

### Obsah:

Současný pohled na antiepileptickou terapii .....	1
---	---

## SOUČASNÝ POHLED NA ANTIEPILEPTICKOU TERAPII

**Epileptické onemocnění** je definováno spontánně se opakujícími nevyprovokovanými epileptickými záchvaty. Ty jsou způsobeny patologickou paroxysmální neuronální aktivitou, která postihuje mozek v různém rozsahu, fokálně nebo generalizovaně<sup>1,2,3/</sup>.

Z toho vyplývá **základní dělení epileptických záchvatů** na parciální (fokální), kde lokalizaci epileptogenní zóny odpovídá konkrétní klinický obraz záchvatů, a na záchvaty generalizované. Příkladem parciálního záchvatu může být záchvat s lokalizovanými motorickými, senzitivními, sensorickými aj. příznaky. Generalizované záchvaty postihují mozek celý, příkladem mohou být atypická absence (dříve petit mal), záchvat generalizovaných tonicko-klonických křečí, GTCS (dříve grand mal). Parciální záchvaty mohou rovněž sekundárně generalizovat.

**Epileptický syndrom** je definován skupinou příznaků, symptomů, které se vyskytují v obvyklých vzájemných asociacích. V tomto případě je hlavním příznakem typ epileptických záchvatů (fokální, generalizované) a jejich etiologie (symptomatické, kryptogenní, idiopatické). Ty jsou pak sdruženy s dalšími příznaky, například s jejich věkově typickou manifestací, s EEG korelátů, s neuropsychickým nálezem, se specifickou farmakosenzitivitou a také s prognózou onemocnění<sup>1,2,3/</sup>. Příkladem může být syndrom juvenilní myoklonické epilepsie (JME) se záchvaty myoklonickými, absencemi a generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty. Typickým EEG korelátem jsou generalizované výboje mnohočetných hrotů a pomalých vln. Etiologie onemocnění je idiopatická, s genetickou vazbou na 6. chromozomu a prvními projevy v adolescenci. Pravidlem je dobrý efekt terapie valproátem, ale časté relapsy při jeho vysazení. Celkově však je prognóza příznivá i při léčbě nižšími, dobře tolerovanými dávkami léku, naprostá většina nemocných je kompenzována, rovněž psychická kondice pacientů nebývá narušena<sup>4/</sup>.

Zvláštní problematiku představují tzv. **symptomatické, časné či vyprovokované záchvaty**.

Tyto záchvaty mohou být vyprovokovány řadou různých příčin: mozkovým traumatem (kontuze, subdurální, epidurální hematom), akutní cévní mozkovou příhodou (častěji krvácivá nebo embolizační), operací mozku, neuroinfekcí, metabolickými příčinami (například hypoglykémie), febriliemi (febrilní záchvaty u dětí), abstinencí, prokonvulzivně působícími farmaky (zvl. psychofarmaka starší generace) a dalšími faktory. Terapie je v těchto případech pouze symptomatická, podávaná akutně a po nezbytně dlouhou dobu v době působícího provokujícího faktoru. V terapii se používají převážně benzodiazepiny (BZD), valproát (VPA) nebo fenytoin (PHT) injekční formou. Pokračovací dlouhodobá „preventivní“ terapie neprokázala v těchto případech účinnost, naopak může zatěžovat pacienta svými nežádoucími účinky. Cílem terapie je též léčba základního provokujícího faktoru, například febrilií, cévní mozkové příhody, metabolické poruchy, závislosti na alkoholu, aj.

### Obecné zásady terapie<sup>5,6,7/</sup>

Předpokladem úspěšné léčby je **precizní diagnostika záchvatového onemocnění**. Nutné je vyloučit neepileptický podklad záchvatů, a to somatický (např. kolapsové stavy, poruchy spánku, migrény, aj.) a psychogenní (panická porucha, disociační záchvaty).

