

Aktuální pohled na farmakoterapii epilepsie

Tomáš Nežádal

Neurologické oddělení, Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice,
Institut neuropsychiatrické péče, Neurochirurgická klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Epilepsie je časté neurologické onemocnění s relativně dobrou prognózou. Na farmakologické léčbě je dlouhodobě kompenzováno až 65 % pacientů. Vývoj farmakoterapie směřuje k cílenější léčbě s minimem nežádoucích účinků a interakcí s ostatními léčivými. Výběr antiepileptika však nezávisí jen na mechanismu účinku nebo efektu u specifikovaného epileptického záchvatu nebo syndromu, ale i na řadě faktorů týkajících se pacienta, jako je věk, pohlaví nebo přítomnost komorbidit, zejména psychických. Léčba epilepsie je mnohaletá a často doživotní. Kolem 35 % pacientů však zůstává farmakorezistentních a jsou indikováni k epileptochirurgické terapii.

Klíčová slova: epilepsie, farmakologická terapie, nežádoucí účinky antiepileptik.

A current perspective on the pharmacotherapy of epilepsy

Epilepsy is a common neurological disorder with a relatively good prognosis. Up to 65 % of patients have been seizure free on pharmacological treatment for a long time. The development of pharmacotherapy aims at more targeted treatment with a minimum of adverse events and interactions with other drugs. However, the choice of antiepileptic drug depends not only on the mechanism of action or effect on the specific seizure type or syndrome, but also on a number of patient-related factors, such as age, sex or the presence of comorbidities, especially psychiatric ones. Epilepsy treatment is long-term and often lifelong. However, about 35 % of patients remain drug-resistant and are indicated for epilepsy surgery.

Key words: epilepsy, pharmacotherapy, anti-seizure medication adverse events.

Seznam zkratk:

- ACTH – adrenokortikotropní hormon
- AMPA – alfa-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionová kyselina
- ASM – z angl. recentně anti-seizure medication – protizáchvatová léčba / proti-záchvatové léčivo
- BRV – brivaracetam
- BZD – benzodiazepiny
- CLB – klobazam
- CNB – cenobamát
- ESL – eslikarbazepin
- ESM – etosuximid
- GABA – gama-aminomáselná kyselina
- GBP – gabapentin
- LTG – lamotrigin
- LCM – lakosamid

- LEV – levetiracetam
- NMDA – N-methyl-D-asparagová kyselina
- PER – perampanel
- PGB – pregabalin
- PHT – fenytoin
- STM – sultiam
- SV2A – synaptický vezikulární protein
- TPM – topiramát
- VGB – vigabatrin
- VPA – valproát
- ZNS – zonisamid

Úvod

Epilepsie je časté syndromologicky pestré neurologické onemocnění. Roční incidence epilepsie byla stanovena na 61,4 nových případů na 100 000 obyvatel (1).

Incidence je nejvyšší v prvním roce věku, zůstává vysoká v dětství, v dospělosti klesá, aby se opět zvýšila ve stáří, zejména u pacientů nad 75 let, kdy může nezřídka tvořit diferenciální diagnózu k cévním mozkovým příhodám (pozáchvatové hemiparézy, afázie). Prevalence epilepsie (nejméně 1 záchvat v posledních 5 letech) se pohybuje 7,6 případu na 1 000 obyvatel (1), to je přibližně 0,7–1 % populace, tedy až 100 000 pacientů v České republice. Mortalita je u pacientů s epilepsií ve vyspělých zemích 2–3× vyšší než v běžné populaci (2). Specifickým nepříznivým fenoménem je náhlé neočekávané úmrtí u osob s epilepsií (Sudden Unexpected Death in Epilepsy – SUDEP), s pravděpodobností výskytu 1,2 na 1 000 pacientů ročně (3).

KORRESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Tomáš Nežádal, Ph.D., nezadal@gmail.com

Neurologické oddělení, Ústřední vojenská nemocnice – VFN

U Vojenské nemocnice 1 200/1, 162 00 Praha

Cit. zkr: Prakt. lékař. 2022;18(3):140-146

Článek přijat redakcí: 31. 5. 2022

Článek přijat k publikaci: 20. 7. 2022

Hlavními rizikovými faktory pro SUDEP jsou generalizované tonicko-klonické záchvaty, noční záchvaty a farmakorezistence.

Epilepsie je klasifikována podle: typu záchvatů (fokální nebo generalizované) nebo typu epilepsie/syndromu (nová klasifikace Mezinárodní ligy proti epilepsii (ILAE) z roku 2017), fenomenologie/semiologie záchvatů (video záznam) nebo anatomické korelace záchvatů, která je důležitá pro eventuální operační řešení (4).

Symptomatické epileptické záchvaty s jasnou vazbou na probíhající akutní cerebrální insult, jako jsou úrazy, záněty, cévní příhody, edémové změny u tumorů, encefalopatie, podání některých léků nebo odvykací stavy, nejsou hodnoceny jako epilepsie. Terapie těchto záchvatů je vázaná pouze na období trvání akutního onemocnění nebo krátce po jeho odeznění (týdny) a nemá profylaktický vliv na eventuální pozdější rozvoj epilepsie.

