

ПРАГМАТИЧНА СТУДИЈА ЕФИКАСНОСТИ РЕТАРД-ПРЕПАРАТА КАРБАМАЗЕПИНА (*TEGRETOL CR 400*) У ЛЕЧЕЊУ БОЛЕСНИКА С ПАРЦИЈАЛНИМ НАПАДИМА ЕПИЛЕПСИЈЕ

Никола М. ВОЈВОДИЋ, Драгослав В. СОКИЋ, Славко М. ЈАНКОВИЋ,
Звонимир ЛЕВИЋ

Институт за неурологију Клиничког центра Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Током трогодишњег периода спровели смо отворену прагматичну студију ефикасности ретард-препарата карбамазепина код 141 одраслог болесника с локализацано-зависним епилепсијама. Болесници су подељени у четири групе: 1) 34 болесника с новодијагностикованом епилепсијом; 2) 42 болесника с хроничном епилепсијом, који нису раније лечени антиепилепсијским лековима; 3) 27 болесника с хроничном епилепсијом, претходно лечених конвенционим препаратима карбамазепина; и 4) 38 болесника с хроничном епилепсијом, претходно лечених неким другим конвенционим антиепилепсијским лековима. Код свих болесника уведен је ретард-препарат карбамазепина, чија је доза постепено прилагођена клиничким потребама. Евалуација је подразумевала анализу (1) ефикасности (ефикасна, делимично ефикасна, неефикасна), (2) подношљивости (одлична, добра, лоша) и (3) практичности (одлична, добра, лоша) терапије ретард-препаратом карбамазепина у односу на стање пре његове примене. У групи с новодијагностикованом епилепсијом терапија је била ефикасна код 76 посто, делимично ефикасна код 18 посто и неефикасна код 6 посто болесника. Одлична подношљивост лека је била код 65 посто, а практичност код 62 посто болесника. У групи болесника с хроничном епилепсијом, који нису раније лечени антиепилепсијским лековима, терапија је била ефикасна код 52 посто, делимично ефикасна код 43 посто, и неефикасна код 5 посто болесника; одлична подношљивост лека код 79 посто, а практичност код 55 посто болесника. У трећој групи, терапија је била ефикасна код 30 посто, делимично ефикасна код 30 посто, и неефикасна код 40 посто болесника; одлична подношљивост лека код 79 посто, а практичност код 19 посто болесника. У четвртој групи, терапија је била ефикасна код 29 посто, делимично ефикасна код 32 посто и неефикасна код 39 посто болесника; одлична подношљивост лека код 81 посто, а практичност код 3 посто болесника. Укупно је изражених нежељених дејстава било свега 7,8 посто, док је код 97,9 посто болесника лек примењен у једној или две дозе дневно, што доприноси знатно већој практичности и одличној терапијској комплијанси. Ретард-препарат карбамазепина (*Tegretol CR 400*) показује знатне предности над конвенционим препаратима карбамазепина због смањене флукуације концентрације лека у плазми, смањене учесталости нежељених дејстава у вези с максималном концентрацијом лека у крви, веће ефикасности услед могућности примене већих доза лека, смањеног броја неопходних доза на један до два пута дневно, као и знатно веће комплијансе лека. Висока ефикасност ретард-препарата карбамазепина у односу на конвенционе препарате код болесника с парцијалним нападима последица је боље подношљивости, веће практичности и одличне терапијске комплијансе лека.

Кључне речи: карбамазепин, ретард-препарат, парцијални напади епилепсије. (СРП АРХ_ЦЕЛОК_ЛЕК).

УВОД

Карбамазепин представља лек првог избора за лечење парцијалних напада епилепсије без секундарне генерализације или с њом [1]. Осим водеће примене у свом индикационом подручју у епилептологији, карбамазепин се данас користи и за лечење пароксизмних (неуралгијских) болова [2, 3] и манијских фаза манијско-депресивне психозе [4]. Карбамазепин остварује антиконвулзивни ефекат тако што сузбија окидање низа акционих потенцијала високе фреквенције (тетанијска окидања) инактивацијом канала јона натријума, с последичном супресијом деполаризације [5, 6]. На активност ниске (нормалне) фреквенције или високе фреквенције кратког трајања (какве су у основи миоклоничких пражњења) карбамазепин не делује [5, 7].

Карбамазепин је иминостилбен и структурно је сличан трицикличном антидепресивном средству, имипрамину [8]. Због слабе растворљивости у води, апсорпција лека из гастроинтестинумског система је спора и неправилна, с честом кумулацијом лека у цревима и накнадном нерегулисаним апсорпцијом

[9]. То узрокује промене концентрације лека у крви [10] и доводи до флукуација терапијског одговора, тј. могуће појаве напада епилепсије при најнижим концентрацијама лека и појаве нежељених дејстава при највишим концентрацијама лека у плазми [11]. Примена ретард-препарата с регулисаним растварањем активне супстанције (*Tegretol CR 400*) знатно смањује флукуације лека у крви, уз могућност примене мањег броја доза лека дневно (једном до два пута) и боље терапијске комплијансе [12].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се, уз већ познату побољшану комплијансу, утврди ефикасност, подношљивост и практичност примене ретард-препарата карбамазепина (*Tegretol CR 400*) код болесника с парцијалним нападима епилепсије.

МЕТОД РАДА

Током трогодишњег периода спровели смо прагматичну, проспективну, отворену, кохортну студију код 141 одра-

слог болесника (62 мушкарца и 79 жена), старости од 18 до 73 године. Код свих болесника постављена је дијагноза локализационо-зависне епилепсије [13], с парцијалним нападима и секундарном генерализацијом или без ње [14]. Болесници с прогресивним лезијама мозга и системским болестима нису укључени у студију. Болеснике смо сврстали у четири групе: (1) 34 болесника с новодијагностикованом епилепсијом, (2) 42 болесника с хроничном епилепсијом, који нису раније лечени антиепилепсијским лековима, (3) 27 болесника с хроничном епилепсијом претходно лечених конвенционим препаратима карбамазепина и (4) 38 болесника с хроничном епилепсијом, претходно леченом неким другим конвенционим антиепилепсијским лековима (фенитоин, валпроична киселина и/или фенобарбитон). Сви болесници су боловали од активне епилепсије, односно најмање три парцијална и/или секундарно генерализована тоничко-клоничка напада током претходних шест месеци.

