

Farmakoterapie epilepsií z pohledu neurologa, epileptologa

Jana Zárubová^{1,2}

¹Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

²Neurologie, Medicon, a. s., Praha

Epilepsie jsou nejčastějšími závažnými chronickými neurologickými onemocněními. Farmakoterapie je stále v případě většiny pacientů hlavní léčebnou metodou. V současné době je k dispozici mnohem větší spektrum léčivých přípravků s různými mechanismy účinku. Neurologové volí vhodné antiepileptikum (AE) nebo kombinaci antiepileptik pro konkrétního pacienta. Zohledňují přitom nejen typ epileptických záchvatů a epilepsie, ale i profil nežádoucích vedlejších účinků, včetně chronické toxicity, a individuální profil pacienta (věk, pohlaví, kognice, tělesná hmotnost, přítomné komorbidity, zejména psychiatrické, souběh s jinou léčbou, životní styl a pracovní zařazení). Farmakoterapie epilepsie je úspěšná u 50 % pacientů po zahájení léčby prvním zvoleným AE. V případě jejího selhání neurolog navrhne efektivní plán testování dalších AE. Článek je stručným přehledem aktuálních názorů na léčbu epilepsií očima neurologa/epileptologa, který léčí dospívající a dospělé pacienty.

Klíčová slova: farmakoterapie epilepsií, epileptické záchvaty, volba antiepileptika.

Pharmacotherapy of epilepsies from the neurological/epileptological of a view

Epilepsies are the most common serious chronic neurological diseases. Pharmacotherapy is still the main treatment method for most patients. There is now a much larger range of drugs with different mechanisms of action. Neurologists choose the appropriate antiepileptic drug (AED) or combination of antiepileptic drugs for a individual patient. In doing so, they take into account not only the type of epileptic seizures and epilepsy, but also the profile of adverse side effects, including chronic toxicity, and the individual patient profile (age, gender, cognition, body weight, present co-morbidity, especially psychiatric, concomitant treatment, lifestyle and job status). Pharmacotherapy of epilepsy is successful in 50% of patients after initiation of treatment with AED of the first choice. In the event of a failure, the neurologist will propose an effective testing plan for the other AEDs. The article is a brief overview of current views on epilepsy treatment through the eyes of a neurologist/epileptologist who treats adolescents and adult patients.

Key words: pharmacotherapy of epilepsies, epileptic seizures, choice of antiepileptic drug.

