

NOVOS MEDICAMENTOS ANTIEPILÉPTICOS

JOSÉ PIMENTEL E FRANCISCO PINTO

Núcleo de Estudos de Epilepsia. Serviço de Neurologia. Hospital de Santa Maria. Lisboa

RESUMO

O progresso realizado na descoberta de novos antiepilépticos (AEs) justifica-se pela elevada percentagem de doentes mal controlados com a terapêutica anticonvulsivante clássica (25%), dos quais apenas um reduzido número tem indicação para cirurgia da epilepsia. Apesar deste esforço, o AE ideal, isto é, com um mecanismo de acção perfeitamente estabelecido, eficaz em monoterapia em todos os tipos de crises epilépticas, com um perfil farmacocinético perfeito, sem efeitos colaterais ou teratogénicos, não interferindo com outros medicamentos e disponível sob várias formas medicamentosas, está ainda longe de ter sido descoberto. Os novos AEs resultam quer da modificação das moléculas ou das formas de apresentação das drogas já existentes, quer da acção no balanço inibição / excitação dos neurotransmissores principais envolvidos no desencadear das crises epilépticas: o ácido γ -aminobutírico (GABA) como inibidor, o glutamato (GLU) como excitatório, outros havendo cujo modo de acção é desconhecido. As novas drogas já comercializadas entre nós (Vigabatrin), em vias de o serem (Lamotrigine, Oxcarbazepina) ou à disposição noutros países (Gabapentin, Zonisamida) são descritas em pormenor, salientando-se as características farmacocinéticas, os efeitos acessórios, as interacções com outros AEs, os tipos de crises ou de síndromos epilépticos em que estão indicadas, bem como as doses médias de utilização. Conclui-se que os novos medicamentos trouxeram um benefício importante no controlo dos doentes refractários à terapêutica anticonvulsivante clássica, impondo-se novos ensaios clínicos em mono e politerapia com o objectivo de desenvolver novas estratégias terapêuticas.

SUMMARY

New antiepileptic medications

Progress made in the development of new antiepileptics (AEs) is justified by the high percentage of refractory patients to the available medical therapy (25%), although only a minority of cases are deemed suitable for surgical therapy. Yet, the ideal AE, that is, with a well-known mechanism of action, effective in monotherapy for all epileptic fits, with a perfect pharmacokinetic profile, with no adverse or teratogenic effects, with no drug interactions and available under many formulations, is far from being developed. The new AEs arise either from modification of already marketed drug molecules or clinical formulations or from the effectiveness on the excitatory / inhibitory balance of the major neurotransmitters involved in the pathogenesis of seizures, the γ -amino-butyric acid (GABA) as the inhibitory, and the glutamate (GLU) as the excitatory one. However, the mechanism remains unknown in a few of them. Those new AEs already marketed in Portugal (Vigabatrin), soon to be (Lamotrigine, Oxcarbazepine) or available abroad only (Gabapentin, Zonisamide) are reviewed with special emphasis on their pharmacokinetic profile, side effects, interaction with other AEs, and clinical use. In conclusion, these new drugs have brought a very important advancement in the management of refractory patients, but the development of well-designed comparative trials involving both monotherapy and polytherapy has become important in order to develop useful strategies in the drug management of epilepsy.

INTRODUÇÃO

Serão necessários novos antiepilépticos ?

Calcula-se existirem hoje, em todo o mundo, cerca de 50 milhões de epiléticos, dos quais 25% estão mal controlados, isto é, são resistentes à terapêutica antiepiléptica¹. Durante muitos anos a carbamazepina (CBZ), a difenilhidantoína (PHT), o valproato de sódio (VPA) e o próprio fenobarbital (PB) foram, quer em mono ou politerapia, as drogas mais frequentemente utilizadas para tratar esta doença; o VPA foi o último a ser comercializado, em França², em 1967, sendo apenas introduzido nos Estados Unidos em 1978.