Код болесника из прве две групе, који раније нису лечени, почета је монотерапија ретард-препаратом карбамазепина. Код болесника из треће групе, претходни конвенционални препарат карбамазепин је у једном дану замењен ретард-препаратом, уз дозу претходно повећану за 15 посто. Код четврте групе болесника ретард-препарат карбамазепина додат је претходним лековима, после чега је следило повећање дозе, уз покушај да се претходни лек постепено укине. Дневна доза ретард-препарата карбамазепина постепено је прилагођавана клиничким потребама и кретала се од 200 до 2000 mg дневно (медијана 800 mg).

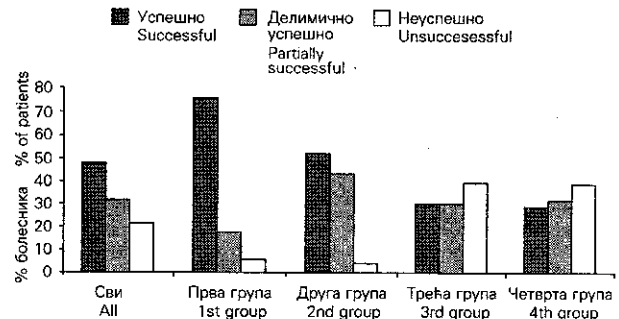
Анализовали смо ефикасност, подношљивост и практичност терапије ретард-препаратом карбамазепина. Ефикасност је процењивана на основу анализе учесталости, трајања и тежине напада епилепсије пре почетка терапије. Учесталост и трајање напада су бележени у стандардизованим дневницима напада, које су водили болесници и/или чланови њихових породица. Тежина напада је одређивана бодовима Ливерпулске скале тежине напада [15]. Подношљивост је процењивана анализом нежељених дејстава, а практичност бројем потребних доза лека дневно. Резултати ових параметара поређени су с резултатима после периода од најмање три месеца терапије ретард-препаратом карбамазепина у пуним терапијским дозама.

Дефинисали смо три категорије ефикасности: 1) ефикасна терапија подразумева да су болесници без напада или са субјективно занемарљивим нападима; 2) делимично ефикасна терапија подразумева да су болесници с побољшањем од најмање 50 посто у погледу учесталости и тежине напада; и 3) неефикасна терапија подразумева да су болесници без значајног побољшања, или чак с погоршањем у погледу учесталости и тежине напада. На основу тежине нежељених дејстава дефинисали смо три категорије подношљивости: 1) одлична подношљивост подразумева изостанак нежељених дејстава; 2) добра подношљивост подразумева блага и пролазна нежељена дејства; и 3) лоша подношљивост подразумева изражена нежељена дејства која су захтевала смањење дневне дозе лека или чак прекидање терапије. Дефинисали смо три категорије практичности: (1) одлична практичност подразумева потребу за једном дозом дневно (између 200 и 1000 mg дневно), (2) добра практичност подразумева потребу две дозе дневно (између 800-1800 mg дневно) и (3) неприличност подразумева примену три дозе дневно ретард-препарата карбамазепина (преко 1600 mg дневно).

Студија је по дизајну прагматична, јер су подаци проспективно прикупљани, нису унапред постављена мерила за начин примене карбамазепина, већ је лек примењен на начин да у клиничкој ситуацији најбоље задовољи потребе болесника у смислу антиепилепсијске заштите (ефикасност), без нежељених дејстава (подношљивост) и доброброг комфора (практичност).

РЕЗУЛТАТИ

1. *Ефикасност*. Узимајући у обзир целокупну популацију, 141 болесника с парцијалним нападима епилепсије, терапија ретард-препаратом карбамазепина била је ефикасна код 67 болесника (47,5 посто), делимично ефикасна код 44 (31,2 посто), а неефикасна код 30 (21,3 посто) болесника (Графикон 1). У

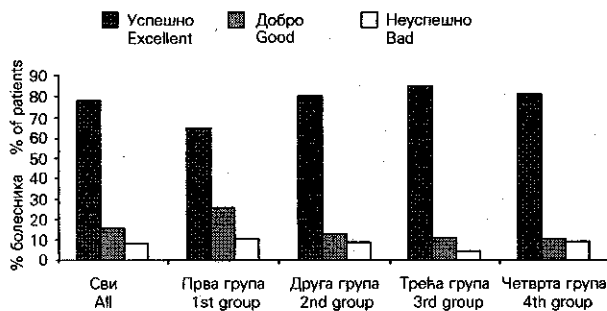


ГРАФИКОН 1. Распореда ефикасности тегретола CR 400 у четири групе болесника с парцијалним нападима епилепсије (N = 141)

GRAPH 1. Distribution of efficiency of Tagretol CR 400 in four groups of patients with partial seizures (N = 141)

целини, смањење учесталости и тежине напада епилепсије за најмање 50 посто настало је код 111 болесника (78,7 посто) у поређењу са стањем пре увођења лека. У групи испитаника с новодијагностикованом епилепсијом, код 76 посто је терапија била ефикасна, код 18 посто делимично ефикасна, а само код 6 посто неефикасна. У групи болесника с хроничном епилепсијом, без претходне антиепилепсијске терапије, код 52 посто терапија је била ефикасна, код 43 посто делимично ефикасна и код 5 посто неефикасна. У групи испитаника с хроничном епилепсијом, који су претходно лечени конвенционим препаратима карбамазепина, монотерапија ретард-препаратом је код 30 посто болесника била ефикасна, код 30 посто делимично ефикасна, док је код 40 посто била неефикасна. У групи испитаника с хроничном епилепсијом, осам болесника је претходно лечено фенитоином, четири је претходно лечено валпроичном киселином и 26 болесника је претходно лечено фенобарбитоном. У овој групи, код 29 посто болесника терапија је била ефикасна, код 32 посто делимично ефикасна и код 39 посто неефикасна.

