 202 pacientai, pasiskirstę lygiomis dalimis tarp lyčių, atstovaujantys įvairioms amžiaus grupėms nuo paauglių iki labai pagyvenusių (nuo 17 iki 83 metų). Pacientų populiacijai taip pat buvo būdinga labai įvairi ligos trukmė (nuo 1 iki 67 metų) bei priepuolių dažnis (nuo 0 iki 90 priepuolių per mėnesį). Daugelis pacientų sirgo simptomine arba kriptogenine epilepsija (atitinkamai 47% ir 49%). Daugiau nei pusė pacientų turėjo dalinius kompleksinius priepuolius (52%) ir / arba dalinius priepuolius su antrine generalizacija (53%). Vienuolikai pacientų pasireiškė generalizuoti toninių kloninių traukulių priepuoliai, todėl jie buvo pašalinti iš analizės. Dar keturi pacientai nutraukė OXC vartojimą dėl neefektivitymo, todėl efektyvią populiaciją sudarė 187 pacientai.

Iš viso 25 pacientai (12,5%) nutraukė OXC vartojimą pirmosios tyrimo fazės metu. Pagrindinė gydymo nutraukimo priežastis buvo nepageidaujami poveikiai ($n = 10 - 5\%$), dažniausiai veikiantys centrinę nervų sistemą (galvos svaigimas, ataksija, galvos skausmas). Kitos priežastys buvo blogas bendradarbiavimas ($n = 6$), neefektivitymas ($n = 5$), nepageidaujami poveikiai ir neefektivitymas ($n = 4$).

Dar 17 pacientų (12,5%) nutraukė gydymą OXC stebėjimo periodo metu daugiausia dėl asmeninių priežasčių ar klinikinį sprendimą, nesusijusių su toleravimu: neefektivitymo (3,1%), atkaklių nepageidaujamų poveikių (1,9%), blogo bendradarbiavimo (1,9%), nutrūkusio sekimo (5,6%).

Taigi vienerių metų stebėjimo periodą baigė 160 pacientų.

Gydymas

Dviems trečdaliams efektyvios populiacijos pacientų OXC buvo skiriamas vienas. Daugiau nei pusei šių pacientų nebuvo gauta atsako, ar jie netoleravo kito PEV. Likusiam trečdaliui buvo skiriamas 2–5 PEV derinys. Dažniausiai kartu su OXC buvo skiriamas fenobarbitalis (45,3% pacientų). Neatsižvelgiant į tai, naujieji PEV buvo skiriami daugiau nei pusei pacientų (53,8%).

OXC paros dozė svyravo nuo 300 iki 3000 mg ir vidutiniškai buvo šiek tiek didesnė, kai OXC buvo skiriamas kaip papildomas vaistas (1400 mg per dieną, palyginti su 1050 mg per dieną). Daugumai pacientų buvo skiriamos mažos dozės, nesiekiančios 1000 mg per dieną (43,1%), tačiau pacientų dalis, kuriems buvo skirta daugiau nei 1500 mg per dieną dozė, nebuvo nereikšminga (17,8%).

Vidutinė gydymo trukmė buvo 10 mėnesių.

Efektivitymas

Vertinant priepuolių dažnio per mėnesį sumažėjimą, geriausi efektyvumo rodikliai stebėti naujai diagnozuotų pacientų grupėje, kur buvo skirta monoterapija OXC: beveik

trims iš keturių pacientų priepuoliai nesikartojo. Neblogi rezultatai pasiekti ir pacientų, gavusių OXC monoterapiją vietoje kito PEV, grupėje (50% priepuolių sumažėjo 72% pacientų, o priepuoliai nesikartojo 40% pacientų). Net ir skyrus OXC, kaip papildomą vaistą, rezultatai nebuvo nereikšmingi, kadangi priepuolių dažnio sumažėjimas daugiau nei 50% pasiektas daugiau nei pusei pacientų (56,9%), priepuolių dažnio sumažėjimas daugiau nei 75% pasiektas kiek daugiau nei trečdaliui pacientų (34,5%), o 10,3% pacientų priepuoliai nesikartojo.

Efektivumas buvo didesnis, jei gydymas buvo tęsiamas ilgiau nei 6 mėnesius, ne tik skiriant OXC monoterapiją, bet ir tais atvejais, kai OXC buvo skiriamas kaip papildomas vaistas. Efektivumo skirtumas tarp pacientų, gydytų trumpiau nei 6 mėnesius, ir tų, kurie buvo gydyti 6 mėnesius ir ilgiau, buvo statistiškai reikšmingas ($p < 0,0001$). Reikšmingo efektyvumo skirtumo, priklausančio nuo priepuolių ar epilepsinio sindromo tipo, nebuvo rasta.

Efektivumo rodikliai, nustatyti pirmosios fazės metu, antrosios fazės metu pagerėjo, ypač pacientų grupėje, kurioje OXC buvo skirtas kaip papildomas vaistas. Iš viso, lyginant su pirmąja faze, pagerėjimas stebėtas dar 34 pacientams. Iš jų aštuonių, gaunančių OXC kaip papildomą vaistą, būklė pagerėjo nekeičiant gretutinio gydymo PEV. Dar daugiau, OXC dozė buvo padidinta tik dviems pacientams 300 mg per parą.

