

Volba antiepileptické léčby na dvou osách: I. podle typu epileptických záchvatů/syndromu a podle priorit antiepileptika; II. podle individuality pacienta

doc. MUDr. Jiří Hovorka, CSc.

Neurologické oddělení, Neuropsychiatrické a epileptologické centrum, Nemocnice Na Františku, Praha
Neurochirurgická klinika ÚVN a 1. LF UK, Praha

Současné možnosti farmakologické léčby epilepsie jsou velmi široké. Umožňují volit léčbu více než pouze podle typu epileptických záchvatů/syndromu. Komplexní faktory důležité pro volbu optimální antiepileptické léčby rozdělujeme z hlediska názorného a praktického do dvou základních skupin, respektive na dvě osy: Osa I. zohledňuje klasický výběr léčby podle typu epileptických záchvatů/syndromu a navíc podle širších priorit konkrétního léku. Osa II. zohledňuje volbu léčby podle individuality pacienta v její plné šíři, zejména podle jeho somatické a psychické kondice.

Klíčová slova: epilepsie, antiepileptika, taktika léčby, volba antiepileptické léčby.

Optimal antiepileptic treatment, choice on two axes: Axis I. according to the type of epileptic seizures/syndrome and the priorities of antiepileptic drugs; Axis II. according to patients individuality

Contemporary options of pharmacological epilepsy treatment are very broad. They allow us to go further than just to the schematic treatment depending on the type of epileptic seizure/syndrome. In our article we divide the complex factors important for the choosing the optimal antiepileptic treatment on two axis: Axis I reflects the classic choice of treatment depending on the type of epileptic seizure/syndrome and also by wider priorities of a particular drug. Axis II reflects the choice of treatment according to specific patients type, individuality in its full breadth, and especially according to patient's somatic and mental condition.

Key words: epilepsy, antiepileptic drugs, treatment strategy, choice of antiepileptic treatment.

Neurol. praxi 2011; 12(2): 91–97

Seznam citovaných léků a jejich zkratk

BZD – benzodiazepiny
CBZ – karbamazepin
CLB – klobazam
CZP – klonazepam
ESL – eslikarbazepin
GBP – gabapentin
GTCS – záchvat generalizovaných tonicko-klonických křečí
LCM – lacosamid
LEV – levetiracetam
LTG – lamotrigin
MS – myoklonický záchvat
NCSE – nekonvulzivní epileptický status
OXC – oxkarbazepin
PHB – fenobarbital
PHT – fenytoin
PGB – pregabalin
PRM – primidon
PS – parciální, fokální záchvat
RFM – rufinamid
SGTC – sekundárně generalizovaný záchvat tonicko-klonických křečí
STP – stiripentol

SUL – sultiam
TGB – tiagabin
TPM – topiramát
VGB – vigabatrin
VPA – valproát, soli kyseliny valproové
ZNS – zonisamid

Úvod

Práce navazuje na systematicky zpracované téma týkající se epilepsie a její léčby v tomto prakticky zaměřeném časopise.

V práci se zaměřujeme na široké možnosti individuální volby optimální antiepileptické léčby. Je to umožněno narůstající nabídkou dostupných antiepileptik, ale také našimi znalostmi a dovednostmi. Volba konkrétní antiepileptické léčby je závažným rozhodnutím. Většina pacien-

tů jí totiž bude užívat řadu let i celoživotně, a to během různých životních etap.

Při rozhodování o léčbě je proto nutno zohlednit více než jen volbu antiepileptika podle spektra jeho účinnosti. Přehled základních faktorů ovlivňujících volbu antiepileptické léčby uvádíme v tabulce 1. Rozdělujeme je z hlediska názorného i z praktických důvodů do dvou základních skupin, respektive na dvě osy (tabulka 1): Osa I. zohledňuje klasický výběr léčby podle typu epileptických záchvatů/syndromu a navíc podle dalších priorit konkrétního léku. Osa II. zohledňuje volbu léčby podle individuality pacienta v její plné šíři, zejména podle jeho somatické a psychické kondice. Věříme, že toto názorné členění může být užitečným vodítkem pro optimální volbu většinou dlouhodobé antiepileptické léčby v klinické praxi.

Tabulka 1. Volba optimální antiepileptické léčby „na dvou osách“

Osa I: faktory bezprostředně související s epilepsií a s typem antiepileptika	Volba léčby podle typu epileptických záchvatů/syndromu – faktory „seizure/syndrom related“
Osa II: faktory bezprostředně nesouvisející s epileptickým onemocněním	Volba léčby podle dalších priorit léků – „ faktory treatment related“ Volba léčby podle individuality, konkrétního typu pacienta – zohledňující věk, pohlaví, somatický a psychický stav, komorbidity, polyterapii, situaci sociální a ekonomickou – faktory „patient related“

Volba antiepileptické léčby na ose I: podle typu epileptických záchvatů/syndromu a podle priorit léku

Taktika antiepileptické léčby

Taktika antiepileptické léčby zůstává bez podstatných změn a je podrobně popsána v dostupné literatuře (Brázdil, 2009; Donáth, Kuchar a Sýkora, 2000; Dolanský, 2000; EpiStop, 2007; EpiStop, 2010; Hovorka, 2007; Hovorka, 2009; Hovorka, 2009; Hovorka, 2010; Hovorka, Herman a Nežádal, 2004; Ošlejšková a kol., 2009; Panayotopoulos, 2007; Shorvon, 2009; Zárubová, 2005). Kdykoli je to možné, pacienty s nově diagnostikovanou epilepsií léčíme **iniciálně monoterapií**. V případě neúspěchu je doporučována **alternativní monoterapie**, obvykle alespoň dalším jedním či dvěma léky.