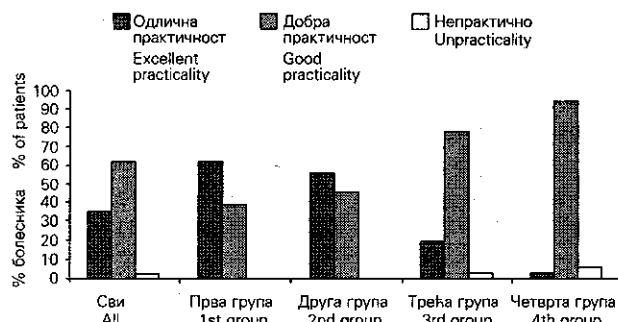
2. *Подношљивост*. Код већине болесника (109 болесника, тј. 77,3 посто) није било нежељених дејстава лека (одлична подношљивост) током терапије ретард-препаратом карбамазепина (Графикон 2). Код 21 болесника (14,9 посто) нежељена дејства су била блага (добра подношљивост), најчешће у виду иницијалне поспаности и пролазне малаксалости. Само код 11 болесника (7,8 посто) настало је изражено нежељено дејство лека (лоша подношљивост). Нежељена дејства су обухватала оспу по кожи, код два болесника, изражену атаксију, код три, двослике, код три, болове у трбуху и мучнину, код два и емоциону лабилност и нервозност, код једног болесника. Код седам болесника (5 посто) терапија ретард-препаратом карбамазепина обустављена је због нежеље-



ГРАФИКОН 2. Распдела подношљивости тегретола CR 400 у четири групе болесника с парцијалним нападама епилепсије
GRAPH 2 Distribution of tolerance of Tegretol CR 400 in four groups of patients with partial seizures (N = 141)

них дејстава лека. Посматрано по групама, одличну подношљивост је показало 65 посто болесника с новодијагностикованом епилепсијом, 79 посто болесника с хроничном нелеченом епилепсијом, 85 посто болесника претходно лечених конвенционим карбамазепином и 81 посто болесника претходно лечених другим конвенционим антиепилепсијским лековима. Благо и пролазно нежељено дејство (добра подношљивост) било је код 25 посто болесника с новодијагностикованом епилепсијом, код 12 посто болесника с хроничном нелеченом епилепсијом, код 11 посто болесника претходно лечених конвенционим карбамазепином и код 10 посто болесника претходно лечених другим конвенционим антиепилепсијским лековима. Изражена нежељена дејства (лоша подношљивост), која су захтевала смањивање дозе лека или прекид терапије ретард-препаратом карбамазепина, настала су код 10 посто болесника с новодијагностикованом епилепсијом, код 9 посто с хроничном нелеченом епилепсијом, код 4 посто претходно лечених конвенционим карбамазепином и код 9 посто болесника претходно лечених другим конвенционим антиепилепсијским лековима. Подношљивост на терапију је била најбоља код болесника претходно лечених конвенционим карбамазепином, а најслабија код новодијагностикованих, код којих се иницијално почело монотерапијом ретард-препаратом карбамазепина (Графикон 2).

3. *Практичност*. Режим дозирања ретард-препарата карбамазепина био је у функцији потребе за



ГРАФИКОН 3. Распдела практичности тегретола CR 400 у четири група болесника с парцијалним нападама епилепсије
GRAPH 3. Distribution of practicality of Tegretol CR 400 in four groups of patients with partial seizures (N = 141)

укупном дозом лека дневно којом се постиже најбоље сузбијање напада и кретала се од једне до три појединачне дозе. Једна доза дневно (одлична практичност) примењена је код 35,5 посто болесника, две дозе дневно (добра практичност) код 62,4 посто болесника и три дозе дневно (непрактичност) код 2,1 посто болесника. Начин дневног дозирања по групама испитаника приказан је у графикону 3. У групи болесника с новодијагностикованом епилепсијом, 62 посто је примало лек у једној, а 38 посто у две дозе дневно. У групи болесника с нелеченом хроничном епилепсијом, 55 посто је добијало лек у једној дози дневно, а 45 посто у две дозе дневно. Одлична практичност примене лека показала се код 19 посто болесника претходно лечених конвенционим карбамазепином и код три посто болесника који су претходно лечени другим конвенционим антиепилепсијским лековима, док се добра практичност показала код 78 посто болесника у трећој, односно 92 посто болесника у четвртој групи испитаника. Лошу практичност показало је три посто болесника из треће и пет посто болесника из четврте групе испитаника. Могућност примене мањег броја појединачних доза дневно (једна до две дозе дневно код 97,9 посто болесника) знатно доприноси већој практичности и побољшаној комплијанси терапије ретард-препаратом карбамазепином. Лоша комплијанса показала се само код два болесника (1,4 посто).

Добијени резултати говоре у прилог боље ефикасности ретард-препарата карбамазепина у поређењу с конвенционим антиепилепсијским лековима у лечењу болесника с парцијалним нападама. Нежељена дејства јављала су се ретко у све четири групе болесника, а режим дневног дозирања је код највећег броја болесника био једноставан (једна или две дозе дневно). Болесници с новодијагностикованом епилепсијом и без претходне антиепилепсијске терапије показали су највећу сензитивност на ретард-препарат карбамазепина када је у питању ефикасност, али и појава нежељених дејстава лека.

ДИСКУСИЈА

Карбамазепин представља основни конвенциони антиепилепсијски лек за парцијалне и секундарно генерализоване нападе епилепсије [16]. Поседује велику антиепилепсијску јачину и одличну подношљивост, уз ниску цену производње. Карбамазепин по ефикасности представља „златни стандард“ с којим се пореди сваки нови потенцијални антиепилепсијски лек чија се ефикасност доказује [17].