V textu je probírána základní farmakologická léčba epilepsie. Vzhledem k rozsahu článku nejsou uvedeny zásadní interakce léčiv nebo terapie epileptického statusu, které mohou být samostatným tématem v dalších číslech časopisu.

Zahájení terapie epilepsie

Dlouhodobou antiepileptickou léčbu (z angl. ASM) zahajujeme v případě, že diagnóza epilepsie je jistá = spontánně se opakující neprovokované epileptické záchvaty nebo jeden záchvat s velmi pravděpodobnou

tendencí k recidivě. Tuto tendenci pak může (ale nemusí) podporovat epileptiformní abnormita v EEG záznamu a/nebo nález léze při vyšetření mozku magnetickou rezonancí. Ve studii NGPSE (National General Practice study of Epilepsy) po prvním záchvatu zrecidivovalo v prvních šesti měsících 44 %, v roce 32 %, v osmnácti měsících 17 % pacientů (5). Nutné je vždy zvážit rizika recidivy podle typu záchvatu nebo syndromu. Například idiopatické primárně generalizované epilepsie, jako je třeba juvenilní myoklonická epilepsie, jsou na ASM dlouhodobě dobře kompenzovány, po jejím vysazení však až v 85 % recidivují.

Nezbytný je dialog lékaře s nemocným i rodinou. Lékař informuje pacienta o výsledcích vyšetření, rizicích opakování záchvatů včetně SUDEP, možnostech terapie, jejich potenciálních nežádoucích účincích, režimových opatřeních a platných omezeních a s přiměřenou rozhodností doporučuje další postup léčby. Definitivní rozhodnutí o nasazení léčby na základě podrobného poučení závisí na samotném pacientovi a toto rozhodnutí respektujeme. Spoluúčastí nemocného při zahajování terapie je tak zaručena lepší compliance.

Taktika antiepileptické terapie

Cílem antiepileptické terapie je na prvním místě co nejlepší kvalita života, založená nejen na plné kompenzaci záchvatů, ale i dobrém stavu v interiktálním období, s minimálními nežádoucími účinky. Přínos léčby musí převažovat nad jejími riziky. Lék nasazujeme v monoterapii

a v případě neúspěchu je doporučována alternativní monoterapie, tedy postupné nahrazení předchozího léku novým. Není-li monoterapie účinná, volíme kombinovanou léčbu. Ze 780 pacientů s nově diagnostikovanou epilepsií v klasické publikaci Mohanraje a Brodieho z roku 2006 dosáhlo nejméně roční remise 65 % pacientů, z toho 50 % na iniciační monoterapii, 11 % na první alternativní monoterapii a jen 4 % na druhé alternativní monoterapii či na léčbě kombinované (6). Při nasazování léčby volíme u ASM nízkou iniciační dávku, kterou postupně zvyšujeme (angl. „start low, go slow“) do minimálně účinných dávek. Chybou je při přetrvávání záchvatů nevyužití maximální tolerované dávky léku, nebo naopak podávání zbytečně vysokých dávek, např. jejich zvyšování na základě zjištěných nízkých hladin přes již dobrou kompenzaci. Je-li nutná kombinace léků, bereme ohled na farmakodynamické interakce, kde je výhodnější kombinovat léky s odlišným mechanismem účinku (Tab. 1) a minimem interakcí farmakokinetických (induktory, inhibitory). Polyterapie je zpravidla účinnější, ale s riziky horší hodnotitelnosti efektu, četnějších nežádoucích účinků, teratogenity a nespolehlivosti práce pacienta, rovněž je nákladnější.

Odborné terapeutické monitorování hladin léčiv (therapeutic drug monitoring – TDM)

- Určení ustálené hladiny (po nejméně 4–5 biologických poločasech) většinou 12 ho-

Tab. 1. Základní mechanismy účinku antiepileptik

Sodíkový kanál	Kalciový kanál	Draslíkový kanál	GABA receptor	Glutamátový systém	Karboanhydráza	SV2A
Inhibice: brivaracetam cenobamát eslikarbazepin felbamát fenytoin karbamazepin lamotrigin oxkarbazepin topiramát valproát zonisamid	Inhibice:	retigabin	Agonisté: benzodiazepiny cenobamát fenobarbital stiripentol	Blok AMPA levetiracetam perampanel	sultiam topiramát zonisamid	brivaracetam
	T typ: etosuximid zonisamid			Blok AMPA/kainát topiramát		levetiracetam
	N typ: lamotrigin levetiracetam oxkarbazepin		Re-uptake inhibitor: tiagabin	Blok NMDA felbamát		
	L typ: felbamát fenytoin gabapentin karbamazepin topiramát valproát zonisamid		Zvýšení syntézy: gabapentin pregabalin topiramát valproát Deaktivace GABA transaminázy: vigabatrin	Snížení dostupnosti – transportu: gabapentin valproát zonisamid		
Pomalá inaktivace: lakosamid						

din po podání poslední dávky (pacient užije před ranním odběrem naposledy večerní dávku).