#### Zahájení terapie:

- **Diagnóza epilepsie je jistá** (nevyprovokované a spontánně se opakující záchvaty).
- **Výjimečně v situaci, je-li diagnóza epilepsie vysoce pravděpodobná** (přihlídnutí k míře rizika plynoucího z opakování záchvatu, které převažuje nad rizikem léčby, například ve stáří a u osamělých osob).

#### Nezbytná vyšetření:

- **Podrobný rozbor subjektivních i objektivních anamnestických údajů** (záchvaty v rodinné anamnéze, perinatální rizika, úrazy, záněty aj. mozkové léze, febrilní křeče a zejména popis záchvatových projevů včetně objektivních údajů od svědků, provokační momenty a stav pozáchvatový).
- **Další pomocná a klinická vyšetření** (EEG, EEG s aktivacíními metodami, důležitá role video-EEG k odlišení neepileptických psychogenních záchvatů<sup>4/</sup>, MRI mozku, CT mozku je dnes vyhrazeno pro akutní stavy dle konkrétní situace, vyšetření interní, kardiologické včetně EKG, Holterova monitorování, ECHO vyšetření, metabolická vyšetření, psychologické a psychiatrické vyšetření).
- **Zhodnocení somatické a psychické kondice pacienta** (ženy, stáří, psychická a somatická komorbidita, stávající farmakoterapie) s ohledem na výběr léčby.

### Terapie podle typu záchvatů a syndromu

**Prvním vodítkem pro zahájení a vedení antiepileptické terapie je typ epileptických záchvatů, případně epileptického syndromu.**

**V léčbě fokálních a sekundárně generalizovaných záchvatů** jsou většinou lékem první volby karbamazepin (CBZ) a valproát (VPA). U žen ve fertilním věku preferujeme lamotrigin (LTG). **U primárně generalizovaných záchvatů** - tonicko-klonických a myoklonických - jsou lékem volby VPA, LTG, u absencí VPA, etosuximid (ETS). Další léky zmíněné v **tab. 1**<sup>5/</sup> jsou doporučeny jako léky druhé, popřípadě další volby nebo pro léčbu v kombinaci.

**V případě nejisté klasifikace epileptických záchvatů** volíme lék se širokým spektrem účinnosti, například valproát, topiramát, lamotrigin.

**Při léčbě epileptických syndromů** vycházíme ze známých typů epileptických záchvatů, případně ze známé farmakosenzitivity konkrétního syndromu<sup>1,2/</sup>. V základním přehledu uvádíme možnosti léčby v **tab. 2**.

**Tab.1. Farmakoterapie epileptických záchvatů, EpiStop 2004<sup>5/</sup>**

Typy záchvatů	Léky 1. volby*	Léky 2. volby * <sup>3,4</sup>
Fokální, parciální a / nebo sekundárně generalizované	CBZ VPA	GBP LEV LTG <sup>2</sup> TPM PHT (spíše 3. volba)
Primárně generalizované Tonicko-klonické	LTG VPA	TPM
Absence	VPA ETS <sup>1</sup>	LTG <sup>2</sup>
Myoklonické	VPA LTG	BZD ETS PRM <sup>5</sup>

Pozn.: \*léky jsou řazeny abecedně; jako první lze zvolit kterýkoli z nich.

- 1 - jen u syndromu dětských absencí (CAE)
- 2 - LTG je preferován u dívek a žen ve fertilním věku (pozn. autora)
- 3 - existují studie, že mají v monoterapii srovnatelnou účinnost s léky 1. volby
- 4 - léky 2. volby mohou být zvoleny jako lék 1. volby s ohledem na aktuální zdravotní stav, kondici nemocného a epileptický syndrom
- 5 - jen u některých syndromů, např. juvenilní myoklonické epilepsie (JME)

Zkratky:

BZD - benzodiazepiny                      CBZ - karbamazepin  
ETS - etosuximid                              GBP - gabapentin  
LEV - levetiracetam                          LTG - lamotrigin  
PHT - fenytoin                                  PRM - primidon  
TPM - topiramát                                VPA - valproát