Como apenas um escasso número destes doentes refractários poderá ser candidato a cirurgia da epilepsia, a melhoria do dia-a-dia dos remanescentes depende do desenvolvimento de medicamentos com propriedades anticimiciais mais efectivas.

Nos últimos anos tem havido um grande esforço da indústria farmacêutica quer na síntese de novas moléculas com estes requisitos quer na modificação das já existentes; consequentemente a comunidade médica mundial (incluindo a portuguesa) tem sido enriquecida com novos antiepilépticos (AEs), tanto já comercializados como em vias de o serem.

Neste artigo pretende-se fazer a revisão dos aspectos mais relevantes destas novas drogas pela sua importância, actual ou futura, no tratamento da epilepsia.

Existirá já o antiepiléptico ideal ?

Os AEs clássicos, para além do facto de não serem totalmente eficazes no controlo das crises ou dos diferentes síndromos epiléticos, podem apresentar características farmacocinéticas ou farmacodinâmicas indesejáveis e efeitos acessórios ou teratogénicos não negligenciáveis, todos constituindo factores eventualmente impeditivos da sua utilização. Conquanto a síntese de novas moléculas tenha em conta estes considerandos, ainda não foi obtido o anticonvulsivante com as características desejáveis, ou seja, estamos longe de ter à disposição o AE ideal.

Que características deverão eles possuir para poderem ser considerados como tal? (*Quadro 1*). Em primeiro

Quadro 1 – O Antiepiléptico ideal

1. Mecanismo de acção conhecido
2. Farmacocinética
 - ✓ Absorção gastrointestinal rápida
 - ✓ Biodisponibilidade total
 - ✓ Cinética linear
 - ✓ Ausência de ligação às proteínas
 - ✓ Não produção de metabolitos activos
 - ✓ Ausência de indução hepática
 - ✓ Tempo de semivida prolongado
3. Farmacodinâmica
 - ✓ Sem efeitos colaterais ou teratogénicos
 - ✓ Sem interacções medicamentosas
 - ✓ Eficaz em monoterapia em todos os tipos de crises ou síndromos epiléticos
4. Várias formas medicamentosas
5. Barato

lugar um mecanismo de acção perfeitamente conhecido; por outro, eficácia em todos os tipos de crises ou síndromos epiléticos. Quanto às características farmacocinéticas: absorção gastrointestinal rápida, biodisponibilidade total, cinética linear, ausência de ligação às proteínas séricas e de indução hepática, não produção de metabolitos activos, tempo de semivida de eliminação prolongado. No concernente aos aspectos farmacodinâmicos: inexistência de efeitos colaterais ou teratogénicos ou de interacções com outras drogas, mormente com os restantes AEs. Finalmente várias vias de administração, possibilitando a sua utilização nos vários grupos etários e em situações de urgência. Preferentemente, preço reduzido.

Quais os mecanismos de acção dos novos antiepilépticos ? (*Quadro 2*)

Uma das formas de procura consistiu na modificação das formulações já existentes: foram conseguidas e introduzidas no nosso mercado já há algum tempo as *apresentações de libertação controlada da CBZ e do VPA* os quais, ao permitirem a redução do número de tomas, tornaram a terapêutica mais cómoda e aumentaram a aderência do doente. Outra vantagem é a das concentrações séricas terem menos oscilações, daí resultando maior eficácia com menos efeitos adversos.

Merece referência ainda o aparecimento recente da *forma injectável do VPA*³, enriquecendo a escassa panóplia dos AEs passíveis deste modo de administração, bem como de um derivado fosforilado hidrossolúvel da PHT – *fosfenitoína* – que permite a sua administração por via intramuscular⁴. Outra perspectiva foi a modificação das moléculas já existentes, procurando manter a eficácia da droga mãe, reduzindo os seus efeitos indesejáveis; surge, assim, a *Oxcarbazepina*, num futuro próximo a ser comercializada no nosso país.