- V případě podezření na intoxikaci peaková hladina získaná 0,5–1 hodinu po podání (klinicky vidáme závrať kolem 2 hodin po podání léku).
- Zjištění volné frakce má význam u ASM s vysokou vazbou na bílkoviny (PHT, VPA), kdy u pacientů s hypalbuminemií (zejména ve starším věku) dochází k předávkování při normální celkové hladině.
- Význam: zmnožení záchvatů bez jiné provokace, léčba epileptického statusu, podezření na předávkování (nejčastěji závrať, nystagmus, nauzea, zvracení), suspektní lékové interakce (indukce nebo inhibice, v praxi často VPA-LTG), v graviditě u LTG a LEV (zvyšuje se clearance), při změnách hmotnosti, zhoršení renálních nebo hepatálních funkcí a v neposlední řadě k určení míry compliance nemocného.
- Pravidelné kontroly hladin při stabilizovaném onemocnění nemají velký efekt, zjištění nízkých hladin při plné kompenzaci záchvatů neindikuje zvýšení ASM!

Volba antiepileptika

Při výběru ASM by měla být individuálně zohledněna řada okolností, které můžeme rozdělit do dvou okruhů: podle spektra účinnosti u jednotlivých typů záchvatů nebo syndromu a charakteristiky léku, jako je mechanismus účinku, rychlost titrace, profil nežádoucích účinků („treatment-related“), a podle faktorů týkajících se pacienta – věk, pohlaví, komorbidita, konkomitantní léčba, compliance („patient-related“) (7). Tabulky 2 a 3 uvádějí recentní farmakoterapii epileptických záchvatů a léků první volby podle současných evidence-based znalostí a národních

doporučení (8, 9). Zcela zjednodušeně jsou léky první volby bez ohledu na typ epilepsie levetiracetam a lamotrigin.

Antiepileptika lze rozdělit podle účinnosti na širokospektrá (LEV, LTG, PER, TPM, VPA, ZNS), s více mechanismy účinku a tak efektivní u více typů záchvatů, vhodná pro nasazení u ještě nejasné epilepsie nebo pro kombinovanou léčbu, a ASM s užším spektrem (CBZ, GBP, ESL, LCM, PGB), indikovaná v léčbě fokální epilepsie, která na druhou stranu mohou zhoršovat některé typy záchvatů (zpravidla absence nebo myoklony). V případě potřeby rychlé titrace můžeme volit mezi BRV, GBP, LEV, PGB a VPA. Některá ASM mají výhodu dlouhého poločasu účinku, a tudíž podávání jen v jedné večerní dávce (ESL, PER). Pro terapii pokračujícího status epilepticus jsou k dispozici parenterální formy léků první volby LEV, PHT, VPA, z dalších BRV a LCM.

Některá ASM jsou induktory nebo inhibitory hepatálního metabolismu (Tab. 4). Mohou tak působit na hladiny dalších ASM nebo jiné terapie v kombinaci, více pak při polypragmazi u starších pacientů. Z hlediska farmakokinetiky preferujeme retardované formy léků (u CBZ a VPA). U pacientů na kombinované terapii preferujeme léky s minimem farmakokinetických interakcí (BRV, GBP, ESL, LCM, LEV, PGB, ZNS).

Při zohlednění individuality pacienta („patient-related“ faktory) vážíme na jedné straně nutnost dlouhodobé léčby antiepileptikem, na druhé straně věk, pohlaví, životní etapu (dětí, fertilní věk, stáří), tělesný a psychický stav, ostatní farmakoterapii, lékové interakce, ale i parametry psychosociální a ekonomické.

U dětí zohledňujeme například vyšší riziko výskytu závažných hypersenzitivních reakcí na lék (rash u CBZ, LTG), hepatotoxických reakcí (felbamát, VPA), kognitivního narušení (barbituráty, CBZ, TPM), poruch chování – zejména hyperaktivní (BZD, LEV, PER), hypohydrózy a metabolické acidózy (STM, TPM, ZNS), potenciálně i poruch růstu (STM).

