

Současné možnosti farmakoterapie epilepsie

Léčba epilepsie prodělala v uplynulých desetiletích významný vývoj, který jednoznačně zlepšil prognózu pacientů s tímto závažným neurologickým onemocněním. Velmi podstatnou změnou, související se zavedením novějších antiepileptik do kategorie léků první volby, je významné zjednodušení v zahájení léčby u nově diagnostikovaných epilepsií. Na druhé straně se však, díky relativně velkému množství nových léků s rozdílnými mechanismy účinku, zvýšila náročnost vedení terapie u pacientů, kde iniciální monoterapie selhala. 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 bezpečnost antiepileptika před stránkou ekonomickou. V praxi to znamená upřednostnit moderní preparáty a neoddalovat jejich nasazení na pozdější fáze onemocnění. V případě nedostatečného efektu farmakoterapie je vždy nutné včas zvážit operační léčbu epilepsie.

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 %. V České republice tak v současnosti žije kolem 75 000 pacientů s aktivní epilepsií. Vzhledem ke své závažnosti, ale i četnosti představuje toto onemocnění významný zdravotnický i sociální problém v každé společnosti. Diagnostika a terapie epilepsie prodělaly v posledních třech 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 17 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 (chronická stimulace bloudivého nervu a bilaterální hluboká mozková stimulace předních thalamických jader). 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 naneštěstí spojeno i určité riziko. V málo přehledném terénu mnoha terapeutických možností, pod vlivem nejrůznějších „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 podceněné ztrátě důvěry nemocného v terapeuta a většinou i k přetrvávání záchvatů se všemi svými negativními konsekvencemi, výrazně snižujícími pocit jakékoli tělesné či duševní poho-

dy pacienta. Přitom důraz na pozitivní ovlivnění kvality života postižených jedinců našimi terapeutickými snahami představuje snad nejsilněji zaznívající imperativ v péči o pacienty s epilepsií v 21. století. Je tedy třeba mít neustále na mysli, že optimální péče o pacienty s epilepsií vyžaduje od zdravotnického personálu 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 příliš nezměnily a ve velmi zjednodušené formě by se daly shrnout do následujících bodů:

1) 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.

2) 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.

3) 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. Podle charakteru záchvatů či

typu epileptického syndromu je možno alternativně použít další lék 1. volby či lék 2. volby (viz dále).

4) Při přetrvávání záchvatů zahájení kombinované farmakoterapie, přidáním nového antiepileptika ke stávajícímu léku v tzv. přidatné (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.

5) Včasné odhalení farmakorezistence a posouzení vhodnosti léčby operační.

Za farmakorezistentního by měl být pacient považován tehdy, jestliže u něj nejpозději 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.

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, 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 diferenciálně diagnostickou rozvahou, stejně jako s průběhem a smyslem naplánovaných vyšetření. Při diskusi 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

Ve smyslu režimových opatření musí být pacient důkladně (a nejlépe opakovaně) poučen. Jedním z prvních, kdo popsal vazbu epileptických záchvatů na poruchu spánkového rytmu, byl Hippokrates, podle kterého by měl pacient s epilepsií „den



Ilustrace: foto: Deposphotos

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. Na druhé straně většina studií klinických i experimentálních celkem jednoznačně prokázala, že nepravdivelnosti ve spánkovém režimu (včetně spánkové deprivace) nepochybně mohou vést ke zvýšené frekvenci záchvatů u části pacientů s idiopatickou (dle nové klasifikace genetickou) generalizovanou (IGE/GGE) i fokální epilepsií. Režimová opatření jsou tedy plně na místě, a to nejen u pacientů s IGE/GGE.

K režimovým opatřením u pacientů s epilepsií patří i absolutní zákaz alkoholu. V porovnání se spánkovou deprivací se však toto doporučení nejvíce opodstatňuje. Na základě zkušeností z každodenní praxe i nedávno publikovaných studií na dané téma se totiž zdá, že malé množství alkoholu obvykle nezvyšuje frekvenci záchvatů, a proto by v zásadě mohla být dospělým pacientům s epilepsií konzumace limitovaného množství alkoholu povolena. 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 vždy nutné řešit přísně individuálně

Jak již bylo uvedeno, antiepileptickou léčbu zahajujeme zpravidla v okamžiku, kdy je diagnóza epilepsie jistá. Pouze výjimečně v případech, kdy je epilepsie velmi pravděpodobná a riziko plynoucí z případné recidivy záchvatu převyšuje riziko farmakoterapie. S recentním doporučením lamotriginu a levetiracetamu jako antiepileptik 1. volby (Soubor minimálních diagnostických

kých a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií, EpiStop 2017) se celkově situace se zahájením farmakoterapie u jedinců s epilepsií značně zjednodušuje. Jednak se v případě obou zmíněných antiepileptik jedná o preparáty tzv. širokospektré, u kterých nehrozí riziko zhoršení onemocnění v případě nemožné diference mezi fokální a generalizovanou epilepsií. Prakticky tedy nelze, minimálně u dospělých pacientů s epilepsií, správným nasazením kteréhokoli z obou preparátů udělat chybu a pacienta poškodit. Současně jsou obě antiepileptika preparáty velmi bezpečnými, s minimem nežádoucích účinků a velmi dobrou snášenlivostí. Mnohem snadněji tak může proběhnout tzv. terapeutický test, neboť riziko krátkodobé farmakoterapie je v obou případech extrémně nízké. Současně je ale nutno uvést, že samotná tato skutečnost nesmí bránit nutnosti došetření každého pacienta a maximální snaze ošetřujícího lékaře o přesné stanovení diagnózy před zahájením léčby. 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 a je nutné ji řešit přísně individuálně. Každopádně musí být především zvaženo 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.