Карбамазепин поседује и два неповољна фармакокинетска својства која му смањују укупну антиепилепсијску ефикасност. Прва одлика је велика тенденција ка убрзању сопственог метаболизма (аутоиндукција), са скраћеним полуживотом лека и следственим флукуацијама концентрације у плазми. Карбамазепин је моћан специфичан индуктор свог ензима оксидације, CYP3A3/4, чиме убрзава сопствени катаболизам и катаболизам супстанција које се овим изоензимом разграђују, а такође и моћан неспецифичан индуктор осталих изоензима из породице P450, чи-

ме индукује метаболизам већине ендогених и егзогених супстанција које су подложене оксидационом метаболизму [18]. Аутоиндукција, већ после 2-6 недеља терапије, доводи до значајног скраћења полуживота лека, од 36 сати на 18-21 сата [19]. Смањење концентрације лека у крви услед аутоиндукције може имати за последицу поновну појаву напада епилепсије после почетног сузбујања напада [20]. Индукција ензима јетре је особеност која је инхерентна молекулу карбамазепина и није подложна изменама [21].

Друго неповољно својство карбамазепина јесте лоша растворљивост у води. Максимална растворљивост је 72 mg/L , што условљава споро растварање лека, неправилну апсорпцију, кумулацију нераствореног лека у цревима и накнадну нерегулисану апсорпцију [22]. Под додатним утицајем релативно кратког полуживота, услед аутоиндукције и интеракција с другим лековима, јављају се знатне флукуације концентрације лека у плазми, с високим врховима концентрација непосредно, као и суптерапијским концентрацијама касније, после употребе лека. Варијације концентрације током примене две дневне дозе карбамазепина износе до 77 посто, при примени три дозе, до 40 посто, а при четири дозе, до 19 посто [91]. Изражене и непредвидиве флукуације нивоа карбамазепина у крви узрокују флукуације терапијског одговора, с појавом напада при најнижим концентрацијама и појавом знакова неуротоксичности при максималним концентрацијама лека у крви [11]. При високим концентрацијама лека у крви могућа је и појава нежељених ефеката везаних за когнитивне функције, укључујући поспаност, поремећај пажње и концентрације и редуковање моторне активности [23].

Решење проблема лоше растворљивости лека постиже се дизајнирањем квалитетног фармацеутског препарата карбамазепин на два начина. Први начин подразумева убрзавање апсорпције мешањем карбамазепина с пропилен-гликоколом или тетра-гликолом (сируп тегретол), или везивањем карбамазепина за декстрански носач, што омогућава добру растворљивост у води [24, 25]. Други начин подразумева супротно, тј. успоравање апсорпције везивањем карбамазепина за носач који омогућава постепено и постојано растварање ретард-препарата брзином којом расположива количина желудачног и цревног сока може да прихвати сав растворени карбамазепин [26]. Регулисано растварање таблете ретард-препарата карбамазепина постиже се кристализацијом карбамазепина, с формирањем микрокристала постојаних физичко-хемијских својстава. Микрокристали се у воденом раствору растварају константном брзином, с регулисаним и предвидивим ослобађањем карбамазепина (*controlled release*). Сав растворени карбамазепин из таблете ретард-препарата може да се раствори у расположивом соку црева и одмах апсорбује. Прилив карбамазепина из таблете у цревни сок и из њега у крвоток састоји се од константног прилива малих количина лека, чиме се избегава неправилна апсорпција, а продужава ефективни полуживот лека у плазми [27]. При једнократној примена лека максимуми концентрације карбамазепина битно су

нижи, док су минимума концентрација битно виши него при примени конвенционих препарата. Флукуације концентрације се одвијају у уском опсегу, од плус-минус 30 посто у односу на просечну концентрацију лека у крви [28]. Захваљујући мањим флукуацијама лека у крви, ретард-препарат карбамазепина има значајне предности над конвенционим препаратима карбамазепина, што се огледа првенствено у већој ефикасности услед могућности примене већих доза [26], смањеној учесталости нежељених дејстава везаних за максимум концентрације лека у крви [29] и знатно бољој комплијанси [30, 31]. Биорасположивост ретард-препарата карбамазепина је 10-20 посто мања од биорасположивости сирупа или конвенционог препарата, због чега доза треба за толико да се повећа при преласку од конвенционог ка ретард-препарату [32].

У нашој студији, код 47,5 посто болесника који су лечени ретард-препаратом карбамазепина напади су били сузбијени, а код 31,2 посто настало је побољшање у погледу учесталости и тежине напада за више од 50 посто, што укупно чини 78,7 посто болесника код којих је постигнута боља ефикасност у поређењу с периодом пре увођења препарата. У подгрупи болесника, код којих напади нису били задовољавајуће сузбијени конвенционим препаратом карбамазепина, код 30 посто је остварен пун прекид напада, а код додатних 30 посто постигнуто је побољшање за више од 50 посто. Слично дејство ретард-препарата карбамазепина је и у подгрупи болесника који су претходно лечени другим конвенционим антиепилепсијским лековима (код 29 посто болесника је остварен пун прекид напада, а код 32 посто побољшање за више од 50 посто). Ови налази, као и резултати других студија, указују на то да је ретард-препарат карбамазепина ефикаснији у сузбијању парцијалних напада без секундарне генерализације него конвенциони препарати карбамазепина и други конвенциони антиепилепсијски лекови. У студији, контролисаној плацебом (двоструко слепој), Родин и сарадници [33] су, код 37 болесника с нерегулисаним парцијалним комплексним напади, пун прекид напада успоставили код 44 посто болесника који су лечени карбамазепином. Кат (*Kutt*) и сарадници [34] су, код болесника с нерегулисаним парцијалним напади, који су претходно лечени другим конвенционим антиепилепсијским лековима, у студији контролисаној плацебом, током 6 недеља примене карбамазепина постигли смањење учесталости напада за више од 50 посто, код више од половине болесника. Више компаративних студија, које су обухватале конвенционе препарате карбамазепина и друге конвенционе антиепилепсијске лекове (фенобарбитон, примидон, валпроичну киселину и дифенилхидантоин), показале су да је њихова ефикасност у сузбијању напада слична. Код одраслих болесника с новодијагносткованом епилепсијом, максималан проценат болесника без напада био је ограничен на 38 до 39 посто, за парцијалне нападе, и 56 посто за генерализоване тоничко-клоничке нападе, при примени средњих терапијских доза. С истим лековима, при примени макси-