Velmi široká a již tradiční je problematika léčby žen s epilepsií, v úvahu bereme kosmetické problémy (PHT, VPA), nadváhu, poruchy hormonálních funkcí, reprodukce, interakce s kontraceptivy (CBZ, TPM, snížení hladiny LTG), riziko teratogenicity (polyterapie, vyšší dávky léků, zejména VPA), péči prekoncepční, plánování gravidity včetně optimalizace léčby (volba léku a přiměřených dávek, monoterapie méně rizikovými léky, např. LTG, CBZ, LEV dle aktuálních dat, přídatná suplementace 10 mg kyseliny listové obden), péči během gravidity (pravidelné kontroly pacientek – klinické, EEG, plazmatické hladiny léků, zohlednění nárůstu hmotnosti a dalších fyziologických změn

Tab. 3. Farmakoterapie u nejčastějších věkově vázaných epileptických syndromů

Epileptický syndrom	Léky 1. volby
Syndrom epileptických infantilních spasmů (IESS)	ACTH, VGB
Lennox-Gastautův syndrom (LKS)	LTG, TPM, VPA
Epilepsie s myoklonicko-atonickými záchvaty (EMAtS)	BZD, LTG, VPA
Dravetové syndrom (DS)	CLB, VPA
Epilepsie s centrotemporálními hroty (SeLECTS)	STM
Landau-Kleffnerův syndrom (LKS)	ACTH, VPA
Dětské absence (CAE)	ESM, LTG, VPA
Juvenilní absence (JAE)	LTG, VPA
Juvenilní myoklonická epilepsie (JME)	LEV, LTG, VPA
Epilepsie pouze s generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty (GTCA)	LEV, LTG

Tab. 2. Farmakoterapie epileptických záchvatů

Typ záchvatů	Monoterapie 1.	Monoterapie 2. ^a	Přídatná terapie
Fokální a fokální přecházející do bilaterálního tonicko-klonického	LEV, LTG	CBZ, ESL, GBP, LCM, TPM, VPA, ZNS	BRV, CLB, CNB, LEV, PER, PGB
Generalizované tonické-klonické	LEV*, LTG	TPM, VPA!	LEV, PER, ZNS*
Absence	ESM, LTG, VPA!	LEV*, TPM*	ZNS*
Myoklonické	LEV*, VPA!	LTG**	BZD, LEV, TPM*, ZNS*

Léky jsou uvedeny v abecedním pořadí.

VPA! není lékem volby pro dívky a ženy ve fertilním věku.

*Není registrován v této indikaci nebo v monoterapii v ČR (nutné zdůvodnění a souhlas pacienta).

**Může zhoršit myoklonické záchvaty u syndromu Dravetové nebo i u jiných myoklonických epilepsií.

^aLéky druhé volby mohou být podány jako lék první volby s přihlédnutím k celkovému zdravotnímu stavu pacienta.

v dávkování léků (např. zvýšení clearance LTG, LEV), péči porodní, poporodní, rozhodnutí o kojení, monitorování případných abstinenčních příznaků u novorozence) a nakonec problematiku menopauzy a rizik osteoporózy (10). Ovlivnění hormonálních funkcí, zejména induktory hepatálních enzymů, však může být významné i u mužů.

Ve vyšším věku se zvyšuje farmakosenzitivita, účinné jsou nižší dávky léků, rychleji se projeví neurotoxicita, klesá většina farmakokinetických parametrů, možné je tedy i podávání léků v delších intervalech (například GBP jen dvakrát denně), hrozí lékové interakce. Za zmínku stojí možné kardiotoxické nežádoucí účinky (AV blokády u CBZ, méně LCM a ZNS), hyponatremie (CBZ, ESL) zvláště při léčbě diuretiky, osteopatie (induktory). Specifickou poruchou compliance u seniorů je tzv. repetitivní medikace v souvislosti s kognitivním narušením, opakované požití léku může být podkladem lékové toxicity (8).

Při interní komorbiditě mohou induktory hepatálního metabolismu snížit hladinu hypolipidemik, warfarinu nebo naopak například některá antihypertenziva a antibiotika mohou zvyšovat hladinu CBZ. Antiepileptika ovlivňují různou měrou tělesnou hmotnost. Přírůstek hmotnosti může být spojen především s léčbou VGB, VPA, ale i CBZ, GBP, PGB, naopak úbytek hmotnosti mohou působit TPM, ZNS, váhově neutrální jsou BRV, LEV, LCM, LTG.

Aktuálním a důležitým tématem jsou psychotropní účinky antiepileptik. Vedle tradičních nežádoucích účinků (útlum, kognitivní problémy) mohou ASM individuálně vykazovat i specifické negativní psychotropní účinky. Gabaergní látky mohou působit depresogenně, antiglutamátové (AMPA, NMDA) naopak navozovat iritabilitu, agitovanost, agresí, manické a psychotické příznaky (11). Psychiatrická onemocnění (zejména deprese a úzkostná porucha) jsou u epilepsie častější než v ostatní populaci, a tak je v současné době věnována pozornost využití pozitivních psychotropních účinků antiepileptik: ovlivnění úzkosti, deprese a stabilizace nálady (Tab. 5).

Polymorbidní pacienti na poli neurologie mohou profitovat z jediného léku. Například úzkostný diabetik s epilepsií, algickou formou diabetické neuropatie, syndromem neklidných nohou a narušeným spánkem může být výrazně zlepšen monoterapií PGB.