Přehodnocení neúspěšnosti monoterapie vždy předchází před rozhodnutím o polyterapii. Jde především o **vylovení „pseudofarmakorezistence“** (Hovorka, 2010; Komárek a Hovorka, 2004; Ošlejšková, 2007; Bajacek a kol., 2011).

Je nutno zodpovědět: zda nemocný trpí skutečně epilepsií a nejde o jiné, neepileptické záchvaty somatické či psychogenní či jejich koincidenci? Byla správná syndromologická diagnóza epilepsie a odpovídá tomu volba antiepileptik? Byly dávky léků v monoterapii dostatečné a při neúčinnosti vytitrovány do maximálních tolerovaných dávek? Byla dobrá compliance nemocného při užívání léků, je pacient k léčbě motivován, nezapomíná na pravidelnou léčbu? Dodržuje pacient doporučená režimová opatření, zvl. u některých syndromů, kde jsou provokační faktory významné? Profituje pacient z léčby z hlediska celkové kvality života aj.?

Pokud není monoterapie dostatečně úspěšná, přistupujeme k tzv. „racionální polyterapii“. Pojem „racionální“ polyterapie je definován spíše svým opakem: měl by zdůraznit to, že polyterapie není „iracionální“, chaotická, indikovaná na základě špatné syndromologické diagnózy, že není vedena nevhodnými léky, včetně jejich kombinací a dávek (Hovorka, 2007; Hovorka, 2009; Hovorka, 2010). V současné době se na základě experimentálních nálezů a některých klinických zkušeností pokládá za vhodné kombinovat léky s různými mechanismy účinku, případně v kombinované léčbě využít léky s vícečetnými mechanismy účinku. Cílem je dosáhnout supraaditivního, resp. aditivního terapeutického efektu a infraaditivního efektu v případě nežádoucích účinků léčby (French a Faught, 2009; Hovorka 2007; Kwan a Brodie, 2006). Naopak u léků se stejným mechanismem

účinku je profil nežádoucích účinků obdobný a kombinovaná léčba bývá hůře tolerovaná. Jako typický příklad bývá uváděna nevhodná kombinace blokátorů Na⁺ kanálů, např. CBZ + LTG a naopak výhodná a známá kombinace VPA + LTG. V kombinované léčbě však hrají významnou roli i potenciální farmakokinetické interakce. Za prospěšnou se dnes požaduje kombinace dvou, ve zdůvodněných případech maximálně tří antiepileptik.

Polyterapie, respektive přídatná léčba **má své výhody a nevýhody** (Hovorka 2007; French a Faught, 2009; Kwan a Brodie, 2006). V řadě případů jí není nutno zbytečně odkládat, může být efektivnější, účinnější i lépe tolerovaná. V tomto ohledu jsou velmi **zajímavé výsledky recentní studie**. Ta prokázala, že i přes větší celkovou závažnost dávkami léků byly četnost, profil i tíže nežádoucích účinků u dobře volené polyterapie obdobné jako u monoterapie. U většiny pacientů s farmakorezistentní epilepsií byla využita nová antiepileptika. Studie byla prováděna epileptology, tedy specializovanými lékaři. Závěry studie podporují **včasné využití správně vedené polyterapie**, která není paušálně hůře tolerovaná. Výskyt nežádoucích účinků záleží spíše na individuální citlivosti pacienta, typu užitých léků a navíc také **na znalostech a dovednostech lékaře** (Canevini a kol., 2010). Zde pak můžeme diskutovat význam faktorů „doktor-related“.

V případě **farmakorezistence**, kdy pacient nereaguje dostatečně na adekvátní léčbu, by mělo být včas, do jednoho až dvou let, indikováno vyšetření ve specializovaném centru. Včas by měla být zvážena léčba invazivní (klasická epileptochirurgická, stimulační event. nověji radiofrekvenční-koagulační) (EpiStop, 2007; EpiStop 2010; Hovorka, 2010; Komárek a Hovorka, 2004).

Volba léku podle typu epileptického záchvatu/syndromu, „seizure/syndrom related“.

Jde o tradiční a základní vodítko pro výběr antiepileptika, a to v monoterapii i v kombinované léčbě (Zárubová, 2005; Hovorka, 2009; Panayotopoulos, 2007; Hovorka, 2007; EpiStop, 2007. EpiStop, 2010; Hovorka, 2009; Hovorka, 2010; Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1981; Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 2009). **Tento první krok při volbě léčby je centrálním tématem prakticky všech guidelines. Ty jsou dostupné na dvou důkazních úrovních:**

1) Guidelines založené na vědeckých důkazech, „evidence-based“: ILAE (Mezinárodní liga proti epilepsii) 2006: Doporučení pro iniciální

monoterapii u nově diagnostikované či neléčené epilepsie, založené na vědeckých důkazech (Glauber a kol., 2006).

