

Léčba epilepsie – update

prof. MUDr. Milan Brázdil, Ph.D.

Centrum pro epilepsie Brno

I. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Léčba epilepsie prodělala v uplynulých letech významný vývoj, který jednoznačně zlepšil prognózu pacientů s tímto onemocněním, avšak zároveň podstatně zvýšil náročnost vedení terapie pro ošetřujícího lékaře. Současná péče o pacienty s epilepsií vyžaduje komplexní a racionální přístup, léčbu je vždy nutno individuálně přizpůsobit potřebám konkrétního pacienta. Při volbě farmakoterapie je plně na místě preferovat maximální účinnost a maximální bezpečnost antiepileptika před stránkou ekonomickou. V případě nedostatečného efektu farmakoterapie je pak na místě včas zvážit operační léčbu epilepsie. Významnou složkou v péči o pacienty s nedostatečně kompenzovanou epilepsií je také poskytnutí systematické psychosociální podpory.

Klíčová slova: antiepileptika, epilepsie, epileptochirurgie, psychosociální péče, terapie.

Treatment of epilepsy – update

Epilepsy treatment went through a substantial evolution in the last years, which obviously improved prognosis of the patients, but simultaneously strongly increased demands on disease management from the viewpoint of the medical professionals. Contemporary management of epilepsy patients requires highly complex and rational approach. The treatment always has to be „tailored“ to the need of individual patient. Regarding the pharmacological treatment choice we should prefer maximal effectivity and tolerability of the anti-epileptic drugs before economic factors. In patients resistant to the pharmacotherapy an early assessment of epilepsy surgery is strongly recommended. Systematic psychosocial support represents a significant part of the modern care of intractable epilepsy patients.

Key words: antiepileptic drugs, epilepsy, epilepsy surgery, psychosocial support, therapy.

Med. praxi 2011; 8(11): 478–480

Epilepsie je nejčastější ze všech závažných neurologických onemocnění a to jak u dospělých, tak dětských pacientů. Podle epidemiologických studií se ve vyspělých zemích její incidence pohybuje mezi 24–53/100 000 jedinců za rok a prevalence aktivní epilepsie – tedy poměrný počet pacientů s epilepsií, kteří prodělali v posledních pěti letech alespoň jeden epileptický záchvat – je v populaci 0,5–1 % (1). V České republice tak v současnosti žije kolem 70 000 pacientů s aktivní epilepsií. Vzhledem ke své závažnosti, ale i četnosti, představuje toto onemocnění významný zdravotnický i sociální problém v každé společnosti (2).

Diagnostika a terapie epilepsie prodělaly v posledních dvou dekáдах zásadní vývoj, díky kterému se prognóza u tohoto onemocnění stala nepoměrně příznivější než tomu bývalo dříve. Současně se ale léčba epilepsie stává pro ošetřujícího lékaře čím dál náročnější. Na poli léčby jednotlivých epileptických syndromů sehrálo významnou roli především postupné zavedení moderních antiepileptik (AED) do běžné klinické praxe, a současně prosazení operační léčby epilepsie jako plnohodnotné alternativy k postupům konzervativním. Jako výsledek intenzivního farmaceutického výzkumu se od roku 1989 na našem trhu objevilo celkem 13 nových antiepileptik! Současně se nám do rukou dostaly nové lékové formy klasických i nových

AED, došlo k významným posunům v indikacích jednotlivých léků, praktickému způsobu jejich užívání atd. Na poli epileptochirurgie se začaly používat některé nové operační postupy, včetně zavedení metod stimulačních. Díky tomu se také do značné míry změnila vlastní indikační kritéria k operační léčbě epilepsie a její účinnost.

S popsány, jednoznačně pozitivními, stránkami recentního vývoje, je však spojeno i určité riziko. V málo přehledném terénu mnoha terapeutických možností, pod vlivem nejednotnějších „doporučení“, jen zčásti založených na skutečných důkazech (vycházejících navíc z různě koncipovaných, většinou však běžné praxi značně vzdálených klinických studií), a v neposlední řadě pod tíhou mnohdy protichůdných ekonomických zájmů se může poměrně snadno zdravý rozum terapeuta i samotný pacient ocitnout na vedlejší koleji. Taková chyba pak zpravidla vede k podcenění ztrátě důvěry nemocného v terapeuta a většinou i k přetrvávání záchvatů se všemi svými negativními konsekvencemi, výrazně snižujícími pocit jakékoli tělesné či duševní pohody pacienta. Přitom důraz na pozitivní ovlivnění kvality života postižených jedinců našimi terapeutickými snahami představuje snad nejsilněji zaznívající imperativ v péči o pacienty s epilepsií na prahu 21. století. Je tedy třeba mít neustále na mysli, že **optimální péče o pacienty s epilepsií vyžaduje od zdravotnického per-**