Antiepileptika první volby

Lamotrigin je širokospektrý ASM pro léčbu fokálních i generalizovaných záchvatů. Potlačuje fotosenzitivitu. Může však zhoršovat myoklonické záchvaty u některých syndromů (např. Dravetové). Neindukuje cytochrom P450, neovlivňuje hladiny hormonů, nesnižuje hladinu kyseliny listové. Má nízký sedativní účinek, pozitivní psychotropní efekt, používá se v psychiatrii jako stabilizátor nálady a pro vlastní antidepresivní účinek. Nevýhodou je nutnost pomalého nasazování pro riziko vzniku závažných idiosynkratických reakcí při rychlé titraci (rash až v 5–10 %). Perorální kontraceptiva indukují glukuronyl-transferázu a snižují tak sérovou hladinu LTG o 41–64 %, vysazení hormonální kontracepce u žen užívajících LTG může vést ke klinicky významnému zvýšení jeho hladin (12). Ze studií vyplývá potenciálně nízká teratogenita LTG (13).

Tab. 4. Ovlivnění hepatálního metabolismu antiepileptiky

ASM	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	3A4	EH	UGT	HD
Karbamazepin									
Fenytoin									
Fenobarbital									
Primidon									
Eslikarbazepin									
Topiramát									
Lamotrigin								?	
Valproát									
Perampanel									

1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A4...enzymy CYP450, EH...epoxidhydroláza, UGT...uridylglukuronyltransferáza, HD...histondeacetyláza

Barevně: **silná indukce**, **slabá indukce**, **silná inhibice**, **slabá inhibice**

Tab. 5. Psychotropní efekt antiepileptik

Typ ASM*	Pozitivní vliv	Kognice	Emoce	Další rizika
Barbituráty	0	-	Deprese	Iritabilita, agrese
Benzodiazepiny	Přechodně anxiolytický	-	Deprese	Agrese
Fenytoin	0	-/0	Deprese	Toxická psychóza
Etosuximid	0	0	0	Insomnie
Karbamazepin	Stabilizace, + vliv na agresí	0/-	Deprese?	Zhoršení typických absencí
Valproát	Stabilizace, + vliv na mánii	0	0	0, vzácně encefalopatie
Vigabatrin	0	0	Deprese	Iritabilita, psychóza
Tiagabin	Zlepšení spánku	0	Deprese	NCSE
Lamotrigin	Stabilizace, bipolární porucha, deprese	+	Riziko elace	Insomnie
Gabapentin	Anxiolytický	0	0	0 (agrese u dětí)
Topiramát	Stabilizace nálady?	-	Deprese	Psychóza
Levetiracetam	?	0	Deprese	Iritabilita, agrese
Pregabalin	Anxiolytický, léčba závislosti	0	0	Nadužívání až závislost na PGB
Lacosamid	Anxiolytický	0	0	0
Eslikarbazepin	Anxiolytický	0	0	Hyponatremie
Perampanel	0	0/-	0	Iritabilita, agrese
Brivaracetam	Bez útlumu	0/+	0	0

*Léky řazeny podle uvedení na trh. Účinek: + pozitivní, - negativní, 0 neutrální, ? nejistý

Levetiracetam je lék se širokým spektrem účinku, nezhoršuje žádný z typů epileptických záchvatů, má lineární kinetiku a výskyt nežádoucích účinků (NÚ) je nízký. Výhodou je rychlé nasazení a možnost kombinací u většiny syndromů vzhledem k absenci interakcí s jinými ASM. V intravenózní formě je nyní i jednou z prvních voleb epileptického statusu v relativně vysokých dávkách (40–60 mg/kg). Někteří pacienti mohou být při jeho užívání podráždění, má depresogenní vliv a rovněž jsou referovány potíže s usínáním.

Antiepileptika registrovaná pro léčbu v monoterapii

Gabapentin je dobře tolerované antiepileptikum s lineární kinetikou, bez známých interakcí s ostatními antiepileptiky, neindukuje jaterní enzymy. Nevýhodou je úzké spektrum účinku (fokální záchvaty), možnost zhoršení některých záchvatů (absence, myoklonické záchvaty) a nutnost podávání minimálně třikrát denně. GBP je účinný i při léčbě bolestivých neuropatií a migrény, má anxiolytický efekt. Rizikem může být potenciální zvýšení hmotnosti. V současné době nachází užití v léčbě epilepsie u starších pacientů, kde jsou účinné nižší dávky, a při snížení renálních funkcí s možností podání léku ve dvou denních dávkách.

Eslikarbazepin je ASM s obdobným mechanismem účinku a indikačním spektrem jako CBZ. Netvoří toxické metabolity. Výhodou je možnost podání jedenkrát denně. Má pozitivní vliv na náladu. Rizikem může být hyponatremie při vyšší dávce léku.

Etosuximid je antiepileptikum s velmi úzkým spektrem, vyhrazené pro léčbu dětských absencí. Má aditivní efekt v kombinaci s VPA a minimum interakcí. Mezi NÚ patří únava, ospalost, nauzea, bolesti hlavy, vzácně rash nebo pancytopenie.