No entanto a pesquisa de novos AEs tem-se fixado na inibição sináptica⁵⁻⁷. No sistema nervoso central há dois

Quadro 2 – Mecanismo de acção dos novos antiepilépticos

1. Modificação dos existentes
 - 1.1. Modificação de formulações pré-existentes:
 - ✓ Ácido valpróico injectável*
 - ✓ Ácido valpróico* e Carbamazepina de libertação prolongada*
 - 1.2. Modificação de moléculas primárias:
 - ✓ Oxcarbazepina**
 - ✓ Fosfenitoína
2. Efeito no balanço inibição/excitação
 - 2.1. Pró-drogas / análogos de substâncias inibitórias - Progabide, Milacemide, Taltrimide
 - 2.1. Impedimento da degradação do GABA - Tiagabine e Vigabatrin*
 - 2.2. Inibição do glutamato - Lamotrigine**, Ramacemide
3. Mecanismo de acção não totalmente estabelecido
 - Felbamato, Gabapentin***, Topiramato, Zonisamide***

* - Comercializado em Portugal; ** - Em vias de comercialização em Portugal; *** - Comercializados noutros países.

tipos de neurotransmissores, os rápidos, provocando respostas pós-sinápticas em milissegundos, os lentos, em segundos ou minutos, respostas essas que podem ser mediadas através de mecanismos iônicos ou por um sistema de um segundo mensageiro. Os mais importantes neurotransmissores rápidos são o ácido γ -aminobutírico (GABA), inibidor, e o glutamato (GLU), excitador; em pequena proporção algumas sinapses utilizam os neurotransmissores lentos – monoaminas e neuropéptidos – os quais têm um papel de modulação. Embora estes possam ser relevantes, diminuindo o limiar convulsivante, o fenómeno mais importante na gênese da epilepsia parece ser um defeito na transmissão nos neurónios utilizadores do GLU ou do GABA, pelo que a pesquisa se centrou nestes neurotransmissores, sobretudo no último.

O GABA, formado nos terminais pré-sinápticos por descarboxilação do GLU efectuada pela descarboxilase do ácido glutâmico, activa os receptores GABA_A, do que resulta a abertura dos canais de cloro na membrana pós-sináptica, permitindo o fluxo de iões Cl⁻ com a consequente hiperpolarização do neurónio e inibição das descargas epilépticas; finalmente é destruído pela GABA-transaminase (GABA-T) acabando por se converter em succinato, ao mesmo tempo que se forma mais GLU².

Como o próprio GABA não passa a barreira hematoencefálica produziram-se drogas que, uma vez ultrapassado aquele obstáculo, nele se transformassem. Esta estratégia levou à produção do *Progabide*^{1,8,9}, eficaz no animal de experiência, menos satisfatório no ser humano¹⁰, o qual se converte, no cérebro, em GABA, ou de análogos de outras substâncias inibitórias: a *Milacemide*¹, pró-droga da glicina, e a *Taltrimide*¹, análoga da taurina, ambas ainda longe de serem comercializadas.

Uma tática diferente consistiu na inibição da GABA-T, evitando o catabolismo do GABA; surge assim o *Vigabatrin*¹¹, já introduzido no nosso mercado. Também se procurou evitar a reabsorção do GABA pelas células gliais, aumentando o efeito deste neurotransmissor; a droga capaz desta acção, a *Tiagabine*, ainda está em ensaio de fase II².

Modernamente os interesses desviaram-se para o outro pólo da questão: o neurotransmissor excitatório – o GLU. Descreveram-se vários tipos de receptores pós-sinápticos para este; a experimentação animal mostrou serem os NMDA (receptores onde se liga um dos seus agonistas, o n-metil-D-aspartato) os mais importantes^{1,2}. A sua excitação leva à abertura dos canais iônicos com entrada de Na⁺ e Ca²⁺ para dentro da célula e saída de K⁺ e consequente produção de um potencial excitatório pós-sináptico. A *Ramacemide*, antagonista dos receptores NMDA, também está em ensaio de fase II². A *Lamotrigine* bloqueia a libertação patológica do GLU e do aspartato⁶ e estará muito em breve à nossa disposição.