малних доза које се подносе, сузбијање напада је постигнуто код 60-70 посто болесника [35, 36]. У студији Стола (*Stoll*) и сарадника [37] добра ефикасност ретард-препарат карбамазепина показана је код 77-87 посто, док Дала (*Dhalla*) и сарадници [38] (1991) наводе да је код 88 посто болесника, који су претходно лечени конвенционим препаратом карбамазепина, остала иста учесталост напада или чак постала мања ретард-препаратом. Цангер и сарадници [26], у компаративној студији ефикасности налазе статистички значајно већу ефикасност код болесника с парцијалним нападима који су лечени ретард-препаратом него код болесника који су лечени конвенционим препаратом карбамаза. Аутори у истој студији закључују да је већа ефикасност ретард-препарата последица могућности примене већих терапијских доза с обзиром на бољу подношљивост ретард-препарата. Највећу ефикасност у нашој студији ретард-препарат карбамазепина показао је у подгрупи болесника с новодијагностикованом епилепсијом, код којих је пун прекид напада остварен код 76 посто болесника, а код додатних 18 посто постигнуто је побољшање за више од 50 посто. Код само 6 посто ових болесника терапија је била неуспешна. У сличној студији Де Ридер-Вандерделена (*De Ridder-Vanderdeelen*) и сарадника [39] (1991), код 77,4 посто болесника с новодијагностикованом епилепсијом остварен је пун прекид напада, док је код само 4 посто болесника изостало дејство лека.

Код наших болесника учесталост нежељених дејстава, која су захтевала прекид терапије ретард-препаратом карбамазепина или смањење дозе лека, била је 7,8 посто. Битно су смањени, осим објективних нежељених дејстава (поспаност, нистагмус, двослике, атаксија), и осећање измењеног мисаоног тока, осећање сниженог когнитивног капацитета и менталне ефикасности, која су одговорна за напуштање терапије од стране болесника, чак и када објективна нежељена дејства нису настала. Код само седам болесника (5 посто) терапија је обустављена, од тога код два због појаве оспе по кожи. Неуротоксични нежељени ефекти су били најмање изражени у групи болесника који су претходно лечени конвенционим обликом карбамазепина (4 посто). Чак код 77,3 посто није било нежељених дејстава лека, а код 14,9 посто дејства су била блага и пролазна, што значи да је 92,2 посто болесника добро поднело лек. С друге стране, највећу сензитивност на нежељена дејства ретард-препарата карбамазепина показали су претходно нелечени болесници. Лошу подношљивост су показала 10 посто болесника с новодијагностикованом епилепсијом, односно 9 посто болесника с претходно нелеченом епилепсијом. И друге монотерапијске студије код одраслих особа показале су већу учесталост нежељених дејстава код претходно нелечених болесника [32]. У већ споменутој студији Де Ридер-Вандерделена и сарадника [39], подношљивост ретард-препарата била је лоша код 10 посто болесника, што је идентично резултатима у нашој студији.

Нежељена дејства се у било ком виду јављају код трећине до половине свих болесника лечених конвен-

ционим препаратима карбамазепина, али су код већине пролазна. Неуротоксични нежељени ефекти се јављају код око 15 посто болесника, најчешће у првих неколико недеља терапије и обухватају иницијалну поспаност, мучнину, несвестицу, главобоље, дупле слике и атаксију [31]. Срећом, само око 5 посто ових болесника захтева да се терапија карбамазепином прекине [40]. Од реакција идиосинкразије, које захтевају прекид примене карбамазепина, јавља се оспа по кожи, лимфаденопатија, хепатоспленомегалија и синдром који подсећа на системски лупус еритематодес [41]. Оспа по кожи је најчешћи разлог за прекид терапије карбамазепином и јавља се код 2,3-15 посто болесника (најчешће 5 посто), обично у првих осам недеља терапије [42, 43]. Нежељени ефекти карбамазепина, који се јављају у првих неколико недеља терапије, најбоље се могу избећи уколико се лечење почне малом дозом лека (2 пута 50 mg дневно), која се затим постепено повећава, не више од 100 mg недељно [32]. Током хроничне терапије карбамазепином флукуације концентрације лека у крви могу да се ублаже дељењем укупне дозе у току дана у још већи број појединачних порција, али то знатно смањује комфор и комплијансу лечења [30]. Многе студије потврђују бољу подношљивост ретард-препарата него конвенциони препарати карбамазепина. У отвореној студији Гизароа (*Guizzaro*) и сарадника [29], у којој су коришћене подједнаке дозе конвенционог и ретард-препарата карбамазепина од 400 mg, показана је знатно мања учесталост нежељених дејстава код болесника који су лечени ретард-препаратом. Разлике у ефикасности није било. У другим студијама добра подношљивост је забележена код 91 посто односно 94 посто болесника који су лечени ретард-препаратом карбамазепина. Стол и сарадници [37] и Дала и сарадници [38] налазе да је код 34 посто болесника, који су претходно лечени конвенционим карбамазепином, било мање нежељених ефеката од кад су користили облик лека ретард.

Постепено растварање и ресорпција ретард-препарата карбамазепина, као и стабилан ниво лека у крви, од практичне предности су у односу на конвенционе препарате карбамазепина, јер омогућавају дозирање ретард-препарата у једној или две дозе дневно. Препарат ретард може да се примени како у малој једнократној дози, каква је довољна код болесника с лаком епилепсијом, тако и у укупној дози која је већа од могуће дозе конвенционог препарата, чиме се омогућава боље регулисање (сузбијање) рефрактерних напада. У нашој студији 35,5 посто болесника је лечено ретард-препаратом карбамазепина једанпут дневно, а 62,4 посто болесника два пута дозом дневно. Ове погодности имају за последицу одлично прихватање ретард-препарата, што је од пресудног значаја када је у питању боља комплијанса. Слаба комплијанса лека је била само код два (1,4 посто) болесника. Комплијанса подразумева прихватање лека од стране болесника и примену лека према прескрипцији лекара [44]. У просеку само 76 посто болесника с епилепсијом користи лекове према прописаној схеми. Постоји много разлога за слабу комплијансу.