AAN a AES (Americká neurologická akademie, Americká epileptologická společnost) 2004: Účinnost a tolerabilita nových antiepileptik u nově diagnostikované a refrakterní epilepsie (French a kol., 2004; French a kol., 2004).

Guidelines založené na dostupných vědeckých důkazech (Hovorka, 2009; Glauser a kol., 2006; French a kol., 2004; French a kol., 2004) však nepřinášejí pro klinickou praxi dostatek potřebných informací. Řada z nich je však známa z vědecky méně dokonalých prací a z klinické empirie. Netýkají se pouze volby, účinnosti, efektivity a tolerance antiepileptické léčby, ale celé řady dalších významných položek, například taktiky léčby (zahajování, vedení, ukončování), léčby ve speciálních situacích (léčba dětí, žen ve fertilním věku a během gravidity, ve stáří, u somaticky a psychiatricky komorbidních pacientů, léčba epileptického statu aj.).

Zdrojem těchto prakticky významných informací pak jsou obvykle **„národní guidelines diagnostiky a léčby epilepsie“**, jejichž cílem je optimalizace diagnostiky a léčby v klinické praxi. Podkladem doporučení je pak konsenzus expertů, zohledňující evidence based informace, ale i studie otevřené, naturalistické i vlastní empirická zkušenost.

2) Guidelines založené na konsenzu expertů, tedy více než jen na vědeckých důkazech, například (Hovorka, 2009; Hovorka, 2010): v ČR je již tradičně dostupný Soubor minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií vypracovaný a vydaný skupinou **Epistop** s posledními reedicemi v roce 2007 a 2010 (EpiStop, 2007; EpiStop, 2010). Centrálním tématem zůstává volba antiepileptické léčby podle typu záchvatu a syndromu, aktualizované doporučení uvádíme v tabulkách 2 a 3. Zpracována jsou zde i další diagnostická a léčebná doporučení.

V Evropě jsou z řady národních guidelines z hlediska diagnostiky, taktiky a výběru léčby u epilepsie často citovány guidelines v anglickém jazyce **NICE** (National Institute for Clinical Excellence) z roku 2004 (National Institute for Clinical Excellence (NICE), 2004) a **SIGN** (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) z roku 2003 (Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2003). Oproti českým doporučením jsou obsažnější, více prostoru je věnováno některým otázkám diagnostiky, diferenciální diagnostiky a taktiky léčby, které jsou doplněny přehlednými tabulkami a schémata, řada informací je

navíc doplněna údaji o důkazní síle doporučení. Podrobněji jsme o guidelines pojednali v jiných sděleních (Hovorka, 2009; Hovorka, 2010).

Antiepileptika můžeme rozdělit podle spektra účinnosti do dvou skupin (Hovorka, 2007; Hovorka, 2009; Hovorka, 2010):

1) Širokospektrá antiepileptika (VPA, LTG, TPM, LEV, ZNS) lze využít při léčbě různých typů záchvatů. Tedy i tam, kde si konkrétním typem záchvatů či syndromu nejsme zcela jisti, případně tam, kde se u pacienta vyskytuje více typů záchvatů. Nepůsobí navíc agravaci záchvatů. Širokospektrá antiepileptika jsou některými autory považována za optimální pro přídatnou resp. kombinovanou léčbu. Některá širokospektrá antiepileptika navíc potlačují **fotosenzitivitu**, což lze s úspěchem využít v léčbě nejčastějších forem reflexních epilepsií. Patří k nim VPA, LTG, CLZ, PHB, PRM.

2) Antiepileptika s užším spektrem účinku (např. u fokální epilepsie – CBZ, OXC, GBP, PGB, TGB, VGB, LCM a u absencí-ETS) jsou účinná jen u některých typů záchvatů. Většinou jde o léky indikované u fokálních epilepsií, v případě ETS o léčbu absencí, u SUL o léčbu BECT. Některé tyto léky však **mohou zhoršovat určité typy záchvatů**, zvl. u idiopatických generalizovaných epilepsií (Hovorka, 2009; Hovorka, 2010; Komárek a Hovorka, 2004; Ošlejšková, 2007; Bjaček a kol., 2011). Příkladem může být agravace absencí, myoklonických záchvatů CBZ, GBP, TGB, PHT, myoklonických záchvatů u juvenilní myoklonické epilepsie LTG, vznik NCSE při léčbě TGB, VGB aj. Problematika agravace epileptických záchvatů není až na jednu výjimku v ministan-dardech Epistop zmíněna. Je však podrobně zpracována v zahraničních guidelineech (např. NICE) a rovněž u nás byla souhrnně publikována (National Institute for Clinical Excellence (NICE), 2004; Ošlejšková, 2007). I přes relativně dlouhodobou znalost této problematiky se její uplatnění v klinické praxi prosazuje v širší míře až v posledních letech. Nevhodně volená léčba podle typu záchvatu/syndromu, včetně jejich agravace, není dosud zdaleka vzácným příkladem „pseudofarmakorezistence“ (Hovorka, 2010; Komárek a Hovorka, 2004; Ošlejšková, 2007; Bjaček, 2011).