sonálu racionální, vysoce komplexní, a především lidský přístup. Od začátku je nutno si uvědomit nejenom vlastní patogenezi onemocnění, klinické projevy dominujících epileptických záchvatů, či vidinu terapeuticky úspěšné vazby toho kterého farmaka na ideální typ receptorů, popřípadě úspěšný operační zákrok, ale především tu zásadní skutečnost, že před námi stojí konkrétní nemocný jedinec se svými obavami, nadějemi, konkrétní společenskou rolí a životními cíli.

Zásady racionální terapie se v posledních letech v zásadě příliš nezměnily a ve velmi zjednodušené formě by se daly shrnout do následujících bodů:

■ Zahájit léčbu až po nabytí jistoty o etiopatogenetické podstatě záchvatů.

Jistě je chybou „léčit naslepo“, tedy léčit jakékoli záchvatové stavy antiepileptikem bez jejich dostatečného došetření. Pouze ve zvláštních případech, kdy byl pacient kompletně vyšetřen s negativními výsledky a přetrvává racionálně podložené podezření na epileptickou etiopatogenezi záchvatů, lze přistoupit k tzv. terapeutickému testu s nasazením širokospektrého antiepileptika v odpovídajících dávkách.

■ Léčbu zahájit monoterapií lékem 1. volby.

V současnosti používané léky 1. volby stále vyžadují nasazení v nízkých dávkách a jejich

pomalé postupné navyšování („start low and go slow“), v případě chybějícího efektu zvyšujeme až do tzv. maximální tolerované dávky (MTD). Tou se rozumí dávka, která ještě nevyvolává pro pacienta nepřijatelné nežádoucí účinky. Obecně platí, že iniciální monoterapie vede ke kompletnímu vymizení záchvatů téměř u poloviny pacientů.

- Při neúspěchu prvního léku jeho **výměna za jiné antiepileptikum v monoterapii**. Tento krok vede k remisi (dosažení bezzáchvatovosti) u dalších cca 13 procent léčených jedinců (3). Podle charakteru záchvatů či typu epileptického syndromu je možno alternativně použít další lék 1. volby či lék 2. volby (viz dále).
- Při přetrvávání záchvatů **zahájení kombinované farmakoterapie, přidáním nového antiepileptika ke stávajícímu léku v tzv. přídatné (add-on) terapii**. Z dnešního pohledu se za racionální považuje kombinace maximálně 3 AED, žádoucí je přitom kombinace léků s různými farmakodynamickými účinky, a současně bez nepříznivých farmakokinetických interakcí. Protože se k add-on terapii uchylujeme u pacientů více či méně rezistentních již na dvě antiepileptika, je vcelku logicky úspěšnost tohoto postupu nižší. Přesto je možné u významné části pacientů správně vedenou add-on terapií dosáhnout velmi dobré kontroly onemocnění a zajistit tak maximální možnou kvalitu jejich života.
- **Včasně odhalení farmakorezistence a posouzení vhodnosti léčby operační**. Za farmakorezistentního by měl být pacient považován tehdy, jestliže u něj nejpozději do dvou let od zahájení léčby není dosaženo uspokojivé kompenzace záchvatů při použití nejméně dvou správně volených antiepileptik podávaných v MTD!

Komplexní péče o pacienty s epilepsií

Cílem komplexní péče o pacienty s epilepsií je příznivé ovlivnění nejen záchvatových projevů, ale i dalších přítomných problémů somatických, psychických a sociálních (4).

V širším slova smyslu začíná léčba pacienta s epilepsií již při jeho úplně prvním kontaktu s ošetřujícím neurologem. Je dobře si neustále připomínat specifika tohoto onemocnění, mezi něž patří vedle nepředvídatelnosti, přechodnosti a mnohdy zákeřnosti krucálních epileptických záchvatů (a s tím souvisejícím strachem), také často nepřiměřeně protrahovaná diagnostika,