**Tab. 2. Farmakoterapie u věkově vázaných epileptických syndromů, EpiStop 2004<sup>5/</sup>**

Syndrom	Léky 1. volby*	Léky 2. volby*	Poznámka
Westův syndrom (WS)	ACTH nebo steroidy VGB	BZD VPA	Na specializovaném pracovišti
Lennoxův-Gastautův syndrom (LGS)	LTG VPA	BZD FBM TPM	Na specializovaném pracovišti
Myoklonicko-astatická epilepsie-Doose (MAE)	LTG VPA	BZD ETS	
Dětské absence (CAE)	ETS VPA	LTG	
Juvenilní absence (JAE)	VPA	ETS LTG	
Epilepsie s velkými záchvaty po probuzení (GMA)	VPA	LTG PRM	
Juvenilní myoklonická epilepsie (JME)	LTG VPA	PRM	
Benigní parciální epilepsie dětského věku (např. BERS)	SUL	CBZ GBP VPA	
Landauův-Kleffnerův syndrom (LKS)	ACTH nebo steroidy VGB	SUL VPA	Na specializovaném pracovišti

\* léky jsou uvedeny v abecedním pořadí

Zkratky (viz rovněž tab. 1):

ACTH - adrenokortikotropní hormon                      VGB - vigabatrin  
FBM - felbamát    SUL - sultiam

### Taktika léčby

- **Zahájení léčby** (správná diagnóza, dialog s nemocným a rodinou o cílech a možnostech léčby - předpoklad dobré compliance).
- První krok - „**iniciální monoterapie**“. Tato léčba vede ke kompenzaci až u 50 % nemocných. Zahájení nízkými dávkami, respektování titračních schémat. Terapeutická rozmezí jsou orientační, statistická, dávkování je individuální podle účinnosti a tolerance u konkrétního pacienta, chybou je nevyužití maximálních tolerovaných dávek (MTD) a předčasná záměna léčby. Volíme nejjednodušší schéma dávkování s využitím retardovaných forem léků.
- Při neúspěchu volíme **druhý lék v „alternativní monoterapii“**. Pravděpodobnost remise záchvatů je u dalších 10-15 % pacientů. Další lék v monoterapii přinese efekt již jen asi v 5 % případů.
- Obdobný účinek lze očekávat u **kombinované léčby, tzv. „racionální polyterapie“**<sup>8/</sup>. Poddávkování léků v monoterapii a jejich časné kombinování je v praxi poměrně časté. Až při neúspěchu alternativní monoterapie přecházíme na racionální polyterapii s ohledem na farmakokinetické (**Tab. 3**) a farmakodynamické interakce léků. Nezřídka je však výskyt nežádoucích účinků při polyterapii vyšší<sup>9,10/</sup>. Cílem kombinované léčby je její aditivní či supraaditivní účinnost. Kombinujeme léky s pokud možno příznivými farmakokinetickými a farmakodynamickými interakcemi, s různými mechanismy působení a pokrývající široké spektrum typů záchvatů.
- U tzv. „**farmakorezistentní epilepsie**“ nebylo dosaženo do dvou let adekvátní léčby kompenzace záchvatů, obvykle při vyčerpání efektu nejméně dvou nebo spíše tří správně volených antiepileptik v dostatečných dávkách v monoterapii nebo v kombinacích<sup>8/</sup>. U těchto nemocných je na místě podrobné vyšetření ve specializovaném centru, vyloučení neepileptického původu záchvatů, případně zvážení dalších nefarmakologických způsobů léčby (léčba epileptochirurgická, léčba pomocí vagové stimulace - VNS).

### Důležitým kritériem k výběru léčby je i celková somatická a psychická kondice nemocného.

Cílem farmakoterapie epilepsie je totiž optimální životní kondice nemocného, jeho dobrý „funkční stav“ a kvalita života (QOL)<sup>3,6/</sup>. Sledována je tedy nejen účinnost antiepileptik (AED), ale i jejich potenciální nežádoucí účinky (somatické, neuropsychické).