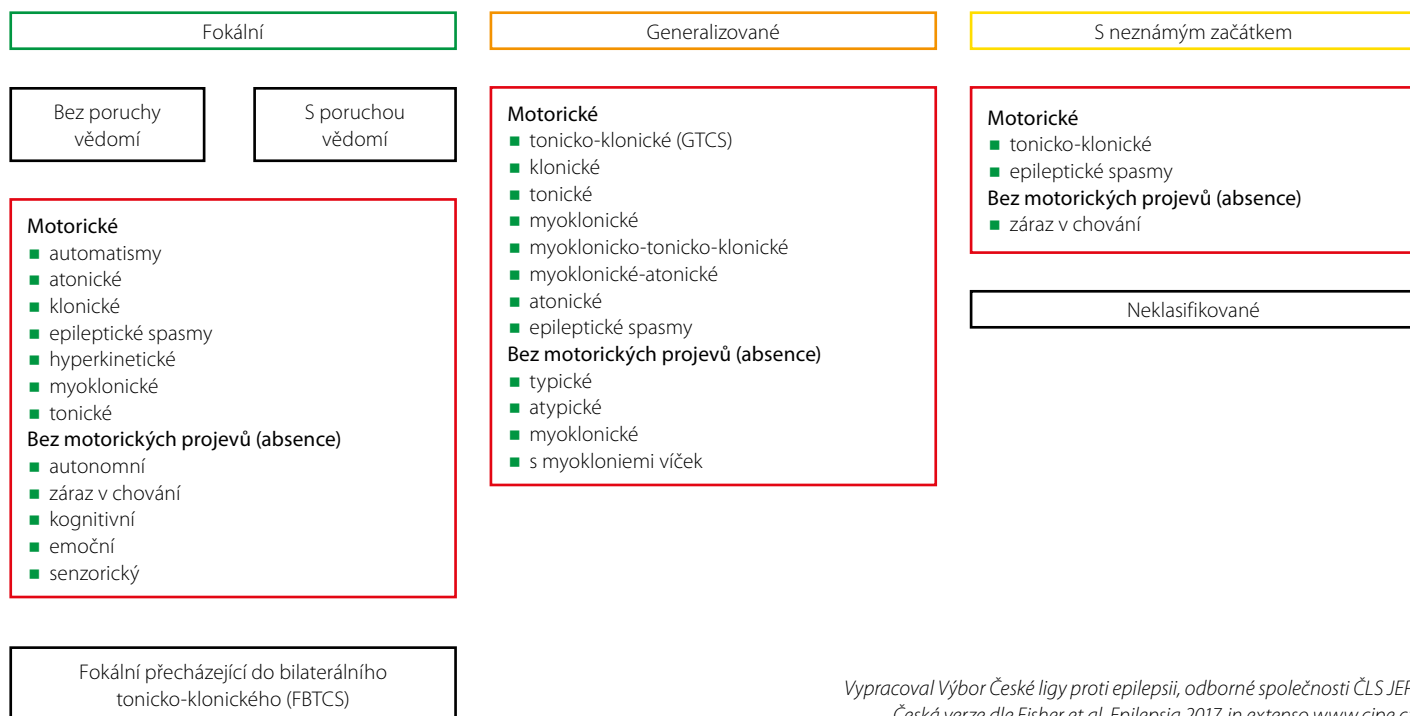
Úvod

Epilepsie jsou heterogenní skupinou nozologických jednotek – epilepsií a epileptických syndromů, které začínají v různém věku, z různých příčin a projevují se různými typy neprovokovaných a/nebo reflexních epileptických záchvatů v různé frekvenci. Mají variabilní průběh a odlišně reagují na farmakologickou léčbu. Typická je predispozice mozku generovat epileptické záchvaty, což má neurobiologické, kognitivní a psy-

chosociální konsekvence. Při vzniku a šíření záchvatů se uplatňují různé patofyziologické mechanismy na různých úrovních – od změn na úrovni receptorů nebo iontových kanálů, přes synaptickou reorganizaci, po změny na úrovni neuronálních populací (sítí) nebo modulačních systémů v mozku. Výsledkem těchto změn podmiňujících epileptický záchvat je hyperexcitabilita a/nebo hypersynchronie určité části mozku nebo velkých oblastí mozku bilaterálně. Podíl patofyziologických změn na

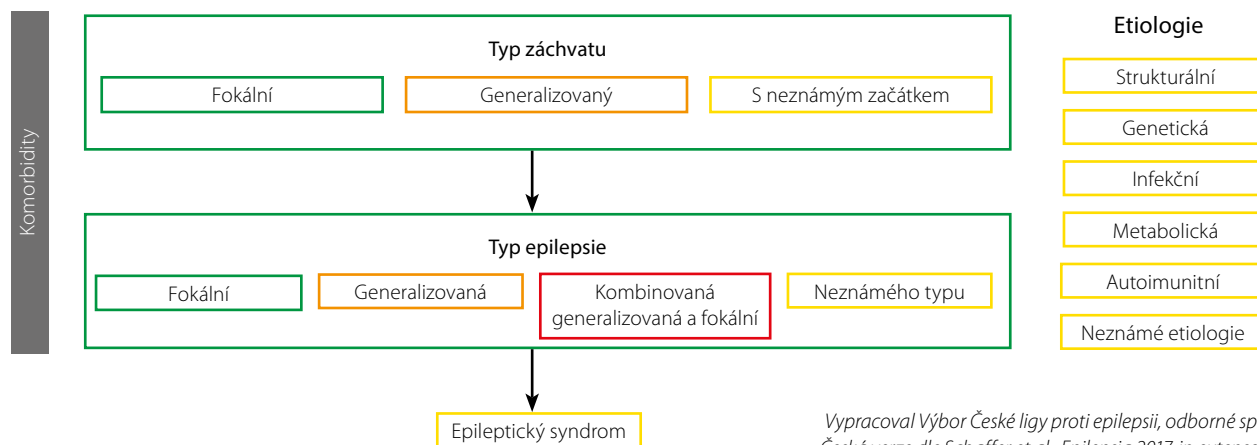
jednotlivých úrovních je u různých epilepsií a epileptických syndromů odlišně zastoupen a může se navíc i u pacientů se stejným typem epilepsie individuálně lišit (1). V ČR žije přibližně 80 000 lidí s aktivní epilepsií (prodělali minimálně jeden epileptický záchvat v posledních 5 letech) a dalších 160 000 v remisi, ať už s farmakologickou léčbou nebo bez ní. V roce 2017 publikovala Mezinárodní liga proti epilepsii (International League against Epilepsy, ILAE) nové klasifikace epileptických