Volba antiepileptika podle jeho priorit.

Škála nových antiepileptik a jejich rozdílných priorit umožňuje **širší možnosti jejich volby, za rámeček spektra účinnosti podle typu záchvatu/syndromu**. Jde o další vlastnosti antiepileptik („treatment-related“), kterými se liší a které mohou být v klinické praxi využity a preferovány. **Základních šest priorit na příkladu nových**

Tabulka 2. Základní volba léčby epilepsie podle typu záchvatů (tabulka 1) a u věkově vázaných epileptických syndromů (tabulka 2) (Epistop, 2010)

Typ záchvatů	Léky 1. volby	Léky 2. volby*
Fokální / parciální a/nebo sekundárně generalizovaná	CBZ, GBP, LEV, LTG, TPM, VPA	ESL, LCM, PGB, ZNS
Primárně generalizované tonicko-klonické	LTG, TPM, VPA	LEV
Absence	ETS**, LTG, VPA	TPM
Myoklonické	LTG***, VPA	BZD, LEV

Tabulka 3. Základní volba léčby epilepsie podle typu záchvatů (tabulka 1) a u věkově vázaných epileptických syndromů (tabulka 2) (Epistop, 2010)

Typ syndromu	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, LEV, RUF
Myoklonicko-astatická epilepsie – Doseho syndrom (MAE)	VPA	BZD, ETS, LTG
Dětské absence (CAE)	ETS, VPA	LEV, LTG
Juvenilní absence (LAE)	LTG, VPA	ETS, LEV, TPM, ZNS
Epilepsie s velkými záchvaty po probuzení (GMA)	LTG, VPA	LEV, PRM, TPM, ZNS
Juvenilní myoklonická epilepsie (JME)	LEV, LTG, VPA	CZP, PRM
Benigní parciální epilepsie s rolandickými hroty (BERS)	SUL, VPA	CBZ, GBP
Landau-Kleffnerův syndrom (LKS) a syndrom s kontinuálními hroty a vlnami ve spánku (GSWS)	ACTH, steroidy, DZP, VPA	LEV, SUL

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

**jen u syndromu dětských absencí

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

antiepileptik uvádíme v přehledu v tabulce 4 (Hovorka, 2007; Hovorka, 2009; Hovorka, 2010; Panayotopoulos, 2007).

Podle klinické potřeby můžeme individuálně volit lék silnější/slabší, tolerovaný obvykle výborně/potenciálně hůře, s možností rychlé/pomalé titrace, bez lékových interakcí/s rizikem lékových interakcí (s antiepileptiky a dalšími léky), bez nutnosti/s nutností laboratorní monitorace (hladiny léku, biochemie, krevní obraz) a také můžeme volit léky s různými mechanismy účinku již v alternativní monoterapii či v kombinované léčbě (tabulka 4).

Například při nutnosti rychlé **titrace** volíme lék s adekvátním titračním schématem (PHT, GBP, PGB, LEV), byť např. na přechodnou dobu do zavedení definitivní léčby.

Z hlediska uvedených priorit je v posledních letech věnována pozornost **možnostem volby antiepileptické léčby podle různých mechanismů účinku. Základní předpoklad této farmakodynamické teorie je obdobný pro monoterapii i kombinovanou léčbu**. Léky s obdobnými mechanismy účinku mohou vykazovat obdobnou účinnost a navíc mívají i obdobný profil nežádoucích účinků. Zvolíme-li například v iniciální monoterapii lék, který působí prostřed-

nictvím ovlivnění Na⁺ kanálů (PHT, CBZ, OXC, LTG), je vhodné při neúspěchu léčby zvolit lék s jiným mechanismem účinku, případně s více mechanismy účinku (VPA, TPM, GBP, PGB, LEV). Podrobněji se farmakomechanistickou teorií zabýváme v jiných dostupných sděleních (Hovorka 2007; Hovorka, 2009; Hovorka, 2010).

Volba antiepileptické léčby na ose II: podle individuality, typu pacienta, „za hranicemi epilepsie“

Zohlednění individuality pacienta je dalším **významným vodítkem pro volbu optimální antiepileptické léčby**. Antiepileptika totiž neovlivňují pouze epilepsii, ale řadu mozkových i tělesných funkcí a orgánů, tedy organizmus jako celek. **Ovlivňují celkovou, tělesnou a psychickou kondici nemocných** s epilepsií, navíc u naprosté většiny nemocných po řadu let i dožitelně (Hovorka, 2010). Právě dobrý funkční stav nemocných, **optimální kvalita jejich života, jsou jediným a konečným cílem antiepileptické léčby. Zde se jedná o více než pouhou kompenzaci epileptických záchvatů** (Hovorka, 2009; Hovorka, 2010).