Karbamazepin je klasickým lékem fokálních záchvatů a sekundárně generalizovaných záchvatů. CBZ je užíván rovněž jako stabilizátor nálady, v terapii neuralgie trigeminu a bolestivých neuropatií. Jednoznačně je preferována retardovaná forma s dávkováním dvakrát denně. Nevýhodou CBZ zůstává úzké spektrum účinku (zhoršuje absence a myoklonické záchvaty), potenciální neurotoxicita, vliv na kostní metabolismus a riziko ovlivnění

kognice. Relativně častý je výskyt alergických idiosynkratických NÚ. Laboratorně je nutné kontrolovat jaterní testy, eventuální leukopenii, trombocytopenii a hyponatremii. CBZ je spolu s některými dalšími antiepileptiky induktorem cytochromu P450, což vede k řadě farmakokinetických interakcí.

Lakosamid je ASM registrované k monoterapii a přídatné léčbě fokálních záchvatů epilepsie u dospělých, dospívajících a dětí od 4 let věku. Lakosamid má nový mechanismus působení na sodíkový kanál a optimální farmakokinetický profil bez klinicky významných lékových interakcí. LCM je dobře tolerovaný. Není riziko farmakokinetických interakcí. Nejčastějšími NÚ v doporučených terapeutických dávkách byly závratě, bolesti hlavy a nauzea. Dostupná je i intravenózní forma.

Topiramát je širokospektré antiepileptikum s příznivou farmakokinetikou, malým množstvím interakcí, dobrou snášenlivostí v monoterapii a předvídatelnými specifickými nežádoucími účinky. Je registrován i jako účinné profylaktikum v léčbě migrény. Efekt byl prokázán i v léčbě obezity, esenciálního tremoru nebo závislosti. Mezi specifické NÚ lze zařadit parestezie, redukci hmotnosti, vzácně po vysazení reverzibilní akutní glaukom s myopií nebo nefrolitiázu, v kombinované léčbě se může vyskytnout porucha kognice nebo zhoršení řeči. Ve vyšší dávce, nad 200 mg na den, může snižovat účinnost hormonální kontracepce.

Valproát je širokospektrým antiepileptikem, které nezhoršuje žádný typ záchvatů ani syndromů. Často bývá nenahraditelný v léčbě idiopatických generalizovaných epilepsií. Neindukuje cytochrom P450, nesnižuje účinnost jiných farmak v systému metabolizovaných, např. hormonální kontracepce. Je registrován i jako stabilizátor nálady (antimanikum) a profylaktická léčba v terapii migrény. Existuje v parenterální formě. U některých, zřejmě predisponovaných pacientek dochází po nasazení léčby valproátem ke zvyšování hmotnosti, vzniku hyperandrogenismu a syndromu polycystických ovarií (14). Nepříjemným NÚ u části pacientů je alopecie, častý je tremor, ze vzácných NÚ se může vyskytnout trombocytopenie, pankreatitida nebo hyperamonemická encefalopatie. VPA je spojen s rizikem vzniku vrozených vývojo-

vých vad, vyšším než u jiných AE (6–11 %)(15). Riziko může být sníženo při denní dávce pod 1 000 mg. Intrauterinní expozice VPA může ovlivnit pozdější kognitivní funkce dítěte (16).

Zonisamid má mnohočetný mechanismus účinku, nyní je registrován k léčbě fokálních záchvatů, efekt byl prokázán i u Lennox–Gastautova a Westova syndromu a myoklonických epilepsií. Ve studiích byl potvrzen i dobrý efekt v terapii migrény, Parkinsonovy nemoci a obezity. Mezi častější NÚ lze zařadit anorexii, nespavost, podrážděnost a riziko metabolické acidózy.

Antiepileptika další volby nebo pro add-on terapii

Benzodiazepiny – klonazepam, klobazam, diazepam a midazolam jsou užívány především v akutní léčbě záchvatů, při přechodném zhoršení kompenzace záchvatů, perimenstruačně při katameniálně vázané epilepsii nebo u febrilního záchvatu. Diazepam je k dispozici také v parenterální a rektální formě, midazolam v parenterální a buktální, klonazepam v parenterální. Klonazepam má své místo jako další volba v léčbě refrakterních myoklonických záchvatů. CLB prodělává určitou renesanci v přídatné léčbě fokálních záchvatů jako třetí volba. Midazolam je kromě akutní léčby i součástí schématu terapie refrakterního status epilepticus. Interakce s ostatními antiepileptiky nejsou významné. NÚ je zejména útlum, při delším podávání se snižuje účinnost. Může dojít k psychickým změnám, které mohou vyústit v poruchu osobnosti.

Brivaracetam vychází ze stejné skupiny léků jako LEV, váže se na SV2A protein, ke kterému má až 15–30× vyšší afinitu a rychlejší nástup účinku. Indikací je přídatná léčba fokálních záchvatů s i bez sekundární generalizace u pacientů starších 4 let. Je velmi dobře tolerovaný. BRV prokázal zlepšení psychických NÚ po předchozí terapii LEV (17).