spojená s nutností provedení řady paraklinických vyšetření (biochemické, EEG, event. s doplněním záznamu po spánkové deprivaci, CT a často i MR vyšetření mozku, vyšetření kardiovaskulárního systému atd.). Nejistota, ve které je pacient před stanovením diagnózy po týdny a měsíce ponechán, poměrně často sama o sobě vede k iatrogennímu vývoji nežádoucí reaktivní anxiety. Z té se může vyvinout generalizovaná úzkostná porucha, kterou při podrobnějším vyšetření zjistíme u cca 11 % všech pacientů s epilepsií. Paradoxně škodlivou roli zde hraje i poměrně častý negativní výsledek všech provedených vyšetření a logicky také neopatrně vyjadřované pochybnosti či bezradnost terapeuta. Je proto nutné pacienta hned při prvním vyšetření srozumitelně seznámit s naší diferencially diagnostickou rozvahou, stejně jako s průběhem a smyslem naplánovaných vyšetření. Při diskuzi o diagnóze epilepsie je vhodné pacienta primárně informovat o poměrně příznivé prognóze tohoto onemocnění s důrazem na nutnost dobré spolupráce pacienta a terapeuta. Rozhodně nelze zamlčet cca 30 % riziko farmakorezistence, současně však můžeme zmínit možnost léčby i těchto pacientů chirurgicky.

Nezastupitelnou roli v léčbě epilepsie hrají **režimová opatření**. V tomto smyslu musí být pacient důkladně (a nejlépe opakovaně) poučen. Jedním z prvních, kdo popsal vazbu epileptických záchvatů na poruchu spánkového rytmu byl již Hippokrates, podle kterého by měl pacient s epilepsií „den strávit bděním a noc spánkem. Pokud je tento zvyk porušen, není to dobré...“ Přestože se na základě empirie shodně k dané problematice stavěly celé generace neurologů a epileptologů, včetně Hennera, Janze či Gastauta, v posledních letech zazněly jisté pochybnosti o nutnosti dodržování spánkového režimu minimálně u pacientů s fokálními epilepsiemi. Ty vzešly z několika recentních, metodologicky však sporných studií (5). Na druhé straně většina studií klinických i experimentálních celkem jednoznačně prokázala, že nepravidelnosti ve spánkovém režimu (včetně spánkové deprivace) nepochybně mohou vést ke zvýšené frekvenci záchvatů u části pacientů s idiopatickou generalizovanou (IGE) i fokální epilepsií (6, 7). Režimová opatření jsou tedy plně na místě, a to nejen u pacientů s IGE.

K režimovým opatřením u pacientů s epilepsií patří i absolutní zákaz alkoholu. V porovnání se spánkovou deprivací se však toto doporučení nejeví tolik opodstatněné. Na základě zkušeností z každodenní praxe i nedávno publikovaných studií na dané téma se totiž zdá, že malé množ-

ství alkoholu obvykle nezvyšuje frekvenci záchvatů, a proto by v zásadě mohla být dospělým pacientům s epilepsií konzumace limitovaného množství alkoholu povolena (8). Pravda ovšem je, že vlastní „limitní“ množství alkoholu je zřejmě přísně individuální a jeho přesné stanovení je tudíž prakticky nemožné, stejně jako nelze v praxi zajistit respektování doporučeného „limitu“ samotným pacientem, či zabránit poruchám spánkového režimu, které se s požíváním alkoholu velmi často pojí. Z praktického hlediska proto zůstává abstinence mezi režimovými opatřeními i nadále obecně přítomná.

Zahájení **medikamentózní léčby epilepsie** je nutné řešit přísně individuálně. Jak již bylo uvedeno, antiepileptickou léčbu zahajujeme zpravidla v okamžiku, kdy je diagnóza epilepsie jistá. Pouze výjimečně v případě, kdy je epilepsie velmi pravděpodobná a riziko plynoucí z případné recidivy záchvatu převyšuje riziko farmakoterapie. Názory na otázku, kdy nasadit AED (zda hned po prvním záchvatu nebo teprve při jeho opakování), a popřípadě kdy je vysadit, se do značné míry různí. Každopádně musí být především zváženo individuální riziko plynoucí pro pacienta z dalšího záchvatu, jeho typ a případná vazba prvního záchvatu na poruchu životosprávy. Současně bychom neměli bezdůvodně oddalovat zahájení farmakoterapie.