Schéma 1. Klasifikace epileptických záchvatů ILAE 2017



Vypracoval Výbor České ligy proti epilepsii, odborné společnosti ČLS JEP.
Česká verze dle Fisher et al, *Epilepsia* 2017, in extenso www.cipe.cz

Schéma 2. Klasifikace epilepsií ILAE 2017



Vypracoval Výbor České ligy proti epilepsii, odborné společnosti ČLS JEP.
Česká verze dle Schaffer et al., *Epilepsia* 2017, in extenso viz www.clpe.cz

záchvatů a epilepsií. Česká verze byla publikována v roce 2018 v Neurologii pro praxi, viz Schéma 1 a 2 (2).

Epilepsie jsou nemoci komplexní se změnami v genomu, konektivité a uspořádání neuronálních sítí, s doprovodnými komorbiditami, jejichž přítomnost nebo riziko vzniku může taktiku výběru a léčby AE ovlivnit. Stejně jako u jiných chronických onemocnění se na průběhu spontánním i na úspěchu léčby podílí i další faktory biopsychosociální. Úspěšnost je také závislá na etiologii. Znalost kauzálních příčin se v posledních letech významně zlepšuje. U řady epilepsií a epileptických syndromů jsme schopni identifikovat genetickou příčinu, kauzální muta-

ci, např. syndrom Dravetové se specifickou léčbou stiripentolem. Známými epileptogenními inzulty, vedoucími k procesu epileptogeneze, jsou poranění mozku, cévní mozkové příhody, nádory, infekce, pre- a perinatální ischemie mozku. Nově, a díky zlepšujícím se diagnostickým možnostem, mohou být identifikovány vrozené vady vývoje mozku, fokální kortikální dysplázie, heterotopie šedé hmoty a další, které mohou být příčinou farmakorezistentní fokální epilepsie. Relativně nově objevenou etiologií jsou autoimunitní záněty, způsobující limbické a paraneoplastické encefalitidy, které se klinicky manifestují epileptickými záchvaty a psychiatrickými příznaky, a jejichž léčba se zásadním

způsobem liší, důležitější, než antiepileptika, jsou u těchto pacientů imunomodulační léčivé přípravky, kortikoidy a imunosupresiva.

Cílem léčby je pacient bez záchvatů a bez nežádoucích vedlejších účinků. Přetrvávající závažné záchvaty, především generalizované tonicko-klonické (generalised tonic-clonic seizures, GTCS) a fokální s přechodem do tonicko-klonických (focal to bilateral tonic-clonic seizures, FBTCS), představují riziko vyšší morbidity a mortality. Nejčastější morbiditami při generalizovaných tonicko-klonických záchvatech jsou úrazy (poranění hlavy, zlomeniny, poranění chrupu) a nehody (tonutí, popálení, opaření) (3). Lidé s aktivní epilepsií mají 3–6x vyšší rizi-

ko předčasného úmrtí (suicidium, náhlé úmrtí neboli sudden death in epilepsy/SUDEP, vaskulární riziko, riziko fatální aspirační pneumonie). Nepříznivý průběh onemocnění si vybírá svou daň sociální (horší zaměstnatelnost, problémy v partnerských vztazích, při rodičovství), včetně konfrontace se stále přítomnou stigmatizací.

Systém péče o pacienty s epilepsií v ČR

Odborná lékařská společnost ČLS JEP Česká liga proti epilepsii (ČLPE, www.clpe.cz) dlouhodobě rozvíjí systém diferencované péče o lidi s epilepsií.

Úroveň 1

- Kompenzovaná epilepsie (minimálně 1 rok bez záchvatu) – neurolog, dětský neurolog.

Úroveň 2

- Obtížně kompenzovatelná epilepsie (pacient není alespoň 1 rok bez záchvatů), diagnostické problémy, speciální problematika – epileptolog (viz <http://www.clpe.cz/seznamstatut.htm>).

Úroveň 3

- Farmakorezistentní epilepsie (selhala dvě správně zvolená a v dostatečné dávce použitá antiepileptika, ať již v následné monoterapii nebo v kombinaci), nevyřešená diferenciální diagnostika, vzácné syndromy – epileptolog, video-EEG monitorace.