Осим објективних разлога, као што су нежељена дејства лекова, то су у великој мери психолошки разлози, који обухватају осећање губитка владања сопственим здрављем, осећање љутње због саме потребе за употребом лекова, став да лекови недовољно лече болест, непризнавање сопствене болести, заборављање да се лек употреби, као и неразумевање прописане схеме за употребу лека [45, 46]. Процент болесника који користе лек у зависности од броја доза дневно износи 87 посто за једну дозу дневно, 81 посто за две дозе дневно, 77 посто за три дозе дневно и само 39 посто за четири дозе дневно [47]. Слаба комплијанса представља најважнији фактор рефрактарности терапије епилепсије [48, 49]. Код највећег броја болесника, који употребљавају конвенционе препарате карбамазепина у три, четири или пет доза дневно, комплијанса лека је мања због тога што једноставно болесници забораве да употребе лек [50]. На другом месту долазе нежељена дејства у вези с максималном концентracијом лека у крви које су знатно чешће при коришћењу конвенционих препарата [51]. Већина аутора даје предност ретард-препарату када су за сузбијање напада потребне високе дозе конвенционог карбамазепина, које морају да се примењују у више порција дневно [52]. Због тога је веома важна могућност превођења болесника од конвенционог ка ретард-препарату карбамазепина. Гизаро и сарадници [29] налазе за 50 посто мању учесталост нежељених ефеката код 20 болесника који су од конвенционог преведени на ретард-препарат. При томе, ваља имати у виду да је биорасположивост ретард-препарата карбамазепина за 10 до 20 посто мања од стандардног препарата (65-75 посто) и да постоји ризик за појаву веће учесталости напада уколико се укупна дневна доза ретард-препарата за толико не повећа [22]. У таквим ситуацијама неопходно је пажљиво надгледање и постепено прилагођавање дозе ретард-препарата клиничким потребама [52]. У хитним ситуацијама, као што је низ напада, алергија или компликација везана за друге лекове, ретард-препарат карбамазепина може да се примени у оралној дози оптерећења (максимално 20 mg/kg), с постизањем терапијских концентрација током првог дана лечења, уз изазивање подношљивих знакова акутне токсичности [53]. Наше искуство говори да је примена ретард-препарата карбамазепина на овај начин могућа, али да се нежељена дејства јављају увек, што намеће врло пажљиво разматрање користи и штете од оваквог поступка у терапији [11].

ЗАКЉУЧАК

1. Ретард-препарат карбамазепина је високо ефикасан у сузбијању парцијалних напада епилепсије код болесника с новодијагностикованом епилепсијом, као и код болесника с хроничном епилепсијом, без претходне антиепилепсијске терапије.

2. Код болесника с нерегулисаним парцијалним нападима ретард-препарат карбамазепина је ефикаснији него конвенциони препарати карбамазепина и други конвенциони антиепилепсијски лекови.

3. Нежељена дејства ретард-препарата карбамазе-

пина су ретка и најчешће се јављају код болесника с новодијагностикованом епилепсијом (10 посто).

4. Већина болесника добро подноси лек и високе дозе карбамазепина (од 1800 до 2000 mg), примењене у облику ретард-препарата карбамазепина.

5. Код највећег броја болесника ретард-препарат карбамазепина може се применити у једној или две дозе дневно.

6. Код болесника који се лече ретард-препаратом карбамазепина комплијанса лека је одлична (у нашој студији 98,6 посто).

7. Ретард-препарат карбамазепина може да се примени како у малој једнократној дози, каква је довољна за болесника с лако епилепсијом, тако и у укупној дози која је већа од могуће дозе конвенционог препарата, чиме се постиже боље сузбијање рефактарних напада епилепсије.

8. Ретард-препарат карбамазепина показује значајне предности над конвенционим препаратима карбамазепина због мањих флукуација концентрације карбамазепина у плазми, веће ефикасности услед могућности примене већих доза, смањене учесталости нежељених дејстава везаних за максимум концентрације лека у крви, смањеног броја неопходних доза на једну до две дозе дневно, као и знатно веће комплијансе лека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brodie MJ, Dichter MA. Antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 1996;334:168-75.
2. Taylor JC, Brauer S, Essir MLE. Long-term treatment of trigeminal neuralgia with carbamazepine. *Postgrad Med J* 1981;57:16-8.
3. Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 1999;3:389-400.
4. Elphick M. Clinical issues in the use of carbamazepine in psychiatry. *A review. Psychol Med* 1989;19:591-604.
5. Macdonald RL. Carbamazepine: Mechanisms of action. In: Levy RH, Dreifuss FE, Mattison RH, Meldrum BS, Penry JK (eds). *Antiepileptic Drugs*. Raven Press, New York 1995:491-8.
6. White HS. Comparative anticonvulsant and mechanisfic profile of the established and newer antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1999;40(Suppl 5):2-10.
7. McLean MJ, Schmutz M, Wamil AW, Olpe HR, Porter C, Feldmann KF. Oxcarbazepine: Mechanisms of action. *Epilepsia* 1994;35(Suppl 3):5-9.
8. Gagneux AR. The chemistry of carbamazepine. In: Birmayer W (ed). *Epileptic Seizures - Behaviour - Pain*. Hans Huber, Vienna 1976:120-6.
9. Morselli PL. Carbamazepine: Absorption, distribution and excretion. In: Levy RH, Dreifuss FE, Mattison RH, Meldrum BS, Penry JK (eds). *Antiepileptic Drugs*. Raven Press, New York 1989:473-90.
10. Perrucca E, Richens A. Clinical pharmacokinetics of antiepileptic drugs. In: Janz D, Frey HH (eds). *Antiepileptic Drugs. Handbook of Experimental Pharmacology*. Springer, Berlin 1984.
11. Sokić VD, Janković MS, Vojvodić MN, Radović MV. Racionalna terapija epilepsije. U: Kostić SV, Sokić VD (ured.). *Novine u lečenju neuroloških bolesti*. CIBIF, Beograd 1987;97-144.
12. Ryan SW, Forsythe I, Hartley R, Haworth M, Bowmer CJ. Slow release carbamazepine in treatment of poorly controlled seizures. *Arch Dis Child* 1990;65:930-5.
13. Commission for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30(4):389-99.
14. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures. *Epilepsia* 1981;22:489-501.
15. Baker GA. Quality of life and epilepsy: the Liverpool experience. *Clin Ther* 1998;20 (Suppl A):2-12.
16. Chadwick D. Safety and efficacy of vigabatrin and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy: a multicentre randomised double-blind study. *Lancet* 1999;9172:13-9.
17. Wieser HG. Treatment of epilepsy: where are we today? *Schweiz Rundsch Med Prax* 1996;85:74-9.

