

Retigabin (Trobalt®) – nové antiepileptikum k terapii farmakorezistentní fokální epilepsie

Robert Kuba

¹Centrum pro epilepsie Brno, 1. neurologická klinika LF MU FN u svaté Anny, Brno

²Středoevropský technologický institut (CEITEC), Masarykova univerzita, Brno

Retigabin je nejnovějším antiepileptikem, které se objevilo na českém trhu. Má unikátní mechanismus účinku, který spočívá v blokádě neuronálních kaliových kanálů. Na základě výsledků kontrolovaných klinických studií je jeho podávání indikováno v přídatné terapii dospělých pacientů s fokální epilepsií s fokálními nebo sekundárně generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty. Lék je podáván perorálně 3× denně v denních dávkách 600–1 200 mg po předchozí titraci. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří závratě, somnolence, bolesti hlavy a únava.

Klíčová slova: retigabin, farmakorezistentní epilepsie, nová antiepileptika.

Retigabine (Trobalt®): a novel antiepileptic agent to treat pharmacoresistant focal epilepsy

Retigabine is the most recent antiepileptic agent to have been introduced in the Czech market. It has a unique mechanism of action that involves inhibition of neuronal potassium channels. Based on the results of controlled clinical trials, its administration is indicated for the adjunctive treatment of adult patients with focal epilepsy with focal or secondarily generalized tonic-clonic seizures. The drug is administered by mouth three times a day in daily doses of 600 to 1 200 mg after previous titration. The most common adverse effects include dizziness, sleepiness, headache, and fatigue.

Key words: retigabine, pharmacoresistant epilepsy, novel antiepileptic agents.

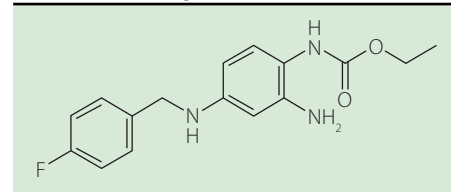
Prakt. lékař. 2013; 9(3): 110–112

Úvod

Epilepsie je nejčastější chronické neurologické onemocnění s prevalencí aktivní formy asi 8–9 případů na 1 000 obyvatel. V České republice trpí některou z forem epilepsie asi 70 000 lidí. Prevalence tohoto onemocnění je vyšší v dětské populaci. Klinické projevy epileptických záchvatů jsou různorodé a podle klasifikace epileptických záchvatů z roku 1981 dělíme epileptické záchvaty do dvou velkých skupin, na záchvaty fokální (parciální) a generalizované. Éra moderní terapie epilepsie byla zahájena před 100 lety, když byl v roce 1912 do terapie zaveden fenobarbital. Až do konce 80. let minulého století byla objevena a do klinické

praxe zavedena další antiepileptika, kterým říkáme **klasická antiepileptika**. V tuto dobu začíná éra takzvaných **nových antiepileptik**. Zatímco antiepileptický účinek klasických antiepileptik byl objeven víceméně náhodně, většina nových antiepileptik byla a je syntetizována za účelem léčby epilepsie. Do klinické praxe jich za posledních 20 let bylo zavedeno více než 15. Některá z nich našla velmi široké uplatnění v terapii epilepsie, jiná mají pouze omezené indikace a některá z nich se používají i v dalších neurologických i „neneurologických“ indikacích (léčba bolesti, migréna, psychiatrické diagnózy a další). Nejnovějším antiepileptikem, který se dostává na český trh, je **retigabin (RTG)**.

Obrázek 1. Chemická struktura retigabinu (commons.wikimedia.org)



Tento přehledný článek popisuje základní charakteristiky tohoto léku (tabulka 1).

Chemická struktura

Retigabin je chemicky ethylester kyseliny N-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)-phenyl) karbamové. Její chemickou strukturu ukazuje obrázek 1.

