

Obsah

Farmakoterapie epilepsie dospělých – 1. část 1

FARMAKOTERAPIE EPILEPSIE DOSPĚLÝCH

1. část

Úvod

Epilepsie je jedno z nejčastějších chronických neurologických onemocnění všech věkových kategorií, bez rasových nebo pohlavních preferencí, s prevalencí v celé populaci 0,5-1 %. Na základě epidemiologických studií je počet dětí s aktivní epilepsií v Evropě odhadován na 0,9 milionu, počet dospělých, 20-64 let, na 1,9 milionu a počet seniorů, 65 let a starší, na 0,6 milionu². Existují epilepsie a epileptické syndromy benigní, u kterých vystačíme s životosprávou, a není třeba jiných léčebných zásahů. Existují syndromy maligní, u kterých ani současné znalosti a léčebné možnosti nezastaví proces, který vede k trvalému poškození mozku. Mezi těmito dvěma extrémami jsou desítky různých epileptických syndromů, které se liší klinickou manifestací, etiologií, reakcí na léčbu a prognózou, a pro které není univerzální léčebný postup. Současná epileptologie má v arsenálu terapeutických možností farmakoterapii, zvláštní léčebné postupy jako je např. ketogenní dieta nebo kortikoterapie, epileptochirurgii a stimulační léčbu. Cílem léčby je pacient bez záchvatů, který může žít svůj život podle svých představ a předpokladů. Základním předpokladem jakékoli léčby a její úspěšnosti je, že pacient skutečně trpí epilepsií.

Článek je zaměřen na farmakoterapii, která je základním stavebním kamenem v péči o pacienty s epilepsií. Antiepileptika (AE), která jsou v současné době k dispozici, potlačují predispozici mozku generovat epileptické záchvaty, čímž ovlivňují neurobiologické, kognitivní, psychosociální a sociální konsekvence těchto onemocnění. Současná AE však nejsou schopna epilepsii vyléčit. U některých epileptických syndromů dovolí dostatečně dlouhé bezzáchvatové období remisi s nebo bez postupného vysazení AE, u jiných je farmakoterapie doživotní. Přibližně 50-70 % pacientů je kompenzovatelných vhodně zvolenou monoterapií, u 30-50 % musíme AE kombinovat. Přes pokrok a významné rozšíření palety AE zůstává 20 % pacientů s epilepsií farmakorezistentních³. U těchto pacientů má být zvážena léčba epileptochirurgická, stimulační a jiné možnosti. Bezzáchvatovosti bychom však neměli dosahovat za jakoukoli cenu, zejména ne za cenu nepřijatelných nežádoucích vedlejších účinků. U řady pacientů je péče a léčba balancováním mezi ovlivněním výskytu zejména závažných epileptických záchvatů a nežádoucími účinky léčby, které ovlivňují kvalitu života pacientů v období mezi záchvaty. Farmakoterapie epilepsii a epileptických syndromů je složitou disciplínou, která vyžaduje znalosti o AE z hlediska účinnosti, rizika a spektra akutních a chronických nežádoucích, ale i žádoucích vedlejších účinků, farmakokinetiky s odvozeným dávkováním, titračními schémata, lékovými interakcemi, kontraindikacemi. Jako všechny účinné léky mají AE léčebné, ale i toxické vlastnosti. Správná rovnováha mezi těmito aspekty farmakoterapie epilepsii je pro pacienty zásadní.

Farmakoterapie epilepsii se liší u dospělých a u specifických skupin populace (dětí, seniorů, žen ve fertilním věku, mentálně retardovaných). U dospělých pacientů je odlišná problematika zahájení a volby AE po stanovení diagnózy epilepsie od managementu farmakoterapie po selhání první volby a při polyterapii.