PRAGMATIC STUDY OF EFFICIENCY OF CONTROLLED-RELEASE CARBAMAZEPINE (TEGRETOL CR 400) IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH PARTIAL SEIZURES

N. M. VOJVODITSH, D. V. SOKITSH, S. M. JANKOVITSH, Z. LEVITSH
Institute of Neurology, Clinical Centre of Serbia

INTRODUCTION

Carbamazepine (CBZ) is the first choice antiepileptic drug in the treatment of partial seizures. Many clinical studies show high efficacy and good tolerance of CBZ in the majority of patients. However, poor water solubility and erratic absorption as well as autoinduction of its metabolism, cause wide and unpredictable fluctuations in CBZ serum concentration. In order to avoid these problems controlled-release formulations of CBZ (Tegretol CR 400) were developed.

PURPOSE

The aim of this study was to evaluate the efficacy, tolerance and practicality of the therapy of partial seizures in adults with controlled-release CBZ (Tegretol CR 400).

PATIENTS AND METHODS

Over a three-year period we conducted an open pragmatic study of controlled-release CBZ in the therapy of 141 adult patients with established diagnosis of localized related epilepsy. Patients with progressive brain or systemic disease were excluded. All patients had unacceptable seizure frequency and were divided into four groups: 1) 34 with newly-diagnosed epilepsy; 2) 42 with chronic epilepsy and no previous antiepileptic medication; 3) 27 with chronic epilepsy previously treated with conventional preparations of carbamazepine (CBZ); and 4) 38 with chronic epilepsy previously treated with other antiepileptic medications. Patients were switched to controlled-release CBZ and the dosage was slowly adjusted. Baseline evaluation included the analysis of efficacy, tolerance and practicality of the controlled-release CBZ therapy. Three categories of efficiency were defined: 1) successful (patients without seizures); 2) partially successful (patients with improvement of at least 50% in frequency and severity of seizures); and 3) unsuccessful therapy (same or worse than before controlled-release CBZ). Tolerance and practicality were evaluated through the analysis of side effects and frequency of daily doses, respectively. These variables were compared to the corresponding ones

after a period of at least three months of full dosage controlled-release CBZ therapy.

RESULTS

In all four groups the therapy was successful in 76%, 52%, 30% and 29%, partially successful in 18%, 43%, 30% and 32%, and unsuccessful in 6%, 5%, 40% and 39%, respectively. Side effects occurred less frequently in all 4 groups during the therapy with controlled-release CBZ. We found reduced frequency of drug administration (once or twice daily) in 97.9% of our patients.

DISCUSSION

Due to its slow and irregular absorption, short half life, wide and unpredictable fluctuation in plasma levels CBZ has decreased ability to control seizures, with the appearance of the intermittent side-effects such as diplopia, ataxia, headache and dizziness. Controlled-release formulation of CBZ sustains stable absorption and reduces fluctuations in carbamazepine serum concentration. Steady serum levels permit to the majority of patients to tolerate a higher total daily dose by reducing peak-dependent side-effects and improve compliance as a result of less frequent daily doses (1 or 2).

CONCLUSION

In patients with partial seizures controlled-release vs. conventional carbamazepine had better efficiency, based on an excellent tolerance, favorable daily dosage and superior compliance.

Key words: Carbamazepine, epilepsy. (SRP ARH CELOK LEK).

NIKOLA VOJVODIĆ
Institut za neurologiju
Klinički centar Srbije
11 000 Beograd, Dr Subotica 6

18. Perucca E. Pharmacokinetics. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook* (eds). Engel J, Pedley T. Lippencott-Raven, Philadelphia 1997:1131-53.
19. Bertilsson L, Tomson T. Clinical pharmacokinetics and pharmacological effects of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide. An update. *Clin Pharmacokinet* 1986;11:177-98.
20. Macphie GJA, Brodie MJ. Carbamazepine substitution in severe partial epilepsy: implication of autoinduction of metabolism. *Postgrad Med J* 1985;61:779-83.
21. Schaffler L, Bourgeois BFD, Luders HO. Rapid reversibility of autoinduction of carbamazepine metabolism after temporary discontinuadon. *Epilepsia* 1994;35:195-8.
22. Albaru F, Riva R, Baruzzi A. Carbamazepine clinical pharmacology: A review. *Pharmacopsychiat* 1995;28:235-44.
23. Trimble MR. Antiepileptic drugs, cognitive function, and behaviour in children: evidence from recent studies. *Epilepsia* 1990;31(Suppl 4):30-4.
24. Shek E. Chemical delivery systems and prodrugs of anticonvulsive drugs. *Adv Drug Delivery Rev* 1994;14:227-41.
25. Loscher W, Honack D. Intravenous carbamazepine: comparison of different parenteral formulations in a mouse model of convulsive status epilepticus. *Epilepsia* 1997;38:106-13.
26. Canger R, Altamura AC, Belvedere O, Monaco F, Monza GC, Muscas GC et al. Conventional vs controlled-release carbamazepine: a multicentre, double-blind, cross-over study. *Acta Neurol Scand* 1990;82:9-13.
27. Cloyd JC. Symposium introduction. *Am J Hosp Pharm* 1993;50:3-4.
28. Larkin JG, McLellan A, Munday M, Sutherland M, Butler E, Brodie MJ. A double-blind comparison of conventional and controlled-release carbamazepine in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1989;27:313-22.
29. Guizzaro A, Tata MR, Parisi A, Monza CG. Carbamazepina in formulazione a rilascio controllato: studio clinico e farmacocinetico. *Boll Lega Hal Epilep* 1987;58/59: 313-5.
30. Cramer JA. Feedback on medication dosing enhances patient compliance. *Chest* 1993;104:333-4.
31. Brodie MJ, Johanson NF. Carbamazepine in the treatment of seizure disorders: efficacy, pharmacokinetics and adverse event profile. *Rev Contemp Pharmacother* 1997;8:87-122.
32. Arroy S, Sander JWAS. Carbamazepine in comparative trials: Pharmacokinetic characteristics too often forgotten. *Neurology* 1999;53:1170-4.
33. Rodin EA, Rim CS, Rennick PM. The effects of carbamazepine on patients with psychomotor epilepsy: results of a double-blind study. *Epilepsia* 1974;15:547-61.