Při volbě léčby **zohledňujeme individualitu pacienta v plně šíři (faktory „patient-related“)**:

Tabulka 4. Priority nových antiepileptik při volbě léčby, podle Panayiotopoulou, 2007. Jde o souhrn základních údajů využitelných v klinické praxi z pohledu citovaného autora. Léky jsou řazeny abecedně

Lék	Účinnost/riziko agravace záchvatů	Tolerabilita/riziko závažných NÚ	Mechanismy účinku	Lékové interakce	Titrace	Laboratorní monitorování
GBP	Nižší, úzké spektrum – fokální záchvaty/Ano	Výborná/Ne	Vícečetné, Ca kanály a další neurotransmitery	Ne	Rychlá	Ne
LEV	Vysoká, širokospektrá/Ne	Výborná/Ne	SV2A vezikulární protein	Ne	Rychlá	Ne
LCM	Vysoká	Dobrá/Ne	Na kanály, pomalé – mechanismus odlišný	Ne	Pomalá	Ne
LTG	Střední, širokospektrá, více u generalizovaných záchvatů/Ano – vzácně	Výborná/Ano	Na kanály a další neuromediátory	Ano – podle konkomitantní medikace, vč. hormonální antikoncepce	Pomalá	Ano – zvl. během gravidity
OXC	Střední, užší spektrum, zvl. fokální záchvaty/Ano	Horší/Ano	Na kanály	Ano	Pomalá	Ano
PGB	Účinnější než GBP, spektrum obdobné, zatím méně zkušeností	Výborná/Ne	Jako GBP, vyšší afinita	Ne	Rychlá	Ne
TGB	Střední, úzké spektrum, fokální záchvaty/Ano	Dobrá/Ano	GABA	Ano	Pomalá	Ne
TPM	Vysoká, širokospektrá/Ne	Horší/Ano	Vícečetné, Na, Ca kanály, další neurotransmitery GABA, glutamát, blokátor karboanhydrázy	Ano	Pomalá	Ano
ZNS	Vysoká, širokospektrá	Dobrá/Ne	Vícečetné, Na, Ca kanály, GABA, blokátor karboanhydrázy	Ne	Pomalá	Ne

věk, pohlaví, životní etapu (děti, fertilní věk, stáří), tělesný a psychický stav, ostatní farmakoterapii, lékové interakce, ale i faktory psychosociální, ekonomické aj.

Individuální **výběr antiepileptické léčby** umožnilo až rozšíření škály dostupných léků.

Níže uvádíme základní příklady častějších problémů.

U dětí například zohledňujeme vyšší riziko výskytu závažných hypersenzitivních reakcí na lék (rash u LTG, CBZ), hepatotoxických reakcí (VPA), kognitivního narušení (PHB, CBZ, TPM aj), poruch chování – zejména hyperaktivity (PHB BZD, LEV aj.), hypohidrózy a metabolické acidózy (acetazolamid, SUL, TPM, ZNS), potenciálně i poruch růstu (SUL) aj.

Velmi široká a již tradiční je **problematika léčby žen s epilepsií**: kosmetické problémy (PHT, VPA), nadváha (VPA, VGB, GBP, PGB, CBZ), dospívání a hormonální funkce, poruchy reprodukce a metabolické poruchy u syndromu polycystických ovárií (VPA), interakce s kontraceptivy, snížení jejich spolehlivosti (induktory hepatálních enzymů CBZ, OXC, PHT, PHB, PRM, LTG), volba kontraceptiva s adekvátním obsahem hormonů a naopak, ovlivnění hladin antiepileptik kontraceptivy (např. u LTG často užívaném právě v koncepčním věku), riziko teratogenicity (polyterapie, vyšší dávky léků – zejména VPA), péče prekoncepční, plánování gravidity včetně optimalizace léčby (volba léku, přiměřené dávky, monoterapie méně rizikovými léky, dle aktuálních dat např. LTG, CBZ,

LEV, přídatná suplementace kys. listovou), péče během gravidity (pravidelné kontroly klinické, EEG, plazmatické hladiny léků, zohlednění nárůstu hmotnosti a dalších fyziologických změn v dávkování léků), péče porodní, poporodní, rozhodnutí o kojení, monitorace případných abstinčních příznaků u novorozence a na konec problematika menopauzy a rizik osteoporózy (EpiStop, 2007; EpiStop, 2010; Hovorka, 2009; Hovorka, 2010; Tomson a Battino, 2005; Shorvon, 2009; Zárubová a kol., 2010). Ovlivnění hormonálních funkcí induktory hepatálních enzymů může být významné **i u mužů**, zejména z hlediska fertility.

Novějším tématem je léčba epilepsie u starších pacientů (Hovorka, 2010; Hovorka, Nežádal a Bjaček, 2008; Nežádal a kol., 2007; Topinková a kol., 2005). Změny farmakodynamiky (vyšší farmakosenzitivita – účinnost i výskyt nežádoucích účinků u nižších dávek léků) i farmakokinetiky ve vyšším věku (možnost podávání léků v menším počtu dávek, např. u GBP ve dvou denních dávkách) nás obecně vedou k pomalejší titraci a nižšímu dávkování léků. Častější je výskyt neurotoxických nežádoucích účinků a s tím souvisejících komplikací (útlum, kognice, neobratnost, závrativost, pády, zlomeniny, ovlivnění mobility). Významné mohou být lékové interakce s enzymatickými induktory u polymorbidních pacientů s polyterapií (snad nejrizikovější je interakce warfarinu s induktory: při titraci nižší INR a jeho účinnost, při vynechání induktorů – např. u non-compliance riziko krvácení, další lékové interakce