### Čítlivá volba vhodného AED je zvláště důležitá u některých skupin nemocných:

- U žen ve fertilním věku, vzhledem k fertilitě, budoucí graviditě a možnému zvýšení rizika vrozených vývojových vad, ve vztahu k interakcím s hormonální antikoncepcí, kosmetickým nežádoucím účinkům, možnosti vzniku polycystických ovaríí a zvýšenému riziku osteoporózy u některých preparátů<sup>11/</sup>.
- Ve stáří prevalence epilepsie narůstá<sup>12/</sup>. Zároveň se mění farmakosenzitivita, farmakodynamika i farmakokinetika. Stáří je navíc provázáno polymorbiditou a interní polyterapií. Riziková je zejména polyterapie antiepileptiky s možností řady interakcí (**Tab. 3**). Rovněž výskyt špatné compliance je ve stáří častější (interní polyterapie, smyslové poruchy, zapomnětlivost)<sup>11/</sup>. Léčba má být jednoduchá, v nejnižších účinných dávkách.

- Významné je též ovlivnění psychických funkcí antiepileptiky u nemocných s epilepsií, kteří bývají často psychiatricky komorbidní<sup>13/</sup>.
- Nejčastěji uváděné údaje o možném ovlivnění psychických funkcí dlouhodobou antiepileptickou léčbou zahrnuje **tab. 4**<sup>13,14,15/</sup>.

**Tab. 3. Základní interakce mezi antiepileptiky (volně podle<sup>9,10/</sup>)**

>>>>*	CBZ	VPA	PHT	PB	LTG	TGB	TPM	FBM	ETS
CBZ	↓(auto-indukce)	↓	↓nebo↑	↑nebo↓	↓	↓	↓	↓	↓
VPA	↑E-CBZ	-	celkový↓ volný ↑	↑	↑	-	-	↑	↑?
PHT	↓ (↑E-CBZ)	Celkový↓ volný ↑	-	může↓	↓	↓	↓	↓	↓
PB, PRM	↓ (↑E-CBZ)	↓	↓nebo↑	-	↓	↓	↓	-	↓
CLB	-	zřídka↑	zřídka↑	-	-	-	-	-	-
LTG	(může↑ neurotox. úč. CBZ)	-	-	-	-	-	-	-	-
TPM	-	-	↑	-	-	-	-	-	-
FBM	↓ (↑E-CBZ)	↑	↑	-	-	-	-	-	-
VGB	-	-	↓o 20%	-	-	-	-	-	-

\*přidání léku uvedeného v levém sloupci vyvolává změnu hladiny u léku uvedeného v první řádce

Pozn.: interakce pro PB platí i pro PRM, u GBP a LEV nejsou interakce známy.

Zkratky (viz rovněž tab. 1 a 2):

PB - fenobarbital, CLB - klobazam, PRM - primidon, E-CBZ - epoxi-karbamazepin

**Tab. 4. Ovlivnění psychických funkcí jednotlivými antiepileptiky<sup>14/</sup>**

AED	Pozitivní	Negativní		
		Útlum / kognice	Emoce	Psychóza aj.
PHB, PRM	0	+ / +	Deprese	Iritabilita, agrese, syndromy z vysazení
BZD	Anxiolýza Sedace	+ / +	Deprese	Disinhibice, agrese, syndromy z vysazení
PHT	0	- / +	Deprese	Toxická schizoformní psychóza, encefalopatie
ETS	0	0	0	Insomnie, alternativní psychóza
CBZ	Stabilizace nálady, impulzivity, agrese	± / ±	0 Vzácně mánie, deprese	0
VPA	Stabilizace nálady - antimanický efekt	0	0	0 Vzácně encefalopatie, akutní, chronická
VGB	0	0	Deprese	Iritabilita, agitovanost, agrese, encefalopatie, psychóza - interiktální, alternativní, syndromy z vysazení
TGB	Zlepšení spánku	0	Deprese	NCSE - pestré projevy
LTG	Stabilizace nálady, vlastní antidepre- sivní účinky	- / - Možné zlepšení	Možná elace nálady	Insomnie, vzácně psychotické příznaky
GBP	Anxiolýza, stabilizace nálady?	0	0	Vzácně agrese u dětí
TPM	0	+ / + zvl. při rychlé titraci	+ / + Deprese, úzkost	Psychóza- interiktální, alternativní
LEV	?	0	0 - ?	Mrzutost, iritabilita, agrese u nemocných s pozitivní psychiatrickou anamnézou, neuropsychickým deficitem, zvl. u dětí

