

EPILEPTOGENNÍ POTENCIÁL PSYCHOFARMAK

prof. MUDr. Jaromír Švestka, DrSc.

Psychiatrická klinika LF a FN Brno

ÚVOD

Většina psychofarmak v terapeutických dávkách vyvolává epileptické záchvaty u méně než 0,4 % léčených osob bez epileptického onemocnění. Výjimky tvoří z antidepresiv maprotilin, bupropion, clomipramin, vyšší dávky imipraminu, mianserinu, z antipsychotik clozapin a zotepin a z jiných lithium.

EPILEPTOGENNÍ PŮSOBNÍ PSYCHOFARMAK

léková skupina	riziko		
	nízké	střední	vysoké
antidepresiva	doxepin viloxazin desipramin SSRI mirtazapin trazodon moclobemid reboxetin inhibitory MAO	amitriptylin dosulepin venlafaxin trimipramin protriptylin nefazodon	maprotilin bupropion clomipramin imipramin (ve vyšších dávkách) nortriptylin amoxapin mianserin
antipsychotika	sulpirid risperidon quetiapin flufenazin haloperidol pimozid loxapin molindon perfenazin prochlorperazin	thiothixen olanzapin thioridazin zuclopenthixol	clozapin zotepin chlorpromazin loxapin
jiná	acamprosat dexamfetamin	buspiron disulfiram metylfenidat donepezil rivastigmin	lithium

Psychofarmaka s vysokým epileptogenním působením jsou relativně kontraindikována u nemocných s epilepsií či organickým poškozením mozku a neměla by být kombinována s jinými epileptogenními psychofarmaky a léky či drogami jako jsou např. teofyllin a kokain (18).

RIZIKOVÉ FAKTORY PRO VYVOLÁNÍ EPILEPTICKÝCH ZÁCHVATŮ PSYCHOFARMAKY

- současná epilepsie nebo výskyt epileptických paroxysmů v anamnéze či u pokrevných příbuzných
- trauma mozku v anamnéze
- organické poruchy mozku
- vysoké denní dávky a rychlé zvýšení dávek psychofarmak
- kombinace s jinými epileptogenními léky
- prudké vysazení zejm. sedativ, benzodiazepinů, zolpidemu, alkoholu, ale i antidepresiv a antipsychotik

ANTIDEPRESIVA

Při použití terapeutických dávek je frekvence výskytu odhadována stejná jako v obecné populaci. Celkové riziko epileptických záchvatů při léčbě antidepresivy u neepileptiků se odhaduje na 0,3–0,6 % léčených (11) příp. na 0,1–4 % nemocných (6). Epileptogenní působení antidepresiv je závislé na dávce; např. při aplikaci imipraminu v denní dávce ≥ 200 mg byla frekvence výskytu epileptických záchvatů 1 % léčených, při ≤ 200 mg 0,6 % nemocných (10).

Riziko výskytu epileptických paroxysmů při léčbě antidepresivy (Pisani et al., 1999)

nižší výskyt (< 0,3 %)		vyšší výskyt ($\geq 0,3$ %)	
paroxetin	0,1	imipramin	0,3–0,6
sertralin	0,07	amitriptylin	0,1–0,3
fluvoxamin	0,2	mianserin	0,6
fluoxetin	0,2	clomipramin	0,5–1,0
doxepin	0,13	maprotilin	0,4
viloxazin	0,13	bupropion	0,44
venlafaxin	0,26		
reboxetin	0,2		

U pacientů s epilepsií nebo organickým poškozením mozku je riziko provokace epileptických paroxysmů významně vyšší (např. po úrazu mozku 21 % (16) nebo při epilepsii 25–66 % (7, 9). Deprese samotná zvyšuje výskyt epileptických záchvatů šestinásobně (5). Výrobci sami kontraindikují léčbu maprotilinem u epileptiků nebo vyžadují zvýšené opatrnosti při podávání clomipraminu, imipraminu, bupropionu a fenelzinu u této skupiny nemocných. Dle některých autorů antidepresiva v nízkých dávkách působí antiepilepticky a ve vyšších epileptogenně (8, 3). Při předávkování antidepresivy se vyskytly epileptické záchvaty u 8–40 % intoxikovaných (9, 4). Nejvyšším výskytem epileptických křečí při intoxikaci byly zatíženy amoxapin 24,5 %, citalopram 28–47 %, dosulepin 13 % a maprotilin 12,2 % (7).

Při léčbě antidepresivy u epileptiků je nutno přihlížet nejen k jejich epileptogennímu potenciálu, ale i příp. interakci se současně podávanými antiepileptiky. Nejnižší riziko interakcí mají citalopram, paroxetin, venlafaxin, milnacipran, reboxetin a trazodon.