Použité zkratky:

Zkratka	Název
ACTH	adrenokortikotropní hormon
BZD	benzodiazepiny
CBZ	karbamazepin
CLB	klobazam
PB	fenobarbital
CZP	klonazepam
ETS	ethosuximid
FBM	felbamát
GBP	gabapentin
LCM	lakosamid
LEV	levetiracetam
LTG	lamotrigin
OXC	oxkarbazepin
PGB	pregabalin
PHT	fenytoin
PRM	primidon
RFM	rufinamid
SUL	sultiam
TGB	tiagabin
TPM	topiramát
VPA	valproát
VGB	vigabatrin
ZNS	zonisamid

Farmakoterapie nově diagnostikované epilepsie

Správná diagnóza a léčba nově diagnostikovaných epilepsii a epileptických syndromů je pro pacienty zásadní. Může ovlivnit úspěšnost léčby a možná i prognózu dalšího průběhu onemocnění. Čtyřicet procent pacientů s epilepsií užívá zvolenou medikaci do konce svého života, proto je důležité brát při volbě v potaz i chronické nežádoucí účinky. U správně zvoleného AE první volby je největší pravděpodobnost, že bude účinné a nejmenší riziko nežádoucích účinků⁴.

Volba prvního antiepileptika závisí na řadě faktorů. Jejich správným zohledněním vybíráme léčbu individuálně pro daného pacienta (terapie „šitá na míru“)^{5/}:

- Typ záchvatu/ů (fokální = parciální, generalizovaný/é, nelze určit)
- Druh epilepsie, epileptického syndromu (některý z věkově vázaných syndromů, fokální, generalizovaná/ý, nelze určit)
- Etiologie epilepsie (idiopatická = geneticky podmíněná; symptomatická = příčina je známa, např. strukturální léze mozku, vrozené metabolické poruchy, akutní zánět mozku nebo stav po zánětu mozku, atd.; kryptogenní = možná symptomatická, anamnesticky možné poškození mozku, které však nelze dostupnými zobrazovacími vyšetřeními objektivizovat)
- Věk (děti, dospělí, senioři)
- Pohlaví
- Komorbidita (včetně obezity, alergické diatézy, osteopatií, psychických onemocnění a dalších)
- Komedikace (včetně hormonální kontracepce)
- Farmakokinetika, farmakodynamika, lékové interakce, mechanismus účinku zvoleného AE
- Rychlost dosažení terapeutické dávky a tedy účinné terapeutické dávky (viz tabulka 1)
- Riziko potenciálních akutních a chronických nežádoucích vedlejších účinků AE
- Farmakoekonomické možnosti

Tabulka 1. Rychlost dosažení terapeutické dávky AE

Antiepileptikum	Doba titrace
fenytoin	i.v./p.o. během desítek minut (titrace p.o. formy může být v situaci, kdy nehrozí riziko časného opakování záchvatů, postupná)
gabapentin	ihned v terapeutické dávce*
karbamazepin	postupně 1–2 týdny
lamotrigin	postupně 4–6 týdnů
levetiracetam	ihned v terapeutické dávce*
topiramát	postupně 4–6 týdnů
valproát	ihned v terapeutické dávce*
zonisamid	postupně 4–6 týdnů

*I u těchto AE volíme z důvodu lepší snášenlivosti postupnou titraci, pokud to je možné.

Léčbu AE zahajujeme, pokud je diagnóza epilepsie jistá nebo pravděpodobná, opakování záchvatu by pacienta ohrozilo, pacient s léčbou souhlasí. Otázku, zda léčit již po prvním záchvatu či teprve při opakování záchvatu/ů, je nutné řešit individuálně. Přínos léčby, by měl vždy převýšit rizika z ní plynoucí. Rozhoduje míra rizika recidivy a potenciálního ohrožení nemocného při recidivě záchvatu. Ty jsou podmíněné zejména typem záchvatu (vyšší riziko ohrožení u záchvatů s poruchou vědomí, pádem), syndromu (symptomatický fokální epileptický syndrom, juvenilní myoklonická epilepsie), etiologií (přítomný trvalý předpoklad k opakování záchvatů, např. tuberózní skleróza, fokální kortikální dysplázie nebo jiná vysoce epileptogenní léze), věkem pacienta (vyšší riziko ohrožení u seniorů), komorbiditou. Dále pak rozhoduje možný dopad nežádoucích účinků léčby. Výjimečně zahajujeme léčbu AE v situaci, kdy si diagnózou epilepsie nejsme jisti, ale je vysoce pravděpodobná. Zpravidla tehdy, pokud rizika plynoucí z opakování záchvatu (např. stáří, osamělé osoby, aj.)

převyšují rizika terapie.