Volba antiepileptika u pacientů se selháním iničiální monoterapie

Pokud jde o volbu nevhodnějšího antiepileptika u pacientů, u nichž selhala iničiální monoterapie, pak je situace na první pohled značně nepřehledná. V klinické praxi je aktuálně v ČR používáno přes dvacet antiepileptik, nepočítaje v to benzodiazepiny, z nichž řada se úspěšně používá k tzv. adjuvantní terapii epilepsie. Naštěstí prakticky vůbec není předepisováno přes sto let staré, první účinné organické antiepileptikum – fenobarbital (PB). V jednoznačném 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. Ve velmi podobné situaci se v poslední době ocitají další dvě AED z generace klasických (standardních, starých) antiepileptik, uvedená na trh již v 70. letech 20. století – karbamazepin (CBZ) a valproát (VPA; kyselina valproová či její soli). Vzhledem k množství jejich známých nežádoucích účinků se v současnosti CBZ a VPA již prakticky přesunuly do kategorie léků 2. volby. Na jedné straně zásadní přínos pro moderní epileptologii a především pro pacienty s hůře zvládnutelnou epilepsií, na straně druhé však příspěvek ke 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). Ve 21. století se pak na trhu objevuje levetiracetam (LEV), pregabalin (PGB), zonisamid (ZNS), rufinamid (RFM), v poslední dekádě lakosamid (LCM), eslikarbazepin (ESL), retigabin (RTG), perampanel (PMP), a konečně v minulém roce ještě brivaracetam (BRV). Z uvedených 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 a byl stažen z trhu, podobně jako RTG, u něž byl příčinou odchodu výskyt závažných nežádoucích účinků), u jiných se výrazně omezila jejich indikace (VGB – tuberózní skleróza, event. epileptické spasmusy u Westova syndromu; FBM a RFM – Lennox-Gastautův syndrom), OXC zase v ČR nikdy nezískal úhradu.

Rozhodování o výběru preparátu ve druhém kroku

Z užšího (racionálního) výběru u většiny pacientů volíme jako druhý krok některý z následujících preparátů – LEV, LTG, LCM, ESL, VPA či PMP. Které z těchto AED zvolíme, by rozhodně nemělo záležet na pouhé náhodě či ekonomických faktorech. Léčbu bychom měli v této fázi naopak vybrat přímo „na míru“ konkrétního pacienta. Zohledňujeme přitom především účinnost AED na přítomný typ záchvatů či epileptického syndromu (IGE/GGE versus fokální epilepsie) a také jeho snášenlivost (zvláště 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 (související s mechanismy účinku), interakce či maximální rychlost titrace. Cena AED musí být až posledním zvažovaným faktorem v pořadí.

Z pohledu účinnosti AED na IGE/GGE či fokální epilepsie můžeme tyto rozdělit do dvou skupin. Zatímco u fokálních epilepsií lze v zásadě použít jakékoli z uvedených AED (s výjimkou CBZ nevhodného v léčbě atypické benigní parciální epilepsie v dětském věku), při terapii generalizovaných epilepsií je nezbytné volit některé z následujících širokospektrých antiepileptik – LTG, LEV, VPA, PMP, ZNS či TPM.

Z ryze praktického hlediska lze obecně doporučit v léčbě generalizovaných epilepsií u dospělých pacientů jako léky první volby LEV a LTG, a jako léky druhé volby TPM, VPA (kromě žen ve fertilním věku!), ZNS a PMP.

Naopak použití jiných AED v terapii IGE/GGE může vést k nežádoucí agnaci záchvatů – typicky po CBZ, ale i PGB, PHT, OXC a dalších. 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/GGE situace výrazně jednodušší. Obecně lze doporučit v léčbě fokálních epilepsií jako léky první volby LEV a LTG, a jako léky druhé volby ESL, LCM, PMP a BRV, popřípadě CBZ, ZNS, TPM, PGB či VPA. Podrobnější doporučení k léčbě epileptických záchvatů a jednotlivých epileptických syndromů (v tomto textu nerozebíraných) v ČR vypracovala, publikovala a nedávno revidovala pracovní skupina EpiStop (2017). 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 možnostmi validního posouzení a provedení epileptochirurgického zákroku. Kompletní seznam epileptologických center lze nalézt na webových stránkách České ligy proti epilepsii (www.clpe.cz).

Prof. MUDr. Milan Brázdil, Ph.D., FRCP
Centrum pro epilepsie Brno,
I. neurologická klinika FN u sv. Anny a LF MU