Úroveň 4

- Farmakorezistentní epilepsie, epileptochirurgie, stimulační léčba, vzácné syndromy – CVSP (Centra vysoce specializované péče) pro farmakorezistentní epilepsie* (* *Věstník MZ č. 15/2015 FN v Motole, v Praze a FN u sv. Anny, v Brně pro děti a dospělé, Nemocnice Na Homolce pro dospělé*)

Antiepileptika

Antiepileptika jsou léčivé přípravky (LP) ovlivňující vznik, šíření a trvání epileptické aktivity. Z hlediska chemické struktury jsou to látky různorodé a dělení podle této charakteristiky uvádí Anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace léčiv (zkráceně ATC-klasifikace), mezinárodní systém třídění léčiv, který spravuje Spolupracující centrum Světové zdravotnické or-

Tab. 1. Antiepileptika podle ATC klasifikace – skupina N03A

Podskupina	Označení	Látky registrované v ČR
N03AA	barbituráty a deriváty	fenobarbital (PB), primidon (PRM)
N03AB	hydantoináty	fenytoin (PHT)
N03AD	sukcinimidy	etosuximid (ESM)
N03AE	benzodiazepinové deriváty	klonazepam (CZP)*
N03AF	deriváty karboxamidu	karbamazepin (CBZ), rufinamid (RFM), eslikarbazepin (ESL)
N03AG	deriváty mastných kyselin	kyselina valproová (VPA), vigabatrin (VGB), tiagabin (TGB)
N03AX	jiná antiepileptika	sultiam (STM), lamotrigin (LTG), topiramát (TPM), gabapentin (GBP), levetiracetam (LEV), zonisamid (ZNS), pregabalin (PGB), stiripentol (STP), lakosamid (LCM), perampanel (PER), brivaracetam (BRV), cannabidiol (CBD)**

*v léčbě epileptických záchvatů se používají i jiné benzodiazepinové deriváty (diazepam, klobazam, midazolam), které jsou v ATC řazeny do skupiny anxiolytik (N05BA), případně hypnotik, sedativ (N05CD)

**v EU zatím není registrován

zdroj: http://www.sukl.cz/modules/medication/atc_tree.php

Schéma 3. Vývoj antiepileptik

				brivaracetam
				perampanel
				stiripentol
				eslikarbazepin
				lakosamid
				zonisamid
				rufinamid
				pregabalin
				tiagabin
		karbamazepin		gabapentin
		valproát		topiramát
		benzodiazepiny		vigabatrin
bromidy	fenobarbital	fenytoin	sultiam	lamotrigin
1850	1930	1990	2010	

ganizace pro metodologii statistiky léčiv (World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology), které sídlí v norském Oslo (Tab. 1).

Z pohledu historického lze AE dělit na „klasická“ (fenobarbital, primidon, fenytoin, etosuximid, karbamazepin, valproát a sultiam) a „nová“, která jsou v klinické praxi používána od devadesátých let 20. století (Schéma 3).

Z klinického pohledu je důležitější dělení podle mechanismu účinku. Lze rozlišit tři hlavní skupiny mechanismů účinku antiepileptik: **1. snížení presynaptické excitability a uvolňování neurotransmiterů**, **2. posílení GABA-ergní transmise** – a) prodloužené nebo častější otevření chloridového ionoforu v GABAA receptoru, b) inhibice degradace nebo transportu GABA ze synapse, **3. snížení post-**

synaptické excitability – ovlivnění AMPA nebo NMDA-receptoru. Skupinu první lze dále rozdělit na tři podskupiny podle přesnějšího mechanismu účinku – ovlivnění Na⁺-kanálu, Ca²⁺-kanálu (P/Q typ) nebo presynaptického vezikulárního proteinu 2 A (SV2A). Některá AE mají cíle vícečetné (kombinované) nebo jiné než výše uvedené (4). Znalost mechanismů účinku se významně uplatňuje při kombinaci AE v rámci tzv. racionální polyterapie, při které se doporučuje kombinovat léky působící odlišně. V roce 2018 byly publikovány dvě knihy, Farmakologie (nakladatelství Grada, editoři Švihovec J, Bultas J, et al.) a Compendium – Léčiva používaná v podmínkách ČR (nakladatelství Panax, autorský kolektiv, šéfredaktor Suchopár J), ve kterých jsou AE věnovány samostatné kapitoly. Rozsah a zaměření článku nejsou vhodné k detailnímu

popisování jednotlivých AE, zájemce lze odkázat na tyto publikace.