Cenobamát je v ČR nejnověji registrovaným širokospektrým ASM k přídatné léčbě pacientů s fokálními epileptickými záchvaty po selhání 2 předchozích terapií. Mechanismus účinku není zcela známý, kromě blokády sodíkového kanálu patrně posiluje inhibici modulací GABAA receptorů, jiným způsobem než BZD. Mezi nejčastější

NÚ patřil ospalost, závratě, bolest hlavy, úna-
va a diplopie (18).

Fenobarbital a primidon mohou v ado-
lescenci nalézt uplatnění až jako přídatná te-
rapie v léčbě refrakterních záchvatů. Primidon
může být lékem další volby u farmakorezis-
tentní juvenilní myoklonické epilepsie nebo
prevencí epileptického statusu u Sturge-
Weberova syndromu. Primidon v malé dávce
nachází též uplatnění při léčbě esenciálního
tremoru. Nevýhodami jsou negativní vliv na
kognici a náladu, indukce skupiny enzymů cy-
tochromu P450 a specifickým NÚ je syndrom
zmrzlého ramene.

Fenytoin lze volit u pacientů s refrakter-
ními fokálními záchvaty. Indukuje jaterní en-
zymy, snižuje hladiny kyseliny listové a má čet-
né interakce s ostatními antiepileptiky. Při uží-
vání vzniká riziko nežádoucích kosmetických
účinků, jako je hirsutismus nebo hyperplazie
dásní. Stejně jako jiné induktory má negativní
vliv na kostní metabolismus. Výhodou je rych-
lá titrace, dlouhý poločas a zejména možnost
akutního podání v parenterální formě v léčbě
rozvinutého epileptického statusu, kde je stále
jednou z metod volby.

Perampanel účinkuje specificky přes
AMPA receptor, má dlouhý terapeutický
poločas, tudíž se užívá v jedné denní dávce,
na noc (omezení častého nežádoucího účin-
ku – závratí), kromě ložiskových záchvatů je
registrován i pro léčbu primárně generalizova-
ných tonicko-klonických záchvatů a má efekt
i u absencí. Rizikem je kromě závratí i iritabilita
u disponovaných pacientů a nárůst hmotnosti.

Pregabalin je AE s efektem u fokálních
záchvatů. Má obdobně jako GBP příznivou
farmakokinetiku, podává se jen dvakrát denně
a nejsou známy interakce s jinými léky. Nyní
je lékem volby u bolestivých neuropatií včet-

ně trigeminální a postherpetické neuralgie
a u fibromyalgie. Registrován je i pro léčbu
generalizované úzkostné poruchy, s efektem
zejména na somatické příznaky. Pozitivně
ovlivňuje spánek a syndrom neklidných no-
hou. Vzhledem k uvedeným pozitivním vlivům
je užíván v léčbě odvykacích stavů a závislostí.
Negativní stránkou PGB je možný útlum, vznik
otoků a přírůstek hmotnosti.

Sultiam se užívá jen výjimečně, a to v léč-
bě rolandické epilepsie, Landau-Kleffnerova
syndromu a elektrického status epilepticus
ve spánku. Kontraindikací je precitlivělost na
sulfonamidy, akutní porfyrie nebo těžší renální
postižení. NÚ jsou obdobné jako u jiných in-
hibitorů karboanhydrázy.

Vigabatrin zůstává lékem volby
u Westova syndromu (infantilních spasmů),
prokázána solidní účinnost v léčbě fokálních
záchvatů byla zastřena vznikem periferní re-
tinální degenerace až u 40 % pacientů (20).
V indikovaných případech ale lze VGB nasadit
za kontroly perimetru. Má potenciální depre-
sogenní vliv.

Specifickou skupinou jsou ASM určená
cíleně k léčbě syndromu Dravetové a/nebo
Lennox-Gasrautova syndromu: felbamát, fen-
fluramin, kanabidiol, rufinamid a stiripentol.
Nedostupný je v ČR oxkarbazepin, velký do-
platek má tiagabin a pro nevratné NÚ (změny
sítnice) byl z terapie vyřazen jediný blokátor
draslíkového kanálu – retigabin.

Prognóza epilepsie a farmakorezistence

Epilepsie má na rozdíl od jiných neu-
rologických onemocnění relativně dobrou
prognózu. Ve výše uvedené studii z roku
2006 (6) dosáhlo nejméně roční remise 65 %
pacientů. Vysazení terapie při kompenzaci se

řídí typem epileptického syndromu, indivi-
duálních charakteristik nebo přání pacienta.
Přibližně 35 % pacientů zůstává farmakore-
zistentních. Zjednodušenou definicí farma-
korezistence je neuspokojivá kompenzace
záchvatů po dobu delší než 2 roky od zahá-
jení terapie při použití 2 a nejlépe 3 správně
volených ASM podávaných v maximálních
tolerovaných dávkách, ať již v monoterapii,
nebo v kombinacích (20). Naším cílem je jed-
noznačně aktivní přístup k nekompenzova-
ným pacientům, pravidelné navyšování dá-
vek léků dle tolerance, změny ASM a včasné
zvažování operační léčby epilepsie. V součas-
né době je ještě mnoho pacientů, kteří by byli
kandidáty cílené úspěšné resekcí terapie
(šance pooperační plné kompenzace je ko-
lem 60 % u temporální a 45 % u extratempo-
rální epilepsie) nebo implantace stimulatoru
nervus vagus či hluboké mozkové stimulace.