Tabulka 1. Základní informace o retigabinu

Základní informace o RETIGABINU (TROBALT®)	
Indikace	Přídatná terapie dospělých pacientů s fokální epilepsií
Hlavní mechanismus účinku	Blokáda neuronálního K ⁺ kanálu [KCNQ2–5 (Kv7.2–7.5)]
Biologická dostupnost po perorálním podání	60 %
Vazba na plazmatické bílkoviny	80 %
Eliminace	Renální exkrece (hlavní cesta); acetylace, glukuronidace
Frekvence podávání	3× denně
Dávkování	Iniciální dávka: 100–300 mg denně Titrace: navýšení o 100–150 mg týdně Udržovací dávka: 600–1 200 mg denně
Nejčastější nežádoucí účinky	Závratě, somnolence, únava, bolesti hlavy
Rizikové skupiny pacientů z hlediska dalších nežádoucích účinků	Starší pacienti, pacienti s anamnézou renálního, kardiálního a psychiatrického onemocnění
Kontraindikace	Alergie, gravidita, laktace
Absence klinických dat	Děti, monoterapie fokální epilepsie, generalizované epilepsie

Mechanismus účinku

RTG má zcela unikátní hlavní mechanismus účinku, který se nevyskytuje u žádného z dostupných a klinicky používaných antiepileptik. Je **blokátozem neuronálního K⁺ kanálu [KCNQ2–5 (Kv7.2–7.5)]**. Tímto mechanismem působí hyperpolarizaci membránového potenciálu a vede ke snížení neuronální excitability. Vykazuje největší afinitu k podjednotkám Kv7.2 a 7.3. RTG neovlivňuje kardiální K⁺ kanály (Kv7.1). Předpokládá se, že má i další mechanismy účinku, které jsou slabší než popsané ovlivnění K⁺ kanálů. Pravděpodobně se jedná o ovlivnění napětově řízených Na⁺ kanálů, Ca²⁺ kanálů a zřejmě potencuje i gabaergní inhibici ovlivněním GABA_A receptorů (1, 5).

Farmakokinetika a interakce s ostatními antiepileptiky

RTG je při perorálním podání rychle absorbován, 80 % se váže na plazmatické bílkoviny. Eliminační poločas RTG ($t_{1/2}$) 7,4–9,2 hodin po jednorázovém podání a 6,8–7,2 hodin v ustáleném stavu (steady state), v klinické praxi to znamená nutnost podávání léku 3x denně (8). Absorpce RTG není ovlivňována příjmem potravy.

Hlavní cestou eliminace léku je renální exkrece. Menší část léku je metabolizována játry zejména glukuronidací, méně acetylací. RTG není substrátem, inhibítorem ani induktorem cytochromu P450. Z tohoto důvodu neovlivňuje plazmatické koncentrace antiepileptik, která jsou tímto enzymatickým systémem metabolizována. Jedná se o klasická antiepileptika fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, valproáty a z nových antiepileptik topiramát (8). Klinické studie ukazují, že pravděpodobně nemá ani klinicky významnou interakci s lamotriginem i přesto, že obě antiepileptika jsou eliminována převážně N-glukuronidací a renální exkrecí. Antiepileptika, která indukují hepatální glukuronidaci, fenytoin a karbamazepin, zvyšují hepatální clearance RTG asi o 30%.

Jiná studie u žen prokázala, že RTG neovlivňuje farmakokinetiku perorálních kontraceptiv (ethinilestradiol a norgestrel) (4, 8).

Účinnost – preklinické studie

RTG prokázal účinnost u řady experimentálních modelů epilepsie (navozených „maximálním elektrošokem“, pentylentetrazolem, NMDA a pikrotoxinem). Výsledky těchto animálních studií se staly podkladem pro zahájení klinického testování léku. Animální studie provedené na jiném modelu farmakorezistentní epilepsie (způsobené tzv. amygdalárním kindlingem) prokázaly, že RTG může být účinný i v případě rezistence na jiná antiepileptika (1, 8).

Účinnost – humánní studie

Každé nové antiepileptikum, které vstupuje do fáze II a III klinického testování, je vždy zkoušeno na dospělých pacientech s farmakorezistentní fokální epilepsií, s fokálními a sekundárně generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty. V těchto studiích je vždy používán v kombinaci s dalšími 1–3 antiepileptiky. Základními parametry hodnocení bývají obvykle tzv. procentuální redukce záchvatů a tzv. responder rate. Průměrná procentuální redukce záchvatů vyjadřuje v procentech pokles/změnu počtu záchvatů (obvykle za jeden průměrný měsíc sledování) při srovnání se stavem před léčbou. Pokud je redukce záchvatů ve sledovaném období u individuálního pacienta vyšší než 50%, je takový pacient označen za „respondéra“, tedy pacienta, který na terapii „odpovídá“. Pokud je redukce záchvatů nižší než 50%, pacient je označen za „non-respondéra“. Tyto klinické studie jsou obvykle kontrolované placebem, a pokud má nové antiepileptikum pokračovat na cestě ke klinické praxi, je třeba, aby prokázalo statisticky signifikantně vyšší účinnost při srovnání s placebem. Dvojitě slepá fáze kontrolovaných studií antiepileptik v přídatné terapii trvá obvykle 12–16 týdnů a je následována otevřenou, nezaslepenou, fází studie.