Riziko interakce antidepresiv s antiepileptiky (Lambert et al., 1999)

nízké	citalopram, paroxetin, venlafaxin, milnacipran, reboxetin, trazodon
střední	imipramin, clomipramin, desipramin, dosulepin, amitriptylin, nortriptylin, bupropion, maprotilin, mianserin, moclobemid, sertralin, mirtazapin
vysoké	fluvoxamin, fluoxetin, viloxazin, tranilcypromin

ANTIPSYCHOTIKA

Při terapii antipsychotiky při pomalé titraci a nepřekročení terapeutických dávek se vyskytly epileptické záchvaty u cca 0,1 % léčených neepileptiků (12). U rizikových populací jsou epileptické křeče pozorovány daleko častěji. V časové dimenzi se vyskytují častěji v počátcích léčby a nejvyšší výskyt byl pozorován při náhlém přerušení jejich podávání. Z antipsychotik nejvyšší riziko vzniku epileptických paroxysmů mají clozapin a zotepin a to v závislosti na denní dávce (14, 15). Např. při podávání clozapinu v denní dávce do 300 mg byly pozorovány u 1 % léčených, při 300–600 mg u 3 % a nad 600 mg u 4,4 %; obdobně tomu bylo u zotepinu: při dávkách do 300 mg u 1,3–1,9 % a při 300–450 mg u 2,7 % u neepileptiků. Výskyt epileptických křečí u epileptiků byl pozorován u 33 % léčených chlorpromazinem (1, 12).

Epileptogenní působení antipsychotik

preparát:	výskyt epileptických záchvatů	preparát:	výskyt epileptických záchvatů
clozapin (do 600 mg)	1–3 %	zotepin (do 450 mg)	1,3–2,7 %
chlorpromazin (do 1000 mg)	0,5 %	olanzapin (do 20 mg)	0,8 %
risperidon	0,3 %	klasická antipsychotika	0,1–0,2 %

LITHIUM

Lithium působilo epileptogenně u zvířat a tento účinek bylo možno zvrátit inositem. U člověka byly pozorovány epileptické křeče především při intoxikaci, výjimečně u rizikových skupin nemocných při terapeutických dávkách (13, 2, 17).

Literatura

1. Bazire, S. (2000): Psychotropic drug directory. Quay Books, Dinton, 185–187.
2. Bell, A. J., Cole, A., Eccleston, D. et al. (1993): Lithium neurotoxicity at normal therapeutic level. *Br. J. Psychiatry*, 162: 688–692.
3. Favale, E., Rubino, V., Mainardi, P., Lunardi, G., et al. (1995): Anticonvulsant effect of fluoxetine in humans. *Neurology*, 45: 1926–1927.
4. Frommer, D. A., Kulig, K. W., Marx, J. A., et al. (1987): Tricyclic antidepressant overdose. A review. *JAMA*, 257: 521–526.
5. Hersdorfer, D. C., Hauser, W. A., Annegers, J. F., Cascino, G. (2000): Major depression is a risk factor for seizures in older adults. *Ann. Neurol.*, 47: 246–249.
6. Jabbari, B., Bryan, G. E., Marsh, E. E. et al. (1985): Incidence of seizures with tricyclic and tetracyclic antidepressants. *Arch. Neurol.*, 42: 480–481.
7. Lambert, M. V., Robertson, M. M. (1999): Depression in epilepsy: Etiology, phenomenology, and treatment. *Epilepsia*, 40 (Suppl. 10): 21–47.
8. Ojemann, L. M., Baugh-Bookman, B. S., Dudley, D. L. (1987): Effect of psychotropic medications on seizure control in patients with epilepsy. *Neurology*, 37: 1525–1527.
9. Pisani, F., Spina, E., Oteri, G. (1999): Antidepressant drugs and seizure susceptibility: From in vitro data to clinical practice. *Epilepsia*, 40 (Suppl. 10): 48–56.
10. Preskorn, S. H., Fast, G. A. (1992): Tricyclic antidepressant-induced seizures and plasma drug concentration. *J. Clin. Psychiatry*, 53: 160–162.
11. Rosenstein, D. L., Nelson, J. C., Jacobs, S. C. (1993): Seizures associated with antidepressants. A review. *J. Clin. Psychiatry*, 54: 289–299.
12. Schatzberg, A. F., Nemeroff, C. B. (2001): Essentials of clinical psychopharmacology. American Psychiatric Publishing, Washington, 780 pp.
13. Schou, M., Amdisen, A., Trap-Jensen, J. (1968): Lithium poisoning. *Am. J. Psychiatry*, 125: 520–527.
14. Švestka, J. (1998): Clozapin – prototyp antipsychotik nové generace. Maxdorf-Jesenius, Praha: 95–98.
15. Švestka, J. (2001): Zotepin – atypicky typické nebo netypicky atypické antipsychotikum? *Psychiatrie*, 5: 107–118.
16. Wroblewski, B. A., McColgan, K., Smith, K. et al. (1990): The incidence of seizures during tricyclic antidepressant treatment in a brain-injured populations. *J. Clin. Psychopharmacol*, 10: 124–128.
17. Wolfson, M., Einat, H., Bersudsky, Y., Berkin, V., Belmaker, R. H., Hertz, L. (2000): Nordidenmim potently inhibits inositol uptake in cultured astrocytes and dose-dependently augments lithium's proconvulsant effect in vivo. *J. Neurosci. Res.*, 60: 116–121.
18. Zaccara, G., Muscas, G. C., Messori, A. (1990): Clinical features, pathogenesis and management of drug-induced seizures. *Drug Safety*, 5: 2–43.