Toleravimas

Iš viso 33 pacientai (16,3%) nurodė nepageidaujamus poveikius pirmosios tyrimo fazės metu. Daugelis jų buvo susiję su centrine nervų sistema: slopinimas ($n = 12 - 5,9\%$), mieguistumas ($n = 7 - 3,5\%$), galvos svaigimas ($n = 5 - 2,5\%$) ir ataksija ($n = 4 - 2\%$). Kiti nedažni nepageidaujami poveikiai buvo: hiponatremija ($n = 3 - 1,5\%$), astenija, galvos skausmas ir pykinimas, odos bėrimas (iš viso $n = 2 - 1\%$), vėmimas, vidurių užkietėjimas, transaminazių padidėjimas (iš viso $n = 1 - 0,5\%$).

Stebėjimo periodo metu lengvus ar vidutinio sunkumo nepageidaujamus poveikius nurodė 9% pacientų. Jie buvo panašūs į stebėtus pirmosios fazės metu.

APTARIMAS

Tyrimas rodo, kad OXC yra efektyvus ir gerai toleruojamas gydant dalinius priepuolius klinikinėje praktikoje, neatsižvelgiant į priepuolių tipą ir vartojimo būdą, t. y. monoterapijos skyrimas ar kaip papildomas vaistas. Ypač jis rodo, kad OXC monoterapija gali pagerinti priepuolių

kontrolę pacientams, kurie adekvačiai nereaguoja ar netoleruoja kitų PEV ir kad pridėtinė OXC terapija pagerina priepuolių kontrolę kartu su kitais PEV. Tyrimas taip pat rodo, kad terapinis efektas yra ne tik ilgalaikis, bet net didėja laikui bėgant, ypač po pirmųjų 6 gydymo mėnesių.

Efektas buvo pasiektas skiriant vidutinio dydžio – mažą vaisto dozę (apie 1200 mg per parą).

Šio tyrimo rezultatai yra geresni už retrospektyvinių tyrimų rezultatus: Friis et al. [17] dideliame 9 metus trukusiame multicentriniame tyrime, kuriame dalyvavo 947 pacientai su įvairių rūšių priepuoliais, nustatė, kad OXC pagerino priepuolių kontrolę 32–48%. Van Parys ir Meinardi [18] vertino 260 epilepsija sergančių pacientų, kuriems CBZ buvo pakeistas OXC, išėitis ir stebėjo juos iki 43 mėnesių. Tik 8% pacientų priepuoliai nesikartojo, o 32% pacientų priepuolių dažnis sumažėjo bent 50%. Priepuolių kontrolė buvo adekvati 41,7% vaikų, sergančių atsparia gydymui epilepsija, gydytų OXC 5 metus [19].

Iš kitos pusės, šio tyrimo rezultatai atitinka kitų naujųsių prospektyvinių atvirų tyrimų rezultatus. Sturm et al. [20] nurodė, kad iš 362 naujai diagnozuotų pacientų, 1 metus gydytų monoterapija, priepuoliai nesikartojo 70% pacientų, palyginti su šio tyrimo metu gautu rezultatu 72,2%. Walker et al. [21] gavo panašų efektyvumo rodiklį gydant atsparią epilepsiją OXC kombinuota terapija, vertinant priepuolių dažnio sumažėjimą (50% palyginti su 57%). Tuo tarpu pacientų dalis, kuriai priepuoliai nesikartojo, buvo šiek tiek mažesnė (4,8% palyginti su 10,3%). Zeising et al. [22] nurodė 58,8% bendrą priepuolių nesikartojimo dažnį. Rezultatai buvo geresni pacientų grupėje, gydomoje monoterapija, kaip ir šio tyrimo duomenimis (66,8% palyginti su 61% monoterapijos grupėje ir 39,8% palyginti su 28% skiriant OXC kaip papildomą vaistą). Palaikomoji paros dozė šiame tyrime taip pat buvo apie 1000 mg.

Ilgalaikiai atviri kontroliuojamųjų tyrimų tęsiniai rodo, kad terapinis efektas yra ilgalaikis, kaip ir šio tyrimo duomenimis: 48,2% pacientų labai pagerėjo, o 7% priepuoliai nesikartojo Minecan et al. [23] vykdytame pacientų, sergančių gydymui atsparia epilepsija, tyrime. Ilgalaikį efektyvumą patvirtina ir Beydoun et al. [24] bei Gilliam et al. [25] tyrimai, kuriuose gydymą OXC 4 metus tęsė 75–90% pacientų, sergančių atsparia epilepsija, kas rodo, kad vaistas buvo gerai toleruojamas ir užtikrino adekvačią priepuolių kontrolę.

Nepageidaujamų poveikių buvo nedaug, o vaisto šalutiniai reiškiniai gerai žinomi [26].

Apibendrinant šis stebimasis tyrimas parodė, kad OXC yra efektyvus ir gerai toleruojamas vaistas nuo epilepsijos, naudojant jį klinikinėje praktikoje ilgalaikiam suaugusiųjų dalinės epilepsijos gydymui tiek monoterapija, tiek pridėtine terapija.