Alguns AEs modernos provêm da experimentação em modelos animais onde, embora o seu modo de acção seja desconhecido, se mostraram eficazes; é o caso, entre outros, da *Zonisamida*^{2,7,12}, ainda comercializada em muito poucos países, usada no tratamento da epilepsia báltica, do *Gabapentin*⁶ (comercializado nos EUA e Reino Unido), do *Felbamato*¹¹ (retirado provisoriamente dos

circuitos comerciais devido a alguns efeitos colaterais indesejáveis) e do *Topiramato*⁷ (ainda em ensaio). É concebível, à semelhança da PHT, que possam bloquear os canais de Na⁺; de qualquer modo, a investigação centrada na modulação dos canais iônicos mediadores da excitabilidade neuronal intrínseca parece ser promissora no desenvolvimento de novos AEs¹, averiguando ainda a possibilidade de se diminuir a excitabilidade por interferência nos canais de K⁺ e de Ca²⁺.

Os novos antiepilepticos (Quadros 3, 4 e 5)

Descrevemos em pormenor os já comercializados no nosso país ou no estrangeiro bem como os que o virão a ser brevemente entre nós.

A **Oxcarbazepina (OXC)** é um composto ceto, quimicamente análogo a CBZ (pró-droga), diferindo dela pela existência de um grupo na posição 10, 11¹¹. É total e rapidamente absorvido após administração oral, sendo transformado no seu metabolito activo – 10, 11-dihidro-10-hidroxicarbamazepina – ao qual é devido a acção anti-epiléptica¹¹. Tem uma cinética linear, a ligação às proteínas séricas é de cerca de 50%, a vida média de 8 a 12 horas e não é indutor hepático¹¹.

Quadro 3 – Interacções dos novos antiepilepticos

Antiepilepticos adicionados	Antiepilepticos existentes			
	PHT	CBZ	VPA	PB
VGB	↑	-	-	-
LMT	-	↓	-	-
OXC	-	-	-	-
GBP	-	-	-	-
ZNS	-	-	-	-

VGB-Vigabatrin; LMT-Lamotrigine; OXC-Oxcarbazepina; GBP-Gabapentine; PHT-Hidantoína; CBZ-Carbamazepina; VPA-ácido Valpróico; PB-Fenobarbital; ZNS-Zonisamide; - Sem interacção.

Quadro 4 - Interacções dos novos antiepilepticos

Antiepilepticos adicionados	Antiepilepticos existentes				
	VGB	LMT	OXC	GBP	ZNS
PHT	-	↓	-	-	↓
CBZ	-	↓	-	-	↓
VPA	-	↑	-	-	-
PB	-	↓	-	-	-

VGB-Vigabatrin; LMT-Lamotrigine; OXC- Oxcarbazepina; GBP-Gabapentine; PHT-Hidantoína; CBZ-Carbamazepina; VPA-ácido Valpróico; PB-Fenobarbital; ZNS-Zonisamide; - Sem interacção.

as 6 horas, tem uma vida média longa, quer em mono (entre 50 a 68 horas) quer em politerapia (\pm 28 horas), e é predominantemente excretada pela urina¹¹.

Parece ser bem tolerada, assinalando-se como principais efeitos acessórios, quando em monoterapia, sonolência, anorexia e cefaleias²⁸. Existe, contudo, referência a incidência elevada de cálculos renais²⁹.

A vida média da ZNS diminui quando administrada em associação com a CBZ ou a PHT²⁸.

Em monoterapia, alguns ensaios evidenciam uma eficácia que ronda os 50% de decréscimo do número de crises parciais em cerca de também 50% dos doentes^{28,30}.