Zásadní kontrolovanou studií fáze IIb byla klinická studie 205. Jednalo se o multicentrickou, randomizovanou, dvojitě-slepou a placebem kontrolovanou studii u dospělých pacientů s fokální epilepsií. RTG byl podáván v přídatné terapii v dávkách 600, 900 a 1 200 mg denně, rozdělených do tří dávek. Dvojitě slepá fáze trvala 16 týdnů. Z 399 randomizovaných pacientů 279 dokončilo zaslepenou část studie. Medián procentuální redukce počtu záchvatů byl 23, 29 a 35 % u pacientů léčených 600, 900 a 1 200 mg RTG denně. U pacientů léčených placebem byl medián procentuální redukce záchvatů 13%. Tento rozdíl byl statisticky signifikantní ($p < 0,001$). Responder rate u pacientů léčených RTG byl 23, 32 a 33 % při dávkách 600, 900 a 1 200 mg denně, u pacientů léčených placebem byl 16%. I tento rozdíl byl statisticky signifikantní. Studie tak prokázala superioritu RTG proti placebu v přídatné terapii pacientů s fokální epilepsií, stejně jako účinnost závislou na dávce (čím vyšší dávka, tím lepší účinnost) (7).

Dvě zásadní kontrolované studie fáze III byly publikovány teprve nedávno. Jednalo se o studii RESTORE 1 a 2 [Retigabine (adjunctive therapy) Efficacy and Safety Study for Partial Onset Refractory Seizures in Epilepsy] (2, 3). Obě kontrolované studie měly velmi podobný design a shodnou indikaci, podobně jako studie 205. Studie RESTORE 1 srovnávala účinnost RTG v dávce 1 200 mg denně proti placebo, studie RESTORE 2

denní dávky 600 a 900 mg proti placebo. Srovnání všech použitých dávek RTG proti placebo prokázalo statisticky signifikantně vyšší účinnost léku.

Porter a kol. publikovali v roce 2012 integrovanou analýzu všech uvedených kontrolovaných studií. Do těchto studií bylo celkem randomizováno 1 240 pacientů, z toho 813 k léčbě RTG a 427 k podávání placebo. Studii dokončilo 61–76 % pacientů léčených RTG (nejčastější příčinou předčasného ukončení studie byly nežádoucí účinky) vs. 81 % nemocných ze skupiny placebo (nejčastější příčinou předčasného ukončení studie byla nedostatečná účinnost léčby). Podíly responderů v průběhu udržovací fáze studií byly signifikantně vyšší při léčbě RTG při srovnání s placebem. Účinnosti RTG vykazovala efekt závislý na dávce (čím vyšší dávka, tím vyšší účinnost) (obrázek 2). Totéž platilo i při analýze dalšího parametru, tedy procentuální redukce záchvatů (obrázek 3). Při srovnání s placebem byl počet pacientů zcela bez záchvatů v průběhu udržovací i dvojitě zaslepené fáze signifikantně vyšší pouze při dávce RTG 1 200 mg denně (6).