34. Kutt H, Solomon CL, Wasterlain C, Peterson H, Louis R, Carruthers R. Carbamazepine in difficult to control epileptic outpatients. *Acta Neurol Scand* 1975;(suppl 60):27-32.
35. Mattison RH. Current challenges in the treatment of epilepsy. *Neurology* 1994;44(Suppl 5):4-9.
36. Wilder BJ. The Treatment of epilepsy: An overview of clinical practices. *Neurology* 1995;45(Suppl 2):7-11.
37. Stoll K-D, Kramer G, Berger A. Tegretol 400 retard in epilepsy: results of a collaborative study with 473 patients. In: Kramer G, Hopf HC (eds). *Carbamazepin in der Neurologie*. Thieme, Stuttgart 1987:259-66.
38. Dhalla Z, Bruni J, Sutton J. A comparison of the efficacy and tolerability of controlled-release carbamazepine with conventional carbamazepine. *Can J Neurol Sci* 1991;18:66-8.
39. De Ridder-Vanderdeelen P, Mol L, Erdekens M, Wolf J. Treatment of newly diagnosed primary generalized tonic-clonic seizures with a controlled release formulation of carbamazepine. Poster discussion, 19th International Congress, Rio de Janeiro, 14-19th October 1991.
40. Gram L, Jonson PK. Carbamazepine: toxicity. In: Levy RH, Dreifuss FE, Mattison RH, Meldrum BS, Penry JK (eds). *Antiepileptic Drugs*. Raven Press, New York 1989:555-65.
41. Stratton MA. Drug-induced systemic lupus erythematosus. *Clin Pharm* 1985;4:657-63.
42. Richens A, Davidson DL, Cartledge NE, Easter DJ. A multicentre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in adult onset epilepsy: Adult EPILEPSY Collaborative Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:682-7.
43. Pasmans SG, Bruijnzeel-Koomen CA, van Reijssen FC. Skin reactions to carbamazepine. *Allergy* 1999;6:649-50.
44. Lević ZM. Savremeni principi u lečenju epilepsije. *Srp Arh Celok Lek* 1987;115:1215-20.
45. Plaa GL. Antiepileptic drugs - General principles: Toxicology. In: Levy RH, Dreifuss FE, Mattison RH, Meldrum BS, Penry JK (eds). *Antiepileptic Drugs*. Raven Press, New York 1989:49-58.
46. Cramer JA. Quality of life for people with epilepsy. *Meurol Clin* 1994;12:1-13.
47. Cramer JA, Mattison RH, Prevey ML et al. How Often is medication taken as prescribed? A novel assessment Technique. *JAMA* 1989;261:3273-7.
48. French J. The long-term therapeutic management of epilepsy. *Ann Int Med* 1994;120:411-22.
49. Duncan JS. Strategies for treating intractable epilepsy. In: Duncau JS, Gill JQ (eds). *Lecture Notes for the 5th Epilepsy Teaching Weekend July 7th-9th 1995*, Keble College, Oxford, UK, CD-ROM Edition 1996:Chapter 31.
50. Krämer G, Besser R. Carbamazepin retard in der Epilepsitherapie. 4 Langzeitverträglichkeit und Akzeptanz. *Akt Neurol* 1989;16:83-5.
51. Brodie MJ. Monostars: an aid to choosing an antiepileptic drug as monotherapy. *Epilepsia* 1999;40(Suppl 6):17-22.
52. McKee PJW, Blacklaw J, Butler E, Gillham RA, Brodie MJ. Monotherapy with conventional and controlled release carbamazepine: A double-blind doubledummy comparison in epileptic patients. *Br J Clin Pharmacol* 1991;32:99-104.
53. Meyden Van Der CH, Kruger AJ, Muller FO, Rabie W, Schall R. Acute oral loading of carbamazepine-CR and phenytoin in a double-blind randomized study of patients at risk of seizures. *Epilepsia* 1994;35:189-4.

Рукојис је достављен уреднишћу 25. XII 2000. године

ВЕСТИ

(Наставак са 12. стране)

Главни уредник треба да успостави поступке одбране од утицаја комерцијалног и личног интереса на уређивачке одлуке.

Власници имају право да запосле или отпусте главног уредника, али га могу сменити само због суштинских разлога: као пример рђавих уредничких одлука, неслагања с дуготрајнијим уредничким управљањем часописа или личног понашања (као што су криминални акти), који су инкомпатибилни с положајем од поверења.

Главни уредник треба да одговара највећем управном телу власничке организације, не његовом административном службенику. Главну одлуку о запошљавању уредника треба да донесе ово тело, уз отворену дискусију и уз довољно времена да би се могле чути све заинтересоване стране.

Уредници треба да се одупру свакој акцији која би могла компромитовати ове принципе у њиховом часопису, чак стављајући лични положај на коцку. Ако се направи значајан пре-

ступ у том смислу, уредник треба да изнесе и скрене на њега пајњу интернационалне медицинске јавности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Drummond R. Editors and Owners Stretching Reputation Too Far. *JAMA* 1999;(82):788.
2. Jack TE. Editors and Owners of Scientific Journals (Letter). *JAMA* 200;283:335.
3. WAME protest forced departure of NEJM editor- World Association of Medical Editors. <http://www.wame.org/archives.htm>, September 1999.
4. The Relationship between Journal Editors-in-Chief and Owners. WAME Statement on Editorial Independence. World Association of Medical Editors. <http://www.wame.org/statemnt>. June 19, 2000.

Л. Б.