As doses diárias variam entre 6 e 11 mg/kg/dia, geralmente em toma única. Existe alguma evidência que a repartição da dose por três tomas reduz os efeitos acessórios¹¹.

CONCLUSÃO

Como acabamos de ver, o futuro, para uma boa parte dos doentes epiléticos, parece mais promissor: não só alguns dos novos AEs estão já comercializados como se prevê que a totalidade deles o seja na próxima década.

A eficácia acrescida destas novas drogas prende-se, certamente, com o conhecimento do mecanismo de acção da maior parte delas, permitindo racionalizar a sua utilização. As características farmacocinéticas, por seu turno, parecem ser bastante favoráveis, devendo salientar-se o tempo de vida média prolongado de muitos implicando maior comodidade na sua administração.

Embora estes novos anticonvulsivantes tenham ainda efeitos acessórios, estes não são, regra geral, mais intensos ou frequentes que os dos AEs clássicos, desaparecendo habitualmente ou com a diminuição da dosagem ou com a descontinuação da droga. Particularizando, a OXC parece poder vir a substituir eficazmente a droga com ela aparentada - CBZ - não só pela redução do número de casos de eritema cutâneo como pela sua provável acção não teratogénica.

Regra geral, estas novas drogas cobrem eficazmente, como terapêutica adjuvante, todos os tipos de crises embora a grande maioria dos ensaios digam respeito às parciais. É digno de realce o papel de alguns destes novos compostos - FBM e LMG - no síndrome de Lennox-Gastaut.

Por outro lado, algumas das novas formulações dos AEs, como sejam as de libertação prolongada, permitem menos flutuações diurnas das concentrações plasmáticas; ao mesmo tempo aumentam a aderência do doente à terapêutica.

A interacção com outros AEs deve continuar a ser do conhecimento do médico, para que se possam aproveitar todas as potencialidades destas novas moléculas.

Tornam-se também necessários novos ensaios terapêuticos comparativos bem desenhados, respeitantes quer a mono quer a politerapia, com o objectivo de desenvolver novas estratégias no manejo médico da epilepsia.

Como foi dito no início, não temos ainda o AE ideal mas caminhamos, seguramente a passos largos, para esse desiderato.

AGRADECIMENTO

Os autores agradecem à Sra. D. Maria Gabriela Baptista a assistência técnica prestada para a elaboração do manuscrito.

BIBLIOGRAFIA.