Pokud jde o volbu nejvhodnějšího antiepileptika, pak je situace na první pohled nepřehledná. V klinické praxi je aktuálně v ČR používáno cca dvacet antiepileptik, nepočítaje v to benzodiazepiny, z nichž řada se úspěšně používá k tzv. adjuvantní terapii epilepsie. Naštěstí již jen zcela výjimečně je předepisováno téměř sto let staré, první účinné organické antiepileptikum – fenobarbital (PB). V částečném útlumu jsou také AED, zavedená do praxe zhruba v polovině minulého století – fenytoin (PHT), primidon (PRM) a etosuximid (ETS). Všechna se ještě stále z různých důvodů předepisují, i když je jejich užívání spojeno s řadou závažných nežádoucích účinků a současně již za ně máme plnohodnotnou náhradu. Z generace klasických (standardních, starých) antiepileptik jsou v současnosti jako léky 1. volby používána dvě AED uvedená na trh již v 70. letech 20. století – karbamazepin (CBZ) a valproát (VPA; kyselina valproová či její soli). Navzdory množství jejich známých nežádoucích účinků představují v současnosti CBZ a VPA (spíše jen z ekonomických důvodů) stále ještě páteř racionální farmakoterapie. Výhledově lze počítat s jejich vytlačení z trhu a nahrazením novějšími, bezpečnějšími preparáty.

Na jedné straně zásadní přínos pro moderní epileptologii a především pro pacienty s hůře zvládnutelnou epilepsií, na straně druhé však příspěvek k znepřehlednění antiepileptické farmakoterapie, znamenal postupný příchod celé generace tzv. nových antiepileptik na přelomu milénia. V poslední dekádě 20. století se objevil vigabatrin (VGB), následovaný lamotriginem (LTG), felbamatem (FBM), gabapentinem (GBP), oxkarbazepinem (OXC), topiramátem (TPM) a tiagabinem (TGB). V roce 2001 se pak na trhu objevuje levetiracetam (LEV), následně v roce 2005 pregabalin (PGB), poté v roce 2008 zonisamid (ZNS) s rufinamidem (RFM), a v roce 2009 lakosamid (LCM). Od letošního roku je v ČR na trhu navíc nově eslikarbazepin (ESL). Kromě toho je aktuálně ve vývoji množství dalších látek s antiepileptickými účinky (9). Z uvedené dlouhé řady nových AED nicméně v mezidobí některá již minimálně v ČR prakticky vypadla (GBP – téměř zcela nahrazen pregabalinem, i když GBP stále může být výhodným lékem u seniorů a komorbidních pacientů, TGB – nepotvrdil očekávanou účinnost), u jiných se výrazně omezila jejich indikace (VGB – tuberózní skleróza, event. epileptické spazmy u Westova syndromu; FBM a RFM – Lennox-Gastautův syndrom), OXC nezískal úhradu.

Z užšího (racionálního) výběru tak u většiny pacientů volíme některý z následujících devíti preparátů – **CBZ, VPA, LTG, TPM, LEV, PGB, a event. ZNS, LCM či ESL**. Které z těchto AED zvolíme by rozhodně nemělo záležet na pouhé náhodě či ekonomických faktorech. Léčbu bychom měli naopak vybrat přímo „na míru“ konkrétního pacienta (10). Zohledňujeme přitom především účinnost AED na přítomný typ záchvatů či epileptického syndromu (IGE vs. fokální epilepsie) a také jeho snášenlivost (zvláštní pozornost je třeba věnovat možným nežádoucím účinkům ve vztahu ke specifickým skupinám nemocných – děti, senioři, ženy ve fertilním věku). Významnými faktory při volbě vhodného AED jsou také jeho farmakokinetika, farmakodynamika, interakce či maximální rychlost titrace. Cena AED musí být až posledním zvažovaným faktorem v pořadí (11).

Z pohledu účinnosti AED na IGE či fokální epilepsie můžeme tyto rozdělit do dvou skupin. Zatímco u fokálních epilepsií lze v zásadě

použít jakékoli z devíti shora uvedených AED (s výjimkou CBZ nevhodného v léčbě atypické benigní parciální epilepsie v dětském věku), při terapii IGE je nezbytné volit některé z následujících širokospektrých antiepileptik – VPA, LTG, TPM, či LEV.

Z ryze praktického hlediska lze obecně doporučit v léčbě **IGE jako léky první volby LTG či VPA, a jako léky druhé volby LEV a TPM**.

Naopak použití jiných AED v terapii IGE může vést k nežádoucí agrovaci záchvatů – typicky po CBZ, ale i PGB, PHT, OXC a dalších (12). Širokospektrá antiepileptika jsou také vhodná u všech typů záchvatů s nemožností jejich přesné klasifikace (většinou pro chybějící či nedostatečně validní anamnestická data), a dále u pacientů s kombinací různých epileptických syndromů či s více typy záchvatů (např. kombinace fokální epilepsie s IGE či Lennox-Gastautův syndrom).