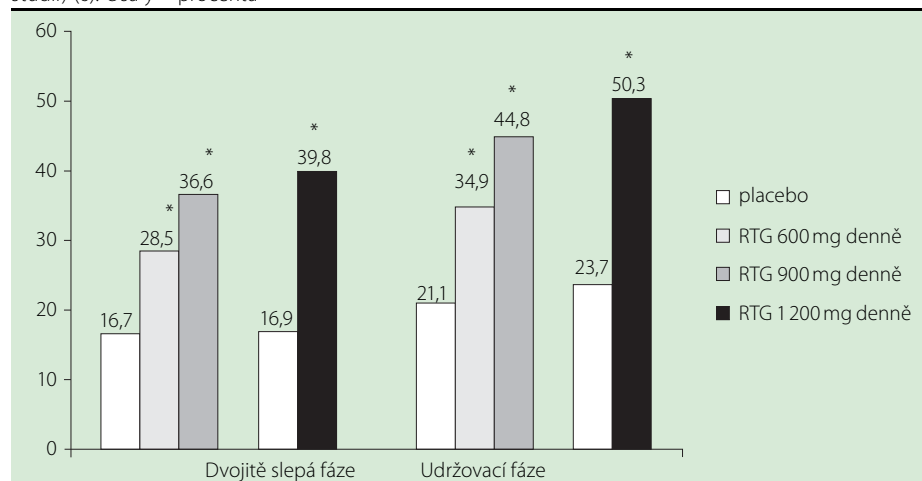
Nežádoucí účinky

Porterova integrovaná analýza kontrolovaných studií nenalezla signifikantní rozdíly vitálních parametrů, laboratorních hodnot a fyzikálního i neurologického vyšetření u pacientů léčených RTG a placebem (6). Je třeba upozornit na následující možné závažnější nežádoucí účinky, které se v průběhu kontrolovaných studií objevily sice velmi vzácně, nicméně by mohly mít závažnější klinický dopad. Všechny tyto vedlejší účinky jsou uvedeny i v SPC léku:

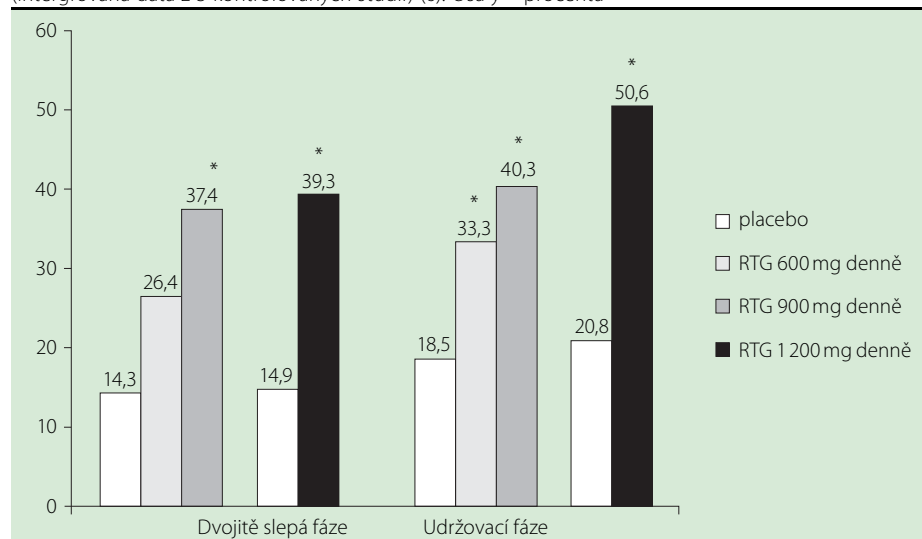
- Urogenitální nežádoucí účinky: dysurické obtíže nebo močová retence (obvykle během prvních 8 týdnů léčby).
- Kardiální nežádoucí účinky: arytmie – rizikovi jsou pacienti s anamnézou kardiálního onemocnění, pacienti starší 65 let a pacienti s hypokalemií a hypomagnezemií (v klinických studiích vedl RTG v dávce 1 200 mg/den k prodloužení QT intervalu).
- Stav zmatenosti: tento psychiatrický nežádoucí účinek byl v kontrolovaných studiích referován u 4–16 % pacientů, jednoznačně v závislosti na denní dávce RTG. Nejvyšší výskyt byl u dávky 1 200 mg denně.

Většina nežádoucích účinků se v kontrolovaných studiích vyskytovala zejména v titrační fázi; nejčastěji byly zaznamenány **závratě, somnolence, bolesti hlavy a únava**. Vyšší incidence těchto vedlejších účinků byla vázána na vyšší denní dávky RTG. U 13 % pacientů léčených RTG došlo k nárůstu tělesné hmotnosti o více než 7 % (6).

Obrázek 2. Responder rate pacientů léčených RTG vs. placebo (Intergovaná data z 3 kontrolovaných studií) (6). Osa y – procenta



Obrázek 3. Percentuální redukce záchvatů pacientů léčených RTG vs. placebo (Intergovaná data z 3 kontrolovaných studií) (6). Osa y – procenta



Použití RTG v klinické praxi

Indikace

RTG je v současné době indikován k **přidatné léčbě fokální epilepsie u dospělých pacientů s fokálními nebo sekundárně generalizovanými tonicko-klonickými epileptickými záchvaty**. Je absolutně kontraindikován při známé alergii na RTG, v těhotenství, při kojení. Neexistují klinická data o účinnosti a snášenlivosti u dětí s epilepsií. Nejsou zkušenosti s monoterapií fokální epilepsie ani s účinností u jiných typů epilepsie (generalizované epilepsie).

