

Michał Graczyk, Anna Adamczyk

Katedra i Zakład Opieki Paliatywnej, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, *Collegium Medicum* w Bydgoszczy

# Karbamazepina — zastosowanie w medycynie paliatywnej

## Carbamazepine in palliative medicine

### Streszczenie

Karbamazepina jest lekiem przeciwpadaczkowym drugiej generacji wykorzystywanym w leczeniu nie tylko chorych z napadami padaczkowymi, ale także pacjentów z bólem neuropatycznym, zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi i dysforią w zespołach psychoorganicznych. Mimo licznych interakcji z innymi lekami i działań niepożądanych jest jednym z najczęściej stosowanych preparatów w medycynie paliatywnej.

**Słowa kluczowe:** karbamazepina, metabolizm, zastosowanie, interakcje

### Abstract

Carbamazepine — an antiepileptic drug is used in the treatment of several conditions (other than epilepsy) as neuropathic pain syndromes, bipolar disorder and dysphoria in organic brain disease. In spite of many drug interactions and adverse effects carbamazepine is commonly used in palliative medicine.

**Key words:** carbamazepine, metabolism, administration, interactions

### Farmakologia

Pod względem chemicznym karbamazepina jest pochodną dibenzoazepiny, strukturalnie podobną do trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych [1, 4].

Karbamazepina blokuje kanały sodowe zależne od potencjału, przez co stabilizuje błony komórkowe włókien nerwowych, hamuje wyładowania neuronów i zmniejsza przebieżność pobudzającą w synapsach [2–5].

Wykazano jej słabe działanie cholinolityczne, hamowanie uwalniania glutaminianu oraz przemian noradrenaliny i dopaminy. Długotrwałe stosowanie powoduje zwiększenie liczby receptorów GABA-B w hipokampie, podobnie jak terapia li-tem i walproinianem [2, 4].

Jej głównym metabolitem jest powstający w wątrobie pod wpływem monooksygenazy karbamazepino-10,11-epoksyd, który także wykazuje aktywne działanie przeciwdrgawkowe. Kolejnym etapem przemiany jest karbamazepino-10,11-diol, wydalany z moczem [6, 7].

Karbamazepina po podaniu doustnym wchłania się niemal całkowicie (ponad 70%), ale czas wchłaniania zależy od zastosowanej postaci leku: najszybciej wchłania się syrop, najwolniej tabletki o kontrolowanym uwalnianiu. Należy pamiętać, że maksymalne stężenie leku w surowicy jest większe po podaniu karbamazepiny w tabletkach konwencjonalnych niż w tabletkach o zmodyfikowanym uwalnianiu. Po podaniu karbamazepiny w postaci czopków doodbytniczych wchłania się 25% mniej leku niż po zastosowaniu doustnym.

Adres do korespondencji: lek. Michał Graczyk

Katedra i Zakład Opieki Paliatywnej, UMK w Toruniu, *Collegium Medicum* w Bydgoszczy  
ul. M. Skłodowskiej Curie 8, 85–94 Bydgoszcz; e-mail: kizoppal@cm.umk.pl



Polska Medycyna Paliatywna 2005, 4, 2, 88–90  
Copyright © 2005 Via Medica, ISSN 1644–115X

Z białkami w osoczu karbamazepina wiąże się w 70–80% [4, 5].

Podczas terapii przeciwpadaczkowej powinno się kontrolować stężenie karbamazepiny w surowicy. Zakres terapeutyczny wynosi 4–12 µg/ml.

Aktywny metabolit, karbamazepino-10,11-epoksyd osiąga w mózgu i surowicy 50% stężenia karbamazepiny.

Początkowo dość długi biologiczny okres półtrwania (do 36 godzin) skraca się podczas przewlekłego leczenia (do 16–24 godzin), co wiąże się z autoindukcją enzymów cytochromu P450. Należy pamiętać, że jednoczesne stosowanie innych induktorów enzymów mikrosomalnych dodatkowo skraca ten czas do około 10 godzin. U dzieci i osób w podeszłym wieku eliminacja karbamazepiny jest szybsza niż u dorosłych w wieku średnim. Ponad 70% leku wydalana jest z moczem, reszta z kałem [5].

U pacjentów przewlekle hemodializowanych karbamazepinę stosuje się w niezmienionej dawce z odstępem 8-godzinnym pomiędzy podawaniem kolejnych dawek.

U pacjentów z niewydolnością nerek konieczne jest monitorowanie stężenia karbamazepiny w surowicy [8].