Závěr

Farmakoterapie epilepsie je úspěšná, ne-
boť přibližně 2/3 pacientů jsou na farmako-
logické léčbě plně kompenzováni. Dostupná
je široká škála léčiv s mnoha mechanismy
účinku. Nové ASM mají méně závažných ne-
žádoucích účinků a interakcí. Léky první vol-
by jsou v současné době širokospektré ASM:
lamotrigin a levetiracetam. Při selhání úvodní
monoterapie volíme monoterapii alternativní
nebo přistupujeme ke kombinované léčbě. Ve
výběru ASM se řídíme nejen typem epilepsie,
ale i dalšími proměnnými ze strany pacienta,
jako je věk, pohlaví nebo přítomnost komorbi-
dit. Při farmakorezistenci by měl být nemocný
podrobně vyšetřen v centru pro epilepsie k in-
dikaci epileptochirurgického zákroku.

*Autor prohlašuje, že zpracování článku
nebylo podpořeno žádnou společností*

LITERATURA

1. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017;88(3):296-303.
2. Thurman DJ, Logroscino G, Beghi E, et al. Epidemiology Commission of the International League Against Epilepsy. The burden of premature mortality of epilepsy in high-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2017;58(1):17-26.
3. Sveinsson O, Andersson T, Carlsson S, et al. The incidence of SUDEP: A nationwide population-based cohort study. *Neurology*. 2017;89(2):170-7.
4. Marušić P, Ošlejšková H, Brázdl M, et al. Nové klasifikace epileptických záchvatů a epilepsií ILAE 2017. *Neurol. Praxi*.

- 2018;19(1):32-36.
5. Lhatoo SD, Sander JWAS. The prognosis of epilepsy in the national general practise study of epilepsy. In: P. Jallon (Ed.). *Prognosis of epilepsies*. Esher, UK 2003: John Libbey Eurotext, 64-72.
6. Mohanraj R, Brodie MJ. Diagnosis refractory epilepsy: response to sequential treatment schedules. *Eur J Neurol*. 2006;13(3):277-282
7. Hovorka, J. Farmakologická léčba epilepsie. *Cesk Slov Neurol N*. 2010;73/106(4):351-373.
8. EpiStop. Soubor minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií. Praha: www.epi-stop.cz, 2021:72 s.
9. Marušić P, Vojtěch Z. Epilepsie. In: Štětkářová I (ed). *Moderní*

farmakoterapie v neurologii. 3. rozšířené vydání. Praha 2021: Maxdorf. *Moderní farmakoterapie*, 48-88.

10. Zárubová J, Němcová I (Eds.). *Žena a epilepsie*. Praha: Maxdorf. 2010;1-104
11. Schmitz B. Effects of antiepileptic drugs on mood and behavior. *Epilepsia*. 2006;47 (Suppl 2):28-33.
12. Sabers A, Bucholt JM, Uldall P, et al. Lamotrigine plasma levels reduced by oral contraceptives. *Epilepsy Res* 2001; 47:151-154.
13. Sabers A, Damm M, a-Rogvi-Hansen B, et al. Epilepsy and pregnancy: lamotrigine as main drug used. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2004;109(1):9-13.
14. Löfgren E, Mikkonen K, Tolonen U, et al. Reproductive endocrine function in women with epilepsy: The

role of epilepsy type and medication. *Epilepsy Behav.* 2007;10:77-83.

15. Holmes, LB, Harvey EA, Coull BA, et al. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med.* 2001;34:1132-1138.

16. Meador K, Baker G, Browning N, et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med.* 2009;360:1597-1605.

17. Hirsch M, Hintz M, Specht A, et al. Tolerability, efficacy and retention rate of Brivaracetam in patients previously treated with Levetiracetam: A monocenter retrospective outcome analysis. *Seizure.* 2018 Oct; 61:98-103.

18. Krauss GL, Klein P, Brandt C, et al. Safety and efficacy of adjunctive cenobamate (YKP3089) in patients with uncontrolled focal seizures: a multicentre, double-blind, randomi-

sed, placebo-controlled, dose-response trial. *Lancet Neurol.* 2020;19(1):38-48.

19. Willmore LJ, Abelson MB, Ben-Menachem E, et al. Vigabatrin: 2008 update. *Epilepsia.* 2009; 50:163-173.

20. Brázdil M, Hadač J, Marusič P, et al. Farmakorezistentní epilepsie. 2. doplněné a aktualizované vydání. Praha: Titon. 2011:301 s.