Dávkování

Oficiální doporučení rozdělují dávkování RTG do následujících fází:

1. Inicializace terapie: 3 × 100 mg denně
2. Titrace: maximální zvýšení o 150 mg za jeden týden dle individuální klinické odpovědi a vedlejších účinků

3. Udržovací terapie: 600–1 200 mg denně (rozděleno do 3 denních dávek). Dávka 1 200 mg je maximální denní dávkou léku.

Pacienti s farmakorezistentní epilepsií, u nichž je RTG indikován, jsou často léčeni kombinovanou terapií dvěma nebo třemi jinými antiepileptiky. Z toho důvodu přistupujeme často k nižší iniciační dávce (do 100 mg denně) a pomalejší titraci (maximální zvýšení o 100 mg týdně). Domnívám se, že tato opatření povedou k nižší incidenci nežádoucích účinků a sníží počet pacientů, u kterých bude terapie z tohoto důvodu vysazena. Nutnost podávání léku 3× denně je nevýhodou léku. Všechna dostupná epileptika jsou podávána 1× nebo 2× denně, a proto může tato skutečnost vést ke zhoršení compliance pacienta. Z důvodu popsaných nežádoucích účinků je třeba zvážit použití RTG u pacientů s anamnézou renálního, kardiálního nebo psychiatrického onemocnění a u starších pacientů.

Preskripce

Předepisování Trobalu® se v současné době provádí v režimu VILP (zvláště inovativní léčivé přípravky). V praxi to znamená, že je jeho preskripce vázána pouze na pojišťovny schválená pracoviště (v ČR 8 pracovišť). Není předepisován na recept, ale je nemocničním zařízením vykazován jako zvlášť účtovaný přípravek na základě smlouvy mezi zdravotnickým zařízením a zdravotní pojišťovnou. Tato situace by se měla změnit v polovině roku 2013.

V současné době jsou na trhu dostupná následující balení Trobalu®: Starter pack (titrace) – 21 × 50 a 42 × 100 mg; 21 × 50 mg; 84 × 100 mg; 84 × 200 mg a 84 × 300 mg.

Závěr

RTG je dalším z nových antiepileptik přicházejících na český trh. I když v současnosti nejsou s tímto lékem v České republice dostatečné klinické zkušenosti, kontrolované i otevřené studie provedené v posledních 10 letech s tímto lékem jsou příslibem, že RTG bude dalším účinným antiepileptikem v terapii pacientů s fokální epilepsií.

Literatura

1. Barrese V, Miceli F, Soldovieri MV, et al. Neuronal K⁺ channel openers in the management of epilepsy: role and potential of Retigabine. Clin Pharmacol 2010; 2: 225–236.
2. Brodie MJ, Lerche H, Gil-Nagel A, et al. Efficacy and safety of adjunctive ezogabine (retigabine) in refractory partial epilepsy. Neurology 2010; 75: 1817–1824.
3. French JA, Abou-Khalil BW, Leroy RF, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of ezogabine (retigabine) in partial epilepsy. Neurology 2011; 76: 1555–1563.
4. Luszczki JJ. Third-generation antiepileptic drugs: mechanisms of action, pharmacokinetics and interactions. Pharmacol Rep 2009; 61: 197–216.
5. Meldrum BS, Rogawski MA. Molecular targets for antiepileptic drug development. Neurotherapeutics 2007; 4: 18–81.
6. Porter RJ, Burdette DE, Gil-Nagel A, et al. Retigabine as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures: integrated analysis of three pivotal controlled trials. Epilepsy Res 2012; 101: 103–112.
7. Porter RJ, Partiot A, Sachdeo R, et al. Randomized, multicenter, dose-ranging trial of retigabine for partial-onset seizures. Neurology 2007; 68: 1197–1204.
8. Tikoo D, Gupta M. Retigabine (Ezogabine) for management of partial onset seizures: A mini review. Int J Pharmacol ad Clin Sci 2012; 1: 85–90.

Článek přijat redakcí: 27. 3. 2013

Článek přijat k publikaci: 23. 4. 2013

prof. MUDr. Robert Kuba, Ph.D.

Centrum pro epilepsie Brno
1. neurologická klinika LF MU FN u svaté Anny, Brno,
Středoevropský technologický institut (CEITEC), Masarykova univerzita, Brno
Pekařská 53, 602 00 Brno
robert.kuba@fnusa.cz