## Działania niepożądane

Działania niepożądane karbamazepiny najczęściej występują w pierwszych dniach terapii i ustępują samoistnie po kilku dniach lub po zmniejszeniu dawki. Najczęściej pacjenci zgłaszają bóle i zawroty głowy, senność, niezdolność ruchową, podwójne widzenie, nudności i wymioty.

Podczas przewlekłej terapii karbamazepiną obserwowano zaburzenia ze strony układu krwiotwórczego (leukopenia, małopłytkowość), często występują skórne odczyny alergiczne, zwiększenie aktywności γ-glutamylotransferazy [1, 3–5, 9].

W ostrym zatruciu karbamazepiną pojawiają się przede wszystkim objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, m.in. oczopląs, spowolnienie

— do śpiączki włącznie — i depresja oddechowa. Mogą również wystąpić objawy niewydolności krążenia, zaburzenia wartości ciśnienia tętniczego krwi, zaburzenia przewodzenia w mięśniu sercowym, hiponatremia.

Ostre zatrucia leczy się objawowo, często konieczny jest intensywny nadzór medyczny [3, 4]. Nie istnieje lek o działaniu odtruwającym.

## Interakcje

W organizmie ludzkim większość leków metabolizowanych jest w wątrobie przy udziale enzymów mikrosomalnych, a szczególnie układu cytochromu P450 (CYP-450). Zahamowanie aktywności enzymów prowadzi do zwiększenia stężenia leku we krwi, a tym samym do wydłużenia i nasilenia jego działania, natomiast nasilenie aktywności enzymów powoduje zmniejszenie stężenia, a w konsekwencji skrócenie i osłabienie siły działania leków. Aktywność enzymów podlega dużym wahaniom i może się zmieniać pod wpływem czynników chorobowych, cyklu miesięczkowego i wieku, a także zależeć od zmian osobniczych. Ponadto aktywność enzymów zmienia się pod wpływem przyjmowanych leków i pokarmów.

Karbamazepina jest substratem i induktorem dla izoenzymu CYP3A3/4 cytochromu P450 i induktorem izoenzymu CYP2C9/10, przez co wpływa na przemiany wielu leków metabolizowanych w wątrobie, a jednocześnie jej metabolizm zależy od działania innych substancji [3, 5].

Stosując leczenie objawowe, należy pamiętać, że terapia karbamazepiną może przyspieszać metabolizm, a tym samym osłabiać działanie wielu leków przeciwdepresyjnych, w tym amitryptyliny, niektórych niesteroidowych leków przeciwzapalnych i przeciwbólowych (np. ibuprofenu, diklofenaku, naproksenu), kortykosteroidów, benzodiazepin, paracetamolu, kodeiny, tramadolu, fentanylu, afentanylu, metadonu, warfaryny. Karbamazepina przyspiesza także metabolizm wielu chemioterapeutyków [10].

Metabolizm karbamazepiny zwiększa się pod wpływem deksametazonu, fenobarbitalu, fenytoiny, ryfampicyny oraz podlega autoindukcji.

Na zwolnienie metabolizmu, a tym samym nasilenie działania karbamazepiny, wpływa wiele leków hamujących pracę izoenzymu CYP3A3/4, m.in. leki przeciwgrzybicze, omeprazol, midazolam. Także sok z grejpfrutów może ujawnić lub nasilić działania niepożądane występujące po zastosowaniu karbamazepiny [3–5].

Ponadto w leczeniu chorych z oporną padaczką, łącząc terapię karbamazepiną z innymi lekami prze-

**Tabela 1. Dawkowanie karbamazepiny w niewydolności nerek leczonej zachowawczo w zależności od filtracji kłębuszkowej (GFR) [8]**

Table 1. Carbamazepine dosage according to GFR (glomerular filtration rate) in renal failure [8]

GFR [ml/min]	Dawka leku
50–90	300–400 mg co 6–8 h
10–50	Bez zmian
< 10	1/2–3/4

ciwpadczkowymi, należy uwzględnić wzajemne i złożone zależności metaboliczne.

## Wskazania

Podstawowym wskazaniem do stosowania karbamazepiny jest padaczka z napadami częściowymi prostymi i złożonymi oraz wtórnie uogólnionymi. W napadach pierwotnie uogólnionych toniczno-klonicznych jest to lek drugiego rzutu [4]. Karbamazepinę często stosuje się w leczeniu chorych z padaczką objawową w guzach mózgu [10].

Poza tym stosuje się karbamazepinę u chorych z neuralgią nerwu trójdzielnego (NNT, *number needed to treat* wynosi 2,6) i językowo-gardłowego, a także z innymi zespołami bólu neuropatycznego (NNT w neuropatii cukrzycowej wynosi 3,3). Z grupy leków przeciwpadczkowych jest to lek pierwszego rzutu w leczeniu chorych z bólem neuropatycznym [1, 4, 5, 9].