Nejnověji jsou na trhu dva léčivé přípravky, **perampanel a brivaracetam**.

Perampanel (PER) je derivát fenylobipyrindinu. Mechanismus jeho antikonvulzivního účinku spočívá v selektivní nekompetitivní antagonizaci glutamátových receptorů (AMPA) v postsynaptických neuronech. Po perorálním podání se prakticky úplně vstřebává. Extenzivně se biotransformuje v játrech oxidázou CYP3A4 na neúčinné metabolity, vylučuje se ve formě metabolitů převážně žlučí (70 %), částečně též močí (30 %). Biologický poločas je 105 hodin (při současném podání s induktory CYP3A4 se zkracuje na 25 hodin). Perampanel je indikován k přídatné léčbě fokálních záchvatů se sekundární generalizací či bez ní nebo generalizovaných tonicko-klonických záchvatů u pacientů s genetickou/idiopatickou generalizovanou epilepsií u dospělých a dospívajících od 12 let věku. Z nežádoucích účinků se vyskytují ospalost, závratě, méně často nauzea, zvyšování tělesné hmotnosti, poruchy řeči, poruchy rovnováhy, ataxie, únava, podrážděnost až agresivita (především po podávání vyšších dávek), zlost, úzkost, zmatenost, zastřené vidění, diplopie. Jeho plazmatické koncentrace a účinek snižují fenobarbital, fenytoin, karbamazepin a rifampicin. Počáteční denní dávka 2 mg se postupně zvyšuje o 2 mg až do dosažení optimální terapeutické odpovědi, obvyklá udržovací dávka je 4–8 mg denně, maximální denní dávka je 12 mg. Uvedené denní dávky se užívají 1x denně na noc. V roce 2017 byla publikována studie, ve které byl PER podáván jako první přídatná léčba u pacientů s fokální nebo genetickou/idiopatickou generalizovanou epilepsií, u kterých nebyla účinná monoterapie. Po jednom roce léčby užívalo PER 86,7 % pacientů, z toho bylo bez záchvatů fokálních 44,7 % a bez generalizovaných 63,2 % (5).

Brivaracetam (BRV), propylanalogue levetiracetamu, antiepileptikum se slabým až středně silným sedativním účinkem, zpravidla bez negativního vlivu na kognitivní funkce. Mechanismus jeho antikonvulzivního účinku není zcela objasněn, je pravděpodobně komplexní a spočívá ve vazbě na glykoprotein A2 synaptických vezikul (SVA2 glykoprotein) a následné modulaci uvolňování neurotransmiterů. Po perorálním podání se úplně vstřebává. Biotransformuje se v játrech (převážně hydrolýzou, částečně též oxidázou CYP2C19) na neúčinné metabolity a vylučuje se prakticky úplně

Tab. 2. Terapie epilepsie podle typu záchvatů

Typ záchvatu	Monoterapie 1. volba	Monoterapie 2. volba	Přídatná léčba
Fokální/BTCS	LEV, LTG	CBZ, ESL, GBP, LCM, TPM, VPA!, ZNS	BRV, CLB, PER, PGB
GTCS	LEVŠ, LTG	TPM, VPA!	LEV, PER, ZNSŠ
Absence	ESM, LTG, VPA!	LEVŠ, TPMŠ	ZNSŠ
Myoklonické	LEVŠ, VPA!	LTG*Š	benzodiazepiny, LEV, TPMŠ, ZNSŠ

Poznámky:

VPA a CBZ doporučeno používat v retardovaných formách. Léky jsou řazeny abecedně. Léky 2. volby mohou být zvoleny jako lék 1. volby s ohledem na aktuální zdravotní stav, celkovou kondici nemocného a epileptický syndrom.

Vysvětlivky:

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

Š léky nemají v ČR registrovanou indikaci pro daný typ záchvatu nebo monoterapii (nutné zdůvodnění a informovaný souhlas).

* ne u těžké myoklonické dětské epilepsie (SMEI – severe myoclonic epilepsy in infancy, syndrom Dravetové), může event. akcentovat myoklonie i u jiných syndromů.

