RESUMO | ABSTRACT

RESUMO

Historicamente, o controlo das crises epilépticas envolveu a utilização conjunta de vários fármacos, situação a que se dá o nome de politerapia. O conceito de monoterapia no tratamento da epilepsia é relativamente recente, tendo surgido apenas em meados dos anos 70. Mais recentemente, com o desenvolvimento da fisiopatologia e da farmacologia, bem como o aumento do número de doentes refractários que não respondem à monoterapia (aproximadamente 1/3), chegou-se ao conceito de "politerapia racional" em epilepsia, sendo esta definida como a combinação mínima de fármacos que potencia a acção antiepiléptica sem contudo aumentar os efeitos adversos relativos a cada fármaco; tal requer um extenso conhecimento dos mecanismos de acção dos fármacos, efeitos adversos, interacções fármaco-fármaco e índice terapêutico (IT). Em geral, se a monoterapia é possível, esta constitui o tratamento preferido, porém, para formas mais severas de epilepsia a politerapia torna-se necessária. O aumento do número de fármacos antiepilépticos (FAEs) disponíveis levou a uma vasta possibilidade de combinações farmacológicas, razão pela qual o presente trabalho de investigação teve por objectivo a avaliação da utilização conjunta de dois fármacos antiepilépticos de nova geração. A lamotrigina (LTG) apresenta um vasto espectro de eficácia, nomeadamente na abordagem de crises parciais com ou sem generalização secundária, de crises tónico-clónicas primariamente generalizadas, de crises de ausência e de crises atónicas. A oxcarbazepina (OXC) é um derivado da carbamazepina com eficácia similar contra as crises parciais com ou sem generalização secundária e generalizadas tónico-clónicas, mas com um perfil farmacocinético menos complexo. A avaliação da interacção entre

estas duas moléculas foi efectuada através do método isobológrafico, considerado como método padrão para a detecção de interacções fármaco-fármaco em modelos animais. De facto, este método experimental permite a avaliação da influência mútua de FAEs administrados em doses efectivas, contribuindo para a construção de hipóteses que poderão depois ser testadas na prática clínica. Assim, procedeu-se à avaliação da potência anticonvulsivante de cada um dos fármacos isoladamente pela determinação da dose eficaz a 50% (DE_{50}) e posterior avaliação do efeito anticonvulsivante das combinações de lamotrigina:oxcarbazepina nas razões fixas de 1:3, 1:1 e 3:1 através do teste do electrochoque máximo. Os resultados obtidos revelaram a existência de um efeito aditivo para a utilização conjunta da lamotrigina com a oxcarbazepina, levando-nos a concluir que os benefícios da utilização clínica desta associação parecem estar apenas dependentes dos efeitos secundários resultantes, supostamente mais ligeiros dada a diminuição das doses a utilizar por comparação com a monoterapia.

ABSTRACT

Throughout recorded history, treatment of epilepsy, involved the use of several drugs in combination, i.e., polytherapy. The concept of monotherapy in the treatment of epilepsy is relatively new, having its origins during the mid-1970s.

More recently, the development of pathophysiology and pharmacology and the increased number of refractory patients (about 1/3), who do not adequately responded to the antiepileptic drugs (AEDs) in monotherapy, lead to the emerging concept of "rational politherapy" in epilepsy, which is defined as the minimal drug combination that potentiate the anticonvulsant action without enhancing the adverse effects of each drug. Evidence indicates that adequate polytherapy, taking into consideration the anticonvulsivante mechanisms of action, adverse effects, drug-drug interactions and therapeutic index, may enhance the effectiveness of treatment in patients with resistant epilepsy

Whenever possible, monotherapy is the preferred approach in clinical practice; however, in a large number of patients with more severe forms of epilepsy, politherapy may be the most beneficial procedure.

The increased number of available new antiepileptic drugs enlarged the number of possible combinations. Therefore, the present work was developed to evaluate the combination of two new generation AEDs. lamotrigine (LTG) is a new generation antiepileptic drug which has been shown to be effective against partial seizure with or without secondary generalization, generalized tonic-clonic, absence and atonic seizures. oxcarbazepine (OXC), a new generation antiepileptic drug, was reported to

be a derivative of carbamazepine as therapeutically effective as the parent drug against partial seizure with or without secondary generalization and tonic-clonic generalize seizures, but with a less complex kinetic profile.

The analyse of interactions between both molecules, was evaluated using the isobolographic analysis which is considered to be the optimal method to evaluate drug-drug interactions in animal models of epilepsy. In fact, this experimental method allows the detection of mutual influence between AEDs administered in effective doses, leading to hypotheses which can later on be tested in clinical practice. Thus, we evaluated the anticonvulsant potency of each drug by the determination of the median effective dose (ED_{50}); then, the anticonvulsant effect of lamotrigine:oxcarbazepine (LTG:OXC) combination at fixed ratios of 1:3, 3:1 and 1:1 were evaluated with the maximal electroshock seizure test.

Results revealed additive effect for the combination between lamotrigine and oxcarbazepine and the benefit of this association seems to be only dependent on the resulting side effects, probably more tolerable once the dose of each drug decreased in comparison to monotherapy.