U fokálních epilepsií je v porovnání s farmakoterapií IGE situace výrazně jednodušší. Obecně lze doporučit **v léčbě fokálních epilepsií jako léky první volby LTG a CBZ (event. VPA), a jako léky druhé volby LEV, PGB, ZNS a LCM**. Podrobnější doporučení k léčbě epileptických záchvatů a jednotlivých epileptických syndromů (v tomto textu nerozebíraných) v ČR vypracovala, publikovala a nedávno revidovala pracovní skupina EpiStop (13). V tomto doporučení může čtenář získat další informace, i když je nutno mít stále na paměti, že se jedná pouze o určité vodítko, které podobně jako tento text, zdaleka nemůže zahrnovat veškeré individuální aspekty rozhodování konkrétního lékaře u konkrétního pacienta.

Neodmyslitelnou součástí farmakoterapie musí být v indikovaných případech také správně volená léčba případné anxiety, deprese, nespavosti, či vzácné psychotické symptomatologie.

Přestože je obecně u standardně léčené epilepsie prognóza vcelku příznivá (u většiny pacientů dojde po čase k úplnému vymizení záchvatů), zhruba u jedné třetiny nemocných se ani při správné léčbě nepodaří dosáhnout bezzáchvatového stavu. V takových případech mluvíme o farmakorezistentní (refrakterní či intraktabilní) epilepsii. Asi čtvrtina až polovina z nich je úspěšně léčitelná chirurgicky. **Proto každý pacient s farmakorezistentní epilepsií, který souhlasí s operačním řešením svého onemocnění, má**

být co nejdříve (tj. do dvou let) konzultován na specializovaném epileptologickém pracovišti, které disponuje možností validního posouzení a provedení epileptochirurgického zákroku.

Kompletní seznam epileptologických center lze nalézt na webových stránkách České ligy proti epilepsii (www.clpe.cz).

Literatura

1. Shorvon S. Handbook of epilepsy treatment. Blackwell Science, Oxford 2000; 248.
2. Brázdil M, Hadač J, Marušič P. (eds.) Farmakorezistentní epilepsie. Triton, Praha 2004; 272.
3. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. N Engl J Med. 2000; 342(5): 314–319.
4. Hovorka J. Základní principy protizáchvatové léčby. Čes Slov Neurol Neurochir 1998; (Suppl): 1–16.
5. Malow BA, Passaro E, Milling C, Minecan DN, Levy K. Sleep deprivation does not affect seizure frequency during inpatient video-EEG monitoring. Neurology 2002; 59(9): 1371–1374.
6. Frucht MM, Quigg M, Schwaner C, Fountain NB. Distribution of seizure precipitants among epilepsy syndromes. Epilepsia 2000; 41(12): 1534–1539.
7. Badawy RA, Curatolo JM, Newton M, Berkovic SF, Macdonell RA. Sleep deprivation increases cortical excitability in epilepsy: syndrome-specific effects. Neurology 2006; 67(6): 1018–1022.
8. Gordon E, Devinsky O. Alcohol and marijuana: effects on epilepsy and use by patients with epilepsy. Epilepsia 2001; 42(10): 1266–1272.
9. Zárubová J. Novinky ve farmakoterapii epilepsie. Farmakoterapie 2008; 1: 29–43.
10. Vojtěch Z. EEG v epileptologii dospělých. Grada, Praha, 2005; 680.
11. Panayiotopoulos CP. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment (second edition). Springer-Verlag, London 2007; 578.
12. Ošlejšková H. Zhoršování epileptických záchvatů a epilepsií antiepileptiky – je to možné? Čes Slov Neurol N 2007; 70/103(2): 137–142.
13. EpiStop. Soubor minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií. Epistop, Maxdorf 2007.
14. Marson AG, Williamson PR, Clough H, Hutton JL, Chadwick DW. Epilepsy Monotherapy Trial Group. Carbamazepine versus valproate monotherapy for epilepsy: a meta-analysis. Epilepsia 2002; 43(5): 505–513.

Článek přijat redakcí: 10. 8. 2011

Článek přijat k publikaci: 30. 9. 2011

prof. MUDr. Milan Brázdil, Ph.D.

Centrum pro epilepsie Brno
I. neurologická klinika FN
u sv. Anny v Brně
Pekařská 53, 656 91 Brno
mbrazd@med.muni.cz