Současné široké spektrum AE umožňuje výběr, který v první volbě zohlední zejména AE bez závažných nebo fatálních vedlejších reakcí na léčbu, teratogenity nebo významného snížení kvality života nemocného. V současnosti je v první volbě LEV považován za AE s nejmenším rizikem nežádoucích reakcí, TPM za nejrizikovější, CBZ, LTG, OXC, PHT, PB a ZNS mají vyšší riziko idiosynkratických reakcí a antikonvulzivního hypersenzitivního syndromu^{1/}.

Před zahájením léčby jsou nezbytná některá vyšetření^{6/}:

- Neurologické
- Interní
- Základní laboratorní
- EEG vyšetření
- Zobrazovací vyšetření mozku
 - u dospělých vždy
 - u dětí dle rozhodnutí dětského neurologa
 - v neakutních situacích dáváme přednost MRI před CT

Pacient nebo rodiče by měli být podrobně a srozumitelně informováni o cílech léčby, její účinnosti, principu titrace dávky a dosažení cílové dávky, o možných nežádoucích účincích léčby a pravděpodobné délce trvání léčby. Pacient s epilepsií musí být dispenzarizován neurologem, frekvence kontrol je zejména v době zahájení farmakoterapie relativně vysoká (řádově týdny), po dosažení cílové denní dávky mohou být kontroly méně časté (řádově 3-6 měsíců).

Volba antiepileptika podle typu epileptického záchvatu

Tabulka 2 byla převzata ze Souboru minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií (EpiStop; www.epistop.cz) a byla zpracována na základě publikovaných mezinárodních doporučení s přihlédnutím k aktuálnímu zvyklostem v ČR. Je určena jako vodítko v klinických situacích, kdy je znám typ záchvatu a nemusí ještě být přesněji určen epileptický syndrom^{7/}.

Tabulka 2. Volba AE podle typu záchvatů

Typ záchvatu/ů	Léky 1. volby	Léky 2. volby*
Fokální/parciální a/nebo sekundárně generalizované tonicko-klonické	CBZ, LTG, VPA	GBP, LEV, OXC, PGB, PHT, TPM
Primárně generalizované tonicko-klonické	LTG, VPA	LEV, TPM
Absence	LTG, VPA	ETS **
Myoklonické	LTG ***, VPA	BZD, TPM, LEV

Poznámka: Léky jsou řazeny abecedně a lze zvolit jako první kterýkoli z nich.

Výsvětlivky:

* léky 2. volby mohou být zvoleny jako lék 1. volby s ohledem na aktuální zdravotní stav, kondici nemocného a epileptický syndrom

** jen u syndromu dětských absencí

*** ne u těžké myoklonické dětské epilepsie (SMEI – severe myoclonic epilepsy in infancy, syndrom Dravetové)

Volba antiepileptika podle epileptického syndromu

Zejména u věkově vázaných epileptických syndromů může být volba prvního AE specifická. Tabulka 3 byla převzata ze Souboru minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií (EpiStop, www.epistop.cz)^{8/}.

Tabulka 3. Racionální farmakoterapie u věkově vázaných epileptických syndromů

	Léky 1. volby	Léky 2. volby
Westův syndrom (WS)	ACTH, VGB	BZD, LEV, steroidy, TPM, VPA
Lennoxův-Gastautův syndrom (LGS)	LTG, TPM, VPA	BZD, FBM
Myoklonicko-astatická epilepsie – Doose (MAE)	VPA	BZD, ETS, LTG
Dětské absence (CAE)	ETS, VPA	LTG
Juvenilní absence (JAE)	LTG, VPA	ETS, LEV
Epilepsie s velkými záchvaty po probuzení (GMA)	LTG, VPA	LEV, PRM
Juvenilní myoklonická epilepsie (JME)	LTG, VPA	CZP, PRM, LEV
Benigní parciální epilepsie s rolandickými hroty (BERS)	SUL, VPA	CBZ, GBP
Landauův - Kleffnerův syndrom (LKS)	ACTH, diazepam, VPA	LEV, steroidy, SUL

Poznámka k tabulce 3:

Léky jsou řazeny abecedně a lze zvolit jako první kterýkoli z nich. Léky 2. volby mohou být zvoleny jako lék 1. volby s ohledem na aktuální zdravotní stav, kondici nemocného a epileptický syndrom. Léčba WS a LKS jen na specializovaných pracovištích.