#### Ukončování léčby

- Léčba se zpravidla podává nejméně po dobu 2 let u plně kompenzovaných nemocných.
- Kratší může být u některých benigních dětských syndromů (pokud byla vůbec nasazena).
- V ostatních případech je rozhodování vždy individuální,

po zvážení všech zdravotních a psychosociálních rizik plynoucích z potenciální recidivy záchvatů (etiologie, typ epileptického syndromu, EEG nálezy, v některých případech video-EEG monitorování) a také z rizik dlouhodobé farmakoterapie.

- Nutný je opět dialog s pacientem (rodiči) jako při zahajování léčby, probrání prognózy onemocnění a respektování rozhodnutí pacienta.

### Individuální volba antiepileptika

*V dalším textu jsou uvedena jednotlivá antiepileptika, rozmezí jejich udržovací dávky a nejčastější obvykle podávaná dávka<sup>16)</sup>. Dále jsou zmíněny některé základní specifické vlastnosti jednotlivých antiepileptik a nejčastější nežádoucí účinky léčby.* Léky v následujícím seznamu jsou rozděleny na antiepileptika klasická a novější.

**U klasických antiepileptik** (vývoj a uvedení na trh do konce 70. let 20. století) jsou na prvních místech zmíněny léky první volby (CBZ, VPA a ETS), léky další volby jsou zařazeny chronologicky podle uvedení do praxe.

**Karbamazepin** (CBZ), udržovací denní dávka se pohybuje v rozmezí 400-2000 mg, obvyklá denní dávka je 600 mg<sup>16)</sup>. CBZ je obvykle lékem první volby v léčbě fokálních, parciálních záchvatů a záchvatů sekundárně generalizovaných. Preferovány jsou retardované formy s dávkováním dvakrát denně. Nevýhodou CBZ je užší spektrum účinnosti (parciální, generalizované tonicko-klonické záchvaty), CBZ může zhoršovat generalizované myoklonické záchvaty, záchvaty vycházející z frontálního laloku. CBZ je užíván rovněž jako stabilizátor nálady, dále v profylaktické terapii migrény, neuralgií a bolestivých polyneuropatií. CBZ může působit útlum, kognitivní poruchy, relativně častý je výskyt alergických idiosynkratických reakcí (exantém). Je induktorem cytochromu P450 (viz dále).

**Valproát** (VPA, 500-3000 mg /den, obvykle 1000 mg/den) je klasickým širokospektrým antiepileptikem (léčba fokálních, generalizovaných záchvatů, absencí i myoklonických záchvatů), nezhoršuje žádný z typů epileptických záchvatů a syndromů. Často bývá nenahraditelný v léčbě idiopatických generalizovaných epilepsií. Výhodou VPA je potlačení fotosenzitivity u disponovaných jedinců s fotosenzitivní epilepsií. Může být rychle nasazen. Je dostupný v parenterální formě a takto je užíván při akutní léčbě epileptických států a tam, kde není možné p.o. podávání léků. VPA neindukuje cytochrom P450 a nesnižuje tedy účinnost hormonální antikoncepce. Je užíván i jako

profylaktická léčba v terapii migrény a mánie. U některých pacientů dochází po nasazení léčby valproátem ke zvyšování hmotnosti, u predisponovaných žen může být nepříjemnou komplikací vznik hyperandrogenismu (hirsutismus, alopecie) a syndromu polycystických ovarií<sup>17)</sup>. Nevýhodou zůstává jeho interference s metabolismem kyseliny listové (inhibice methionin syntetázy)<sup>18,19)</sup> a riziko vzniku vrozených vad.