Inne wskazania to choroba afektywna dwubiegunowa i dysforia w zespołach psychoorganicznych [2–4, 11].

## Przeciwwskazania

Karbamazepiny nie należy stosować u chorych z nadwrażliwością na terapię trójcyklicznymi lekami przeciwdepresyjnymi, karbamazepinę i leki o podobnej strukturze, w bloku przedsionkowo-komorowym, porfirii, zaburzeniach czynności szpiku kostnego. Nie powinno się jej zalecać pacjentom z napadami padczkowymi typu nieświadomości, ponieważ może nasilić częstotliwość napadów. Nie należy stosować łącznie z inhibitorami MAO [1, 3, 4].

## Dawkowanie

Dawkowanie karbamazepiny w leczeniu chorych na padaczkę i pacjentów z bólem neuropatycznym jest jednakowe. Początkowo podaje się 100–200 mg na dobę, stopniowo zwiększając dawkę o 200 mg co 1–2 tygodnie do 800–1200 mg na dobę. Wyjątkowo u chorych na padaczkę stosuje się 1600–2000 mg na dobę [3–5, 9].

Zalecając terapię karbamazepiną, należy zwrócić uwagę na rodzaj przyjmowanego preparatu. Tabletki konwencjonalne i syrop powinno się stosować co 8 godzin, tabletki o modyfikowanym uwalnianiu — co 12 godzin, czopki — co 6 godzin.

Jeśli chorych długotrwale leczono karbamazepiną, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki, nawet tylko o 100 mg na miesiąc w celu uniknięcia wystąpienia stanu padczkowego. Jeżeli zaistnieje konieczność nagłego odstawienia karbamazepiny, trzeba zastosować leki zapobiegające napadom (np. inne leki przeciwpadczkowe, benzodiazepiny) [4, 5].

## Postaci leku występujące w Polsce [4]

Preparaty konwencjonalne:

- Amizepin tabl. 200 mg, fl. 100 ml i 250 ml — 2-procentowa zawiesina (5 ml zawiera 100 mg);
- Finlepsin tabl. 200 mg;
- Tegretol fl. 100 ml i 250 ml — 2-procentowy syrop (5 ml zawiera 100 mg);
- Timonil tabl. 200 mg, fl. 250 ml — zawiesina (5 ml zawiera 100 mg).

Preparaty o modyfikowanym uwalnianiu:

- Finlepsin Retard tabl. 200 mg, 400 mg;
- Tegretol CR tabl. 200 mg, 400 mg;
- Timonil retard tabl. 150 mg, 300 mg, 600 mg.

## Piśmiennictwo

1. Rang H.P. Farmakologia Kliniczna. Czelej, Lublin 2001: 565–566.
2. Post R.M., Denicoff K.D., Frye M.A. i wsp. A history of the use of anticonvulsants as mood stabilizer in the last two decades of the 20<sup>th</sup> Century. *Neuropsychobiology* 1998; 38: 152–166.
3. Kostowski W., Herman Z. Farmakologia — podstawy farmakoterapii. T. II. PZWL, Warszawa 2003; 76–77, 152, 482–485, 723–724.
4. Indeks leków Medycyny Praktycznej. Medycyna Praktyczna, Kraków 2005; 317–318.
5. Twycross R., Wilcox A., Charlesworth S., Dickman A. red. Palliative care formulary. Wyd. 2. Radcliffe Medical Press, Oxon 2002; 120–125, 318–319, 334–336.
6. Konsil J., Dechasathian S., Mason Jr. D.H., Stevens R.E. Reanalysis of Carbamazepine and carbamazepine-epoxide pharmacokinetics after multiple dosing of extended release formulation. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* 2002; 5: 169–175.
7. Bernus I., Dickinson R.G., Hooper W.D., Eadie M.J. Dose-dependent metabolism of carbamazepine in humans. *Epilepsy Research* 1996; 24: 163–172.
8. Rutkowski B. Dializoterapia w praktyce lekarskiej. Wyd. 3. MAKmedia, Gdańsk 2004; 721.
9. Dobrogowski J., Wordliczek J. red. Medycyna bólu. PZWL, Warszawa 2004; 358.
10. Vecht C.J., Wagner G.L., Wilms E.B. Interakcje między lekami przeciwpadczkowymi a chemioterapeutykami. *Neurologia Praktyczna* 2004; 6: 499–511.
11. Spina E., Perugi G. Antiepileptic drugs: indications other than epilepsy. *Epileptic Disord.* 2004; 6: 57–75.