Není výjimečné, že na začátku onemocnění epilepsií není možné přesně určit o jaký typ epileptického záchvatu/ů nebo epileptického syndromu se jedná nebo se u pacienta vyskytuje více typů záchvatů nebo existuje riziko zhoršení záchvatů při volbě AE s užším spektrem (viz Tabulka 4). V takovém případě dáváme přednost širokospektrým AE (LEV, LTG, TPM, VPA, ZNS).

Volbu ovlivňuje biologická, somatická a psychická kondice nemocného. U seniorů jsou lépe tolerována AE s příznivým profilem nežádoucích účinků (GBP, LTG), často stačí nižší cílové denní dávky^{9/}. U mentálně retardovaných pacientů je riziko nežádoucích účinků vyšší, a to i při pomalejší titraci a nižších cílových denních dávkách. Komplexní přístup vyžaduje volba prvního antiepileptika u žen ve fertilním věku^{10,11/}.

Správně zvolená monoterapie v dostatečné cílové dávce zkompenzuje 50 - 70 % pacientů s epilepsií. Riziko představují nežádoucí účinky AE (viz tabulka 5), ale i neúčinnost a následky opakování závažných epileptických záchvatů, včetně vážných, život ohrožujících poranění a smrti.

Při podávání AE bylo prokázáno vyšší riziko suicidálních tendencí a pokusů^{18,19,20/}.

Tabulka 4. Antiepileptika, která zhoršují nebo provokují některé epileptické záchvaty (+)

AE	Vliv na		
	primární generalizované tonicko-klonické záchvaty	myoklonické záchvaty	absence
Fenytoin	Účinný	Neúčinný	+
Gabapentin	Neúčinný	+	+
Karbamazepin	Účinný	+	+
Pregabalin	Neznámý	+	Neznámý
Tiagabin	Neúčinný	+	+
Vigabatrin	Neúčinný	+	+

Tabulka 5. Nejčastější nežádoucí vedlejší účinky AE⁽¹⁾

AE	Nejčastější nežádoucí účinky	Závažné nežádoucí účinky
Ethosuximid	Idiosynkratické (rash); gastrointestinální poruchy; anorexie; úbytek hmotnosti; ospalost; fotofobie; bolesti hlavy.	AHS*, renální a hepatální selhání, hematologické
Fenobarbital	Idiosynkratické (rash); výrazná ospalost; útlum; zhoršení kognice a soustředění; hyperkinézie a agitace u dětí; onemocnění pojiva (syndrom zmrzlého ramene, Dupuytrenova kontraktura).	AHS*, jaterní selhání, hematologické
Fenytoin	Idiosynkratické (rash); ataxie; ospalost; letargie; útlum; encefalopatie; hyperplázie dásní; hirsutismus; dysmorfismus; osteopatie.	AHS*, jaterní selhání, hematologické
Gabapentin	Nárůst hmotnosti; otoky; změny chování	žádné
Karbamazepin	Idiosynkratické (rash); útlum; bolest hlavy; ataxie; nystagmus; diplopie; třes; impotence; hyponatrémie; srdeční arytmie.	AHS*, jaterní selhání, hematologické (aplastická anémie)
Klobazam	Útlum; únava; ospalost; poruchy chování a kognice; neklid; agresivita; hypersalivace; poruchy koordinace, rozvoj tolerance a abstinční syndrom.	žádné
Klonazepam	Jako klobazam.	žádné
Lamotrigin	Idiosynkratické (rash); tiky; insomnie; závratě; diplopie; bolest hlavy; ataxie; astenie.	AHS*, jaterní selhání, hematologické
Levetiracetam	Podrážděnost; poruchy chování; astenie; závratě	žádné
Pregabalin	Nárůst hmotnosti; myoklonus.	žádné

Tiagabin	Nekonvulzivní status; slabost.	žádné
Topiramát	Ospalost; anorexie; únava; nervozita; problémy s koncentrací/ pozorností; zhoršení paměti; psychomotorické zpomalení; metabolická acidóza; pokles hmotnosti; jazyková dysfunkce; urolitiáza; akutní glaukom s úzkým úhlem a jiné oftalmologické poruchy; parestézie.	jaterní selhání; anhidróza
Valproát	Nauzea; zvracení; dyspepsie; nárůst hmotnosti; třes; alopecie; hormonální vliv u žen.	jaterní a pankreatické selhání
Vigabatrin	Ireverzibilní zúžení zorného pole; únava; nárůst hmotnosti.	žádné
Zonisamid	Idiosynkratické; ospalost; anorexie; podrážděnost; fotosenzitivita; pokles hmotnosti; urolitiáza.	AHS*; anhidróza