**Etosuximid** (ETS, 500-2000 mg/den, obvykle 1000 mg/den) má úzké spektrum účinnosti, užívá se při léčbě absencí v dětském věku (u typických je účinnější než u atypických), má aditivní efekt v kombinaci s VPA a minimum interakcí.

**Fenobarbital** (PB, 60-240 mg/den, obvykle 120 mg/den), **primidon** (PRM, 250-1500 mg/den, obvykle 500 mg/den) nalézají uplatnění až jako "add-on" terapie, jako léky další volby v léčbě refrakterních záchvatů. PRM je lékem druhé volby u JME. Parenterálně podané barbituráty se užívají při léčbě refrakterního epileptického státu v barbiturátovém komatu. Nevýhody jsou obdobné jako u PHT, mohou působit útlum, mají negativní vliv na kognici a náladu (depresogenní účinky).

**Fenytoin** (PHT, 100-700 mg, obvykle 300 mg/den) je lékem 2. až 3. volby u pacientů s refrakterními parciálními záchvaty nebo generalizovanými záchvaty. Indukuje jaterní enzymy, má četné interakce s ostatními AED, může vést k osteopatiím interferencí s metabolismem vitaminu D a také pravděpodobně i přímým působením na kostní buňky. Může působit útlum, kognitivní narušení, kosmetické defekty (hyperplázii gingiv). Výhodou je možnost rychlé titrace zejména v akutním parenterálním podání při léčbě kumulace záchvatů nebo epileptického státu nebo tam, kde není možnost p.o. podávání léků.

**Benzodiazepiny** - klonazepam (CZP, 2-8 mg/den, obvykle 4 mg/den), klobazam (CLB, 10-40 mg/den, obvykle 20 mg/den) a diazepam jsou užívány především v akutní léčbě záchvatů v parenterální a rektální formě. Dále při přechodném zhoršení kompenzace záchvatů a v krátkodobé epizodické prevenci například u katameniálně vázané epilepsie. CZP a CLB mohou být účinné v "add-on" terapii refrakterních myoklonických záchvatů. CLB prodělává určitou renesanci v "add-on" terapii refrakterních parciálních záchvatů. Interakce s ostatními AED nejsou významné. Při delším podávání BZD se obvykle snižuje jejich antikonvulzivní účinnost. Nežádoucí účinky BZD jsou dobře známé, jde zejména o útlum, kognitivní narušení, někdy paradoxní excitační účinky, zvláště u dětí. Nevýhodou bývá rozvoj lékové tolerance, závislosti a problematické vysazování léčby.

*Dokončení v příštím čísle FI*

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv s podporou Nadace prof. Skarnitzla a distribuovány jako příloha Věstníku SÚKL a časopisu ČLK zdarma nebo na objednávku za uhrazení poštovného (100,- Kč). Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

**Šéfredaktor:** MUDr. Marie Alušíková, CSc.

**Odborní redaktori:** MUDr. Jan Petráček, MUDr. Martina Kotulková

**Výkonný redaktor:** RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

**Redakční rada:** Doc. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FNKV; Prof. MUDr. Z. Fendrich, CSc., FaFUK; MUDr. J. Haber, CSc., VFN; RNDr. J. Kramlová, lékárna FN Motol; MUDr. J. Lyrer, Sante; MUDr. B. Seifert, praktický lékař; MUDr. H. Skalická, CSc., soukromý kardiolog; MUDr. M. Šmíd, CSc., SÚKL; Doc. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; MUDr. J. Zicha, DTC, Praha 4; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

**Poradní sbor:** Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hynek, CSc., VFN; MUDr. M. Jirásková, CSc., VFN; Doc. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžičková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Doc. MUDr. P. Pavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vomáčka, FTN.

Náklad 52.000 výtisků

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

Na internetu naleznete FI na domovské adrese SÚKL ([www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)).



ISSN 1211 - 0647  
MK ČR E 7101