1. PORTER R J, ROGAWSKI M A: New antiepileptic drugs: From serendipity to rational discovery. *Epilepsia*, 1992; 33 (Suppl. 1):S1-S6.
2. RICHENS A: New drugs for epilepsy: A rapidly changing scene. *Acta Neurol Scand*, 1992; 86 (Suppl. 140):65-70
3. RAMSAY R E, UTHMAN B M, LEPPIK I et al: Cardiovascular safety and tolerance of intravenous sodium valproate as replacement therapy of oral divalproex Na: 1 double-blind placebo-controlled study. *Epilepsia* 1990; 31:618
4. LEPPIK I E, BOUCHER B A, WILDER B J et al: Pharmacokinetics and safety of a phenytoin produg given IV or IM in patients. *Neurology* 1990; 40:456-460
5. L-SCHER W, SCHMIDT D: New investigational drugs for epilepsy. *Curr Opin Invest Drugs* 1993
6. MACDONALD R, KELLY K M: Antiepileptic drug mechanisms of action. *Epilepsia* 1993; 34 (Suppl. 5):S1-S8
7. PORTER R J: Substances under clinical development. In: Dam M, Gram L, eds. *Comprehensive Epileptology*, New York: Raven Press 1990: 671-682
8. DAM M, GRAM L, PHILBERT A et al: Progabide: a controlled trial in partial epilepsy. *Epilepsia* 1983; 24:127-134
9. LOISEAU P, DUCH... B: Progabide. In: Dam M, Gram L, eds. *Comprehensive Epileptology*, New York: Raven Press 1990: 641-653
10. SCHMIDT D, UTECH K: Progabide for refractory partial epilepsy: a controlled add-on trial. *Neurology* 1986; 36:217-221
11. LEPPIK I E, GRAVES N: New antiepileptic drugs. In: Devinsky O, ed. *Neurologic Clinics - Epilepsy I - Diagnosis and treatment*, Philadelphia: W.B. Saunders Company 1993: 933-950
12. SCHMIDT D, JACOB R, LOISEAU P et al: Zonisamida for add-on treatment of refractory epilepsy: a European double-blind trial. *Epilepsy Res* 1993; 15:67-73
13. DAM M, EKBERG K, LOYNING Y, et al: (The Scandinavian Oxcarbazepine Study Group): A double-blind study comparing oxcarbazepine and carbamazepine in patients with newly diagnosed, previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res* 1989; 3:70-76
14. FRIIS M L, KRISTENSEN O, BOAS J et al: Therapeutic experiences with 947 epileptic out-patients in oxcarbazepine treatment. *Acta Neurol Scand*, 1993; 87:1224-1227
15. MORROW J: The pharmacokinetics of the individual antiepileptic drugs. In: Dam M, ed. *A practical approach to epilepsy*, New York: Pergamon Press 1991; 87-104
16. GRANT S M, HEEL R C: Vigabatrin: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic, and therapeutic potential in epilepsy and disorders of motor control. *Drugs* 1991; 41:889-926
17. PECK A W: Clinical pharmacology of Lamotrigine. *Epilepsia* 1991; 32 (Suppl. 2):S9-S12
18. WOLF P: Lamotrigine: preliminary clinical observations on pharmacokinetics and interaction with traditional antiepileptic drugs. *J Epilepsy* 1992; 5:73-79
19. RAMSAY R E: Advances in pharmacotherapy of epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34 (Suppl. 5):S9-S16
20. BETTS T: Clinical uses of Lamotrigine. *Seizure* 1992; 1:3-6
21. BETTS T, GOODWIN G, WITHERS R M et al.: Human safety of Lamotrigine. *Epilepsia* 1991; 32 (Suppl. 2):S17-S21
22. JAWAD S, RICHENS A, GOODWIN G et al: Controlled trial of Lamotrigine (Lamictal) for refractory partial seizures. *Epilepsia* 1989; 30:356-363
23. RICHENS A, YUEN A W: Overview of the clinical efficacy of Lamotrigine. *Epilepsia* 1991; 32 (Suppl. 2): S13-S16
24. TIMMINGS P L, RICHENS A: Lamotrigine as an add-on drug in the management of Lennox-Gastaut Syndrome. *Eur Neurol* 1992; 32: 305-307
25. CHADWICK D: Gabapentin. In: Peddley T A, Meldrum B S, eds. *Recent advances in epilepsy (vol. 5)*, New York; Churchill Livingstone 1992: 211-221
26. FOOT M, WALLACE J: Gabapentin. *Epilepsy Res* 1991; (Suppl. 3):109-114
27. LEPPIK I E, WOLFF D L: Antiepileptic medication interactions.

In: Devinsky O, ed. Neurologic clinics - Epilepsy I - Diagnosis and treatment, Philadelphia; W.B. Saunders Company 1993; 905-921.

28. SEINO M, MIYAZAKI H, ITO T: Zonisamide. In: Pisani F, Perucca E, Avanzini G, et al. (eds.). New antiepileptic drugs (Epilepsy Res Suppl. 3), New York; Elsevier 1991: 169-174.

29. PETERS D H, SORKIN E M: Zonisamide - A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in epilepsy. *Drugs* 1993; 45:760-787

30. LEPPIK I E, WILLMORE L J, HOMAN R W et al.: Efficacy and safety of zonisamide: results of a multicenter study. *Epilepsy Res* 1993; 14:167-173