s antihypertenzivy, hypolipidemiky, antidiabetiky, analgetiky, psychofarmaky aj.). V tomto ohledu máme k dispozici léky, které nevykazují významné farmakokinetické interakce (GBP, PGB, LTG, LEV, ZNS a LCM). Je nutno myslet na riziko kardiotoxických účinků, zvl. arytmií, AV blokad u blokátorů Na⁺ kanálů (CBZ, PHT, méně ZNS, LCM) a na častější výskyt hyponatrémie u CBZ, OXC, zvl. u pacientů léčených diuretiky. S věkem narůstá riziko osteopatií s až pětkrát častějším výskytem zlomenin femuru a páteře u pacientů léčených enzymatickými induktory (nutnost suplementace Ca⁺⁺, vitamínem D3, antiresorbční léčba, zvážení změny léčby). Na vzniku zlomenin se mohou podílet opakované pády potencované případnými neurotoxickými účinky léčby (závrativost, poruchy koordinace aj.). Při výběru a dávkování léků zohledňujeme stav orgánových funkcí a dominantní eliminaci léků (především renální eliminace – GBP, PGB, LEV, VGB, LCM, ZNS, především hepatální eliminace – ostatní antiepileptika).

Při výskytu úzkostných poruch, deprese, poruch spánku aj., jsou významné potenciální psychotropní účinky léčby, které v některých případech mohou být i přínosné (např. PGB při úzkosti, nespavosti, neuropatické bolesti a syndromu neklidných nohou (Hovorka a Herman, 2001, Hovorka a kol., 2005; Hovorka, Herman a Nežádal, 2004).

Ve vyšším věku se setkáváme se specifickou poruchou compliance, s tzv. „repetitivní medikací.“ Opakované požití léku může být podkladem lékové toxicity i hypersenzitivních reakcí. Rovněž

abúzus alkoholu není ve stáří výjimečný, může se podílet na neúspěšné léčbě.

Nedoceneným tématem je zřejmě problematika nadváhy, obezity, hyperlipoproteinémie ve vztahu k dlouhodobé antiepileptické léčbě. Jde o závažné rizikové faktory pro rozvoj dalších **prognosticky významných zdravotních poruch, který se týká i pacientů s epilepsií**, tak jako ostatní populace. Zdaleka nejde jen o pacienty starší. Antiepileptika ovlivňují různou měrou tělesnou hmotnost (Panayotopoulos, 2007; Hovorka, 2009; Hovorka, 2010): přírůstek hmotnosti může být spojen především s léčbou VPA, VGB ale i GBP, PGB, CBZ, naopak úbytek hmotnosti mohou působit TPM, ZNS, ETS, váhově neutrální jsou PHT, LTG, LEV, LCM, FBM. Zastřešujícím pojmem pro rozvoj závažných rizik spojených s obezitou je **metabolický syndrom-X** s celým komplexem zdravotních odchylek (hypertenze, poruchy glykoregulace, ateroskleróza, prokoagulační stav, vyšší výskyt některých nádorů, psychické změny aj.) (Hovorka, 2009; Hovorka, 2010; Svačina a Owen, 2003).

Léčba enzymatickými induktory (CBZ, PHT, PHB, PRM, OXC) a vyššími dávkami TPM může být komplikována ve vztahu k hyperlipoproteinemii dvěma způsoby. Jednak kompeticí metabolismu těchto léků s metabolismem lipidů v hepatálním systému P450 a dále s metabolismem hypolipidemik, nejčastěji statinů. V těchto případech se opět doporučují kontrolní vyšetření lipidového spektra a případná úprava dávky hypolipidemik.

Sledování potenciální rizikovosti dlouhodobé léčby ve vztahu k hyperlipidémii a MS-X se vžil v psychiatrii, v epileptologii jakoby zůstával poněkud stranou.

Další oblastí je léčba mladších i starších polymorbidních pacientů. Kromě výše zmíněných nevýhod může být antiepileptická léčba spojena s „žádoucími“ vedlejšími účinky léčby. Některá antiepileptika totiž mohou **léčit i některé zdravotních poruch najednou – jedním lékem.** Například u polymorbidního pacienta – diabetika s epilepsií, s algickou formou diabetické neuropatie, s porušeným spánkem a s úzkostí, můžeme pomocí „monoterapie“ PGB úspěšně léčit fokální epilepsii, bolestivou diabetickou neuropatii, úzkost a navíc účinně zlepšit spánek, případně i některé poruchy, které ho provázejí (např. syndrom neklidných nohou). PGB navíc nemá významné interakce s dalšími farmaky (včetně warfarinu, antihypertenziv, hypolipidemik, anti-diabetik), je však nutno sledovat váhový profil pacienta. Při léčbě fokální epilepsie a komorbidní neuropatické

bolesti může být účinný váhově neutrální LCM. U diabetiků se vyhýbáme léčbě PHT, který může vést k dekompenzaci diabetu narušením sekrece inzulínu a vzestupem inzulínové rezistence. Pomocí TPM můžeme úspěšně léčit pacienta s epilepsií a migrénou, bolestivou neuropatii, nadváhou či metabolickým syndromem-X. Léčba LTG u polymorbidního pacienta s vasikulární epilepsií, s metabolickým syndromem X, s depresí, inhibicí či emoční nestabilitou je obvykle velmi dobře tolerovaná a vedle vlastní účinnosti na záchvaty nevykazuje významné lékové interakce, LTG je váhově neutrální, může mít antidepresivní účinky spojené s aktivací pacienta či se stabilizací jeho nálady.