Tab. 3. Volba antiepileptik podle typu epilepsie

Druh epilepsie	1. volba	2. Volba
Westův syndrom (WS)	Adrenokortikotropní hormon, VGB	LEV, TPM, VPA!
Lennoxův-Gastautův syndrom (LGS)	LTG, TPM, VPA!	CLB, felbamát, LEV, RFM, ketogenní dieta
Myoklonicko-astatická epilepsie (MAE)	BDZ, VPA!	ESM, kortikosteroidy, LTG, ketogenní dieta
Dravetové syndrom (SMEI)	CLB, VPA!	STP, ketogenní dieta
Dětské absence	ESM, VPA!	LTG
Juvenilní absence	LTG, VPA!	ESM, LEV, TPM, ZNS
Epilepsie pouze s GTCS	LEVŠ, LTG	TPM, VPA!, ZNS
Dětská s centrotemporálními hroty	STM	CBZ, GBP, VPA!
Landau-Kleffnerův (LKS) a syndrom s kontinuinálními hroty a vlnami ve spánku (CSWS)	Adrenokortikotropní hormon/kortikosteroidy, VPA!	benzodiazepiny, LEV, STM

Poznámky:

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 a celkovou kondici nemocného. Léčba WS, LGS, SMEI a CSWS jen na specializovaných pracovištích.

Vysvětlivky:

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

Š léky nemají v ČR registrovanou indikaci pro daný typ záchvatu nebo monoterapii (nutné zdůvodnění a informovaný souhlas).

močí (90 % ve formě metabolitů). Biologický poločas je 9 hodin. Brivaracetam je indikován k přídatné léčbě fokálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní. Z nežádoucích účinků se nejčastěji vyskytují ospalost a závratě; méně často nechutenství, nauzea, zvracení, zácpa, únava, celková slabost, nespavost, podrážděnost, úzkost, deprese. Zvyšuje plazmatické koncentrace fenytoinu a 10,11-epoxykarbamazepinu. Jeho plazmatické koncentrace snižují karbamazepin, fenytoin, fenobarbital a rifampicin. Počáteční dávka je 25–50 mg 2x denně, v závislosti na terapeutické odpovědi a toleranci lze dávku postupně individuálně upravit v rozmezí 25–100 mg 2x denně. Při poruše funkce jater je doporučeno nepřekračovat počáteční dávku 25 mg 2x denně a maximální dávku 75 mg 2x denně. Brivaracetam je od uvedení na trh evropských zemí

používané, dobře snášené AE s 50 % respondérů. U pacientů s behaviorálními nežádoucími vedlejšími účinky při léčbě LEV lze zvážit změnu na BRV (6).

Volba antiepileptik a taktika jejich podávání

Léčba AE se zahajuje, pokud je diagnóza epilepsie jistá nebo vysoce pravděpodobná, rizika plynoucí z opakování záchvatů/ů převyšují rizika terapie, a pokud pacient souhlasí. U akutních symptomatických epileptických záchvatů není indikována dlouhodobá léčba AE, individuálně může být ale nezbytná krátkodobě. Specifickou situaci představuje akutní (rescue) medikace v přednemocniční fázi podávaná laicky nebo zdravotníky a ve zdravotnických zařízeních. Další specifickou situací je léčba status epilepticus.

Cílem dlouhodobé léčby AE je, aby člověk s epilepsií mohl vést normální život (efektivita), bez záchvatů (účinnost) a s žádnými nebo tolerovatelnými nežádoucími vedlejšími účinky (snášlivost). Dobrý výběr je individuálně přizpůsoben profilu pacienta, typu záchvatu/ů, typu epilepsie, je ovlivněn klinickou zkušeností lékaře, znalostí farmakodynamiky a farmakokinetiky LP a s výjimkou jasně stanovených situací legislativně limitován Souhrnem údajů o léčivém přípravku (SPC). Vodičkem pro výběr AE mohou být doporučení z roku 2017 publikovaná v Souboru minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií (https://www.epistop.cz/images/publikace/Epistandardy_2017_06_WEB.pdf) (Tab. 2 a Tab. 3) (7).