*Poznámka: *antikongulzivní hypersenzitivní syndrom (AHS), anhidróza a jaterní/pankreatické selhání vzniká častěji u dětí než u dospělých. AHS může být fatální, i když vzácnou reakcí, která se manifestuje jako rash, horečka, lymfadenopatie; hepatitida a eozinofilie. Je častá zkřížená senzitivita mezi AE, která mají potenciál působit AHS. Taková AE by neměla být pacientům, kteří už jednou reagovali na jeden nebo více léků, podávána. Vznik rashe je časným indikátorem, při kterém by mělo být další podávání léčiva bezprostředně přerušeno, protože hrozí rozvoj Stevens-Johnsonova syndromu a AHS.*

Po zahájení léčby antiepiletikem první volby titrujeme do účinné, eventuelně maximálně tolerované cílové denní dávky. V situacích, kdy není diagnóza jistá, jedná se o závažné dětské syndromy, ale i při nejistotě optimálního postupu, je vhodné se obrátit na epileptology nebo některá z Center (seznam je dostupný na webových stránkách odborné společnosti, Čes-

ké ligy proti epilepsii, www.clpe.cz). Podrobné informace o mechanismu účinku, farmakokinetice, vedlejších reakcích, kontraindikacích podávání nalezneme na www.sukl.cz, kde jsou dostupná SPC (souhrn údajů o přípravku) i PIL (příbalová informace pro pacienta) pro jednotlivá léčiva.

Tabulka 6. AE – induktory a/nebo inhibitory jaterních enzymů

AE	Enzymový induktor	Enzymový inhibitor
Karbamazepin	CYP2C, CYP3A, CYP1A2, mikrosomální epoxid hydrolázy, UGTs	-
Lamotrigin	UGTs	-
Oxkarbazepin	CYP3A4, UGTs	-
Fenobarbital	CYP2C, CYP3A, mikrosomální epoxid hydrolázy, UGTs	-
Fenytoin	CYP2C, CYP3A, mikrosomální epoxid hydrolázy, UGTs	-
Topiramát	Na dávce závislý induktor CYP3A4, β-oxidace	CYP2C19
Valproát	-	CYP2C9, mikrosomální epoxid hydrolázy, UGTs

Pozn.: CYP (cytochrom P450 systém) je rodina isoenzymů, které oxidují mnoho léků, exogenních látek i endogenních substrátů. Jsou lokalizované v membránách hladkého endoplazmatického retikula, zejména jater. CYP enzymy jsou klasifikovány do skupin (první arabská číslice), podskupin (velké písmeno abecedy) a isoenzymů podle sekvence aminokyselin.

UGTs (uridin difosfát glukuronosyltransferáza) je početná rodina enzymů, které jsou zodpovědné za tvorbu hydrofilních metabolitů léčiv, vylučovaných převážně ledvinami nebo žlučovými cestami. Katalyzují glukuronidizaci léčiv i endogenních látek. Jsou umístěny v endoplazmatickém retikulu buněk jater, ledvin a jiných orgánů, včetně mozku. Glukuronidizace, zejména v játrech, představuje jednu z hlavních detoxikačních cest u lidí.

Pokračování 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 a distribuovány jako příloha časopisu Tempus Medicorum a Časopisu českých lékárníků. 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. Jana Mladá, MUDr. Martina Kotulková

Výkonný redaktor: RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

Redakční rada: Doc. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; PharmDr. M. Beneš, SÚKL; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., ONP Píbram; Prof. MUDr. Z. Fendrich, CSc., FaFUK; RNDr. J. Kramlová, lékárna FN Motol; MUDr. J. Lye, Sante; MUDr. Jiřka Patočková, Ústav farmakologie 3. LF UK; MUDr. B. Seifert, praktický lékař; MUDr. H. Skalická, CSc., soukromý kardiolog; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; 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. Vavřík, 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 stránce SÚKL (www.sukl.cz).

ISSN 1211 – 0647
MK ČR E 7101