Tím přistupujeme k dalšímu **aktuálnímu a důležitému tématu.** Jsou jím **psychotropní účinky antiepileptik** (Bajaček a kol., 2011). Vedle zmíněných **tradičních nežádoucích účinků** (útlum, kognitivní problémy) mohou antiepileptika individuálně vykazovat i **specifické negativní psychotropní účinky:** působit depresogenně (PHB, PRM, PHT, VGB aj.), způsobit iritabilitu, agitovanost, agresi, manické a psychotické příznaky (např. PHB, PRM, PHT, LTG, TPM, LEV). V současné době se pozornost zaměřuje i na využití **pozitivních – žádoucích psychotropních účinků antiepileptik:** ovlivnění úzkosti (PGB, GBP, CZP, CLB), deprese (LTG) a stabilizace nálady (LTG, CBZ, VPA, GBP) aj. Jde o časté psychické poruchy, které postihují až polovinu pacientů s epilepsií. Podrobněji jsme o potenciálních psychotropních účincích antiepileptik referovali v předešlých pracích (Hovorka a Herman, 2001; Hovorka a kol., 2004; Hovorka, Herman a Nežádal, 2004). Některá antiepileptika mohou být též prospěšná i při léčbě psychiatrické komorbidity u PNES, zejména jako stabilizátory nálady (Hovorka a Herman, 2001; Hovorka a kol., 2005; Hovorka, Herman a Nežádal, 2004; Praško a kol., 2009).

Oblastí, kde a jak antiepileptika ovlivňují interiktální stav nemocných, je samozřejmě více, než zde můžeme uvést a bude jich jistě přibývat. Při volbě antiepileptika mohou jistě hrát roli i **faktory sociální, ekonomické.**

Závěr

Adekvátní využití současných možností léčby epilepsie dnes pacientům nabízí více než jen kompenzaci záchvatů. Jde především o dobrou kvalitu jejich života, začlenění se do běžných životních aktivit, a to je také hlavním cílem léčby (Hovorka, 2010).

Při volbě léčby musíme citlivě a individuálně zvážit spektrum účinnosti léků (faktory seizure/syndrome related), jejich další farmakologické vlastnosti (faktory treatment-related) a také indi-

vidualitu pacienta (faktory patient-related). Zde však hrají klíčovou roli i faktory týkající se nás lékařů (faktory „doctor-related“), tedy naše znalosti a praktické dovednosti ve využití současných možností léčby epilepsie.

Práce je podpořena výzkumným záměrem: Patofyziologie neuropsychických onemocnění a její klinické aplikace VZ 002-1620816.

Literatura

1. Bajaček M, Hovorka J, Nežádal T, Němcová I, Herman E. Is pseudo-intractability in population of patient with epilepsy still alive in 21 century? Audit of 100 seizure free patients, referred with diagnosis of pharmacoresistant epilepsy. *Neuroendocrinology Letters* 2011 – v tisku.
2. Brázdil M. Moderní racionální terapie epilepsie. *Neurol. praxi* 2009; 2: 94–100.
3. Brázdil M, Hadač J. Definice farmakorezistence, příčiny intractability. In: Brázdil M, Hadač J, Marusič P (eds). *Farmakorezistentní epilepsie*. Praha: Triton 2004: 13–21.
4. Canevini MP, De Sarro G, Galimberti CA, Gatti G, Licchetta L, Malerba A, Muscas G, LaNeve A, Striano P, Perruca E. Relationship between adverse effects of antiepileptic drugs, number of prescribing drugs, and drug load in a large cohort of consecutive patients with drug-refractory epilepsy. *Epilepsia* 2010; 51(5): 797–804.
5. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electrographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22: 489–501.
6. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Revised terminology and concepts for organization of the epilepsies: Report of the Commission on Classification and Terminology, ILAE 28 July 2009: 1–16.
7. Dolanský J. *Současná epileptologie*. Praha: Triton 2000.
8. Donáth V, Kuchar M, Sýkora P. *Epilepsia*. Bratislava: Slovenské pedagogické nakladatelstvo 2000.
9. EpiStop. Soubor minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií. Praha: Maxdorf 2007: 1–58.
10. EpiStop. Soubor minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií. Praha: Maxdorf 2010: 1–60. (Dostupné z URL: www.epistop.cz).
11. French J, Faught E. Rational polytherapy. *Epilepsia* 2009; (Suppl 8): 63–65.
12. French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, Theodore WH, Bazil C, Stern J, Schachter SC, Bergen D, Hirtz D, Montouris GD, Nespec M, Gidal B, Marks WJ, Turk WR, Fischer JH, Bourgeois B, Wilner A, Fought RE, Sachdeo RC, Beydoun AA, Glauber TA. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new onset epilepsy. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004; 62: 1252–1260. (Dostupné z URL: www.aan.com/professionals/index/cfm).
13. French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, Theodore WH, Bazil C, Stern J, Schachter SC, Bergen D, Hirtz D, Montouris GD, Nespec M, Gidal B, Marks WJ, Turk WR, Fischer JH, Bourgeois B, Wilner A, Fought RE, Sachdeo RC, Beydoun A, Glauber TA. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment of refractory epilepsy. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004; 62: 1261–273. (Dostupné z URL: www.aan.com/professionals/index/cfm).

14. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cash A, Chadwick D, Guerreiro C, Kalviainen R, Mattson R, Perruca E, Tomson T. ILAE Treatment Guidelines: Evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006; 1094–1120.
15. Hovorka J. Farmakologická léčba epilepsie podle „guidelines“? *Neurol. praxi* 2009; 4: 171–176.
16. Hovorka J. Farmakologická léčba epilepsie. Minimonografie. *Cesk Slov Neurol N* 2010; 73/106(5): 351–373.
17. Hovorka J. Kombinovaná léčba antiepileptiky u epilepsie: taktika, volba léků, interakce. *Neurologie pro praxi* 2007; 2: 80–85.
18. Hovorka J. Volba optimální antiepileptické léčby na dvou osách: osa I-podle typu epileptických záchvatů/syndromu, osa II-podle typu, individuality pacienta. *Postgrad. med.* 2009; 8: 898–905.
19. Hovorka J, Herman E. Neuropsychiatrické aspekty u epilepsie. *Cesk a Slov Neurol N* 2001; 63(Suppl): 1–16
20. Hovorka J, Herman E, Bjaček M, Doubek P, Praško J. Psychiatrické aspekty epilepsie. *Neurol. praxi* 2005; 2: 89–94.
21. Hovorka J, Herman E, Nežádal T. Epilepsie a základy antiepileptické léčby- II, aspekty psychiatrické. *Neurologie pro praxi* 2004; 4: 13–17.
22. Hovorka J, Herman E, Nežádal T. Epilepsie a základy antiepileptické léčby-I. *Neurol. praxi* 2004; 3: 45–49.
23. Hovorka J, Nežádal T, Bjaček M. Epilepsie a epileptické záchvaty ve stáří. *Postgrad. med.* 2008; 7: 763–771.
24. Komárek V, Hovorka J. Pseudofarmakorezistence a zásady racionální polyterapie. In: Brázdil M, Hadač J, Marušíč P (eds). *Farmakorezistentní epilepsie*. Praha: Triton 2004: 171–175.
25. Kwan P, Brodie MJ. Combination therapy in epilepsy: when and what to use. *Drugs* 2006; 14: 1817–1829.
26. National Institute for Clinical Excellence (NICE). *The Epilepsies. The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Clinical guideline 20* London 2004: 1–73. (Dostupné z UR: www.nice.org.uk).
27. Nežádal T, Hovorka J, Bjaček M, Janicadisová M. Léčba epilepsie ve vyšším věku – farmakokinetické interakce. *Čes Ger Rev* 2007; 3: 156–163.
28. Ošlejšková H. Zhoršování epileptických záchvatů a epilepsií antiepileptiky-je to možné? *Cesk Slov Neurol N* 2007; 103: 137–142.
29. Ošlejšková H. Epileptické a neepileptické záchvaty v dětství. Plzeň: Adela 2009.
30. Panayotopoulos CP. *A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment*. 2nd ed. London: Springer-Verlag 2007.
31. Praško J, Pastucha P, Raszka M, Látalová E, Herman E, Hovorka J, Doubek P. Disociativní křeče. *Cesk Slov Neurol* 2009; 2: 429–436.
32. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). *Diagnosis and Management of Epilepsy in Adults*. Edinburgh 2003: 1–49. (Dostupné z URL: www.sign.ac.uk).
33. Shorvon S. Principles of treatment of epilepsy. In: Shorvon S (ed). *Epilepsy*. Oxford: Oxford Neurology Library 2009: 65–90.
34. Svačina Š, Owen K. Syndrom inzulinové rezistence. Praha: Triton 2003: 1–182.
35. Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic medications. *Neurol Clin* 2009; 27: 993–1002.
36. Topinková E. *Geriatríe pro praxi*. Praha: Galén 2005.
37. Zárubová J. Základy farmakoterapie u dospělých. *Postgrad. med.* 2005; 6: 654–662.
38. Zárubová J. Žena a epilepsie. Praha: Maxdorf 2004.
39. Zárubová J, Němcová I. Žena a epilepsie. Praha: Epistop, FreshConcept 2010.

Článek doručen redakci: 15. 2. 2011
 Článek přijat k publikaci: 29. 3. 2011

doc. MUDr. Jiří Hovorka, CSc.

Neurologické oddělení,
 Neuropsychiatrické
 a epileptologické centrum
 Nemocnice Na Františku
 Neurochirurgická klinika ÚVN
 a 1. LF UK, Praha