Léčba AE se vždy zahajuje monoterapií. Lepší tolerance lze u některých pacientů dosáhnout při zahájení nižšími dávkami a pomalejší titrací, než je doporučeno v SPC. Tento postup je možné zvolit, pokud pacient nemá ve vysoké frekvenci záchvaty závažného typu (s poruchou vědomí, s pády). Cílová udržovací terapeutická dávka je individuální a je nutné ji stanovit postupnou titrací. Optimální z hlediska compliance je co nejjednodušší schéma podávání, tedy v jedné či dvou denních dávkách. Otestování AE má svá pravidla. Záchvat spouštěný („provokovaný“) situací, které se nelze zcela vyvarovat – např. nevyspání, stres, menses, interkurentní infekce – se počítá jako selhání léčby. Záchvat při non-compliance (vynechání dávky/dávek léků a/nebo zjevném porušení režimových opatření) se za selhání léčby nepočítá. U přibližně 50 % pacientů dojde již po nasazení prvního AE ke kontrole záchvatů bez nežádoucích vedlejších účinků. V této fázi může být s výhodou stanovení plazmatické koncentrace AE při dosažení cílové dávce LP, aby ji bylo možné, v případě relapsu záchvatů nebo v klinických situacích, ve kterých očekáváme interakci s jinými LP nebo jiné ovlivnění farmakokinetiky podávaného AE, zkontrolovat a učinit vhodná opatření. U druhých 50 % pacientů se však dostat záchvaty pod kontrolu nepodaří a/nebo musí být lék předčasně vysazen pro idiosynkratickou reakci nebo jiný závažný nežádoucí účinek. Za adekvátní pokus z hlediska účinnosti lze považovat léčbu AE v dostatečné dávce (při nedostatečné účinnosti titrace až do maximální tolerované dávky, v případě možnosti stanovení plazmatické koncentrace

lze zdůvodnit i překročení SPC doporučené maximální denní dávky), po dostatečně dlouhou dobu (minimálně trojnásobná, než byl nejdelší interval mezi záchvaty před jejím zahájením).

V případě selhání prvního AE se volí monoterapie jiným, zejména při nežádoucích účincích nebo minimálním efektu prvního, tzv. alternativní nebo sekvenční monoterapie. Pokud je první AE dobře tolerovaný a má významnou účinnost, je možné již v této fázi zvažovat kombinaci dvou AE – polyterapii. Ta by měla být racionální – kombinace léků s různým mechanismem účinku, bez nárůstu nežádoucích účinků a nepříznivých farmakokinetických interakcí. Pacient, u něhož není dosaženo kontroly záchvatů pomocí dvou adekvátně zvolených a dostatečně dávkovaných AE v monoterapii či kombinované léčbě, je považován za farmakorezistentního. Část pacientů s farmakorezistentní epilepsií může mít zásadní prospěch z chirurgické léčby. Neurolog/epileptolog přistupuje k léčbě lidí s epilepsií komplexně. K úspěchu je důležitý terapeutický vztah lékař-pacient, monitorování léčby, zohlednění dalších vlivů na excitabilitu mozku – hormonálních profilů, komorbidit, poruch spánku, stresu, pohybové aktivity a psychosociálních faktorů.

Generická záměna antiepileptik

V průběhu dlouhodobého podávání AE považuje ČLPE v případě kompenzovaných pacientů záměnu jednotlivých přípravků – ať již originálního léčiva za generikum či naopak, nebo záměnu jednotlivých generik navzájem – za jednoznačně nevhodný postup s rizikem závažného ohrožení zdraví, výjimečně i života pacientů. Při zahajování léčby vybraným AE lze jistě volit z dostupných přípravků originálních i generických.

Rescue medikace v epileptologii u dospívajících a dospělých

Kromě dlouhodobého, pravidelného podávání AE k dosažení víceméně konstantní koncentrace v krvi a mozku existují klinické situace, ve kterých potřebujeme akutně zastavit probíhající záchvat nebo podáním léčiva předejít jeho vzniku. Takovou situací jsou závažné generalizované tonicko-klonické záchvaty, které spontánně nekončí do 3–5 minut a hrozí rozvoj status epilepticus. U některých pacientů je z průběhu onemocnění známo, že pokud se vyskytne jeden

záchvat, vždy následují další, a pak je na místě podat LP po prvním záchvatu. U pacientů s fokální epilepsií může být dostatečně dlouhá aura, během které pacient, nebo někdo nablízku, může aplikovat LP a zabránit přechodu do FBTCs. Jsou speciální situace v životě lidí s epilepsií, ve kterých nelze čekat na spontánní ukončení záchvatu, ale je třeba se pokusit ukončit ho co nejrychleji, např. závažné záchvaty v graviditě, při jiném závažném onemocnění, v pooperačním období, v letadle. Ve všech zmíněných situacích je pro dospívající a dospělé v přednemocniční péči, kdy není přítomen zdravotník, ale první pomoc poskytuje poučený laik, optimální volbou aplikace buktálního midazolamu. Pokud dojde k záchvatu, který vyžaduje zastavení rescue medikací v přítomnosti RZS nebo ve zdravotnickém zařízení je možné zvolit parenterální aplikaci benzodiazepinů, a to diazepamem i.v. nebo midazolamem i.m.

Někteří lidé s epilepsií nezvládají emočně vyjaté situace, mají strach, že dostanou záchvat v sociálně výjimečných situacích (maturita, zkouška, pohřeb apod.), při akutní nespavosti, v rámci jat leg. Tam lze pomoci podáním p. o. benzodiazepinu, jehož výběr závisí na farmakodynamických a farmakokinetických vlastnostech (clonazepam, diazepam, clobazam, midazolam, oxazepam).

Status epilepticus

Status epilepticus (SE) je stav způsobený buď selháním endogenních mechanismů odpovědných za ukončení záchvatu, nebo aktivací mechanismů, které vedou k abnormálně dlouho trvajícím záchvatům (déle než 5 minut u GTCS/FBTCs, déle než 10 minut u nekonvulzivního SE). Pokud záchvat trvá déle než 30 minut, může vést k ireverzibilnímu poškození mozku.

Rozlišuje se SE konvulzivní a nekonvulzivní. Podle klinických projevů a EEG nálezu se dělí na fokální a generalizovaný. Nekonvulzivní SE lze diagnostikovat pouze s pomocí EEG. Nejvyšší morbiditu a mortalitu má generalizovaný konvulzivní SE, proto musí být vždy léčen jako urgentní stav.

Většina záchvatů skončí spontánně do 5 minut, s delším trváním pravděpodobnost spontánního ukončení záchvatu klesá. Proto je nutné považovat každý konvulzivní záchvat trvající déle než 5 minut nebo opakující se záchvaty, mezi nimiž pacient nenabude vědomí, za časný status epilepticus. Za rozvinutý status epilepticus považujeme stav, kdy záchvat přetrvává i přes

adekvátní dávku BZD (většinou trvání delší než 30 minut). Při selhání další léčby je status označován jako refrakterní.

Podobně jako izolovaný záchvat může být epileptický status projevem akutního poškození mozku anebo příznakem epilepsie (např. první epileptický záchvat ve formě statu nebo dekompenzace po nevhodném vysazení léků).

Diferenciálně diagnosticky je nutné odlišit zejména záchvaty neepileptické psychogenní, které mohou status napodobovat.

Algoritmus postupu u epileptického statu (zejména generalizovaného tonicko-klonického):

1. Zajistit a stabilizovat vitální funkce, zabránit hypoxii (poloha, oxygenace), základní vyšetření, zajistit žilní přístup, odebrat základní laboratoř včetně plazmatické koncentrace antiepileptik a event. toxikologii. Léčba event. hypoglykemie, u dospělých předtím podat 100 mg thiaminu.
2. Zastavit záchvatový projev – viz léčba.
3. Objasnit etiologii statu (včetně vyšetření CT, MR nebo likvoru) a léčit jej kauzálně.
4. Udržet rovnováhu vnitřního prostředí a včas léčit komplikace (hypotenze, arytmie, hypertermie). Antiedematózní terapie dle etiologie. Hospitalizace na JIP nebo ARO oddělení (pracoviště s možností řízení ventilace).

5. K hodnocení účinnosti léčby při epileptickém statu je nutná EEG monitorace, zejména při statu nekonvulzivním nebo při léčbě medikamentózním kómatem (křeče mohou vymizet, i když status podle EEG dále pokračuje).

6. Zabránit recidivě záchvatů (včasné nasazení dlouhodobé perorální terapie, zpočátku do sondy) (7).

Léčba generalizovaného konvulzivního status epilepticus (u dospělých)

■ Časný (> 5 min.)

- Diazepam i.v. 10–20 mg (0,2 mg/kg/dosí) během 2 min., tuto dávku lze po 5 minutách opakovat. Diazepam 10 mg rektálně nebo midazolam 5–15 mg (0,15 mg/kg) i.m.

■ Rozvinutý

- PHT 20 mg/kg (rychlost 50 mg/min.). Monitorace TK a EKG! Při nedostatečném efektu přidat 5–10 mg/kg.
- VPA 30 mg/kg (rychlost 5 mg/kg/min). Při nedostatečném efektu přidat 5–10 mg/kg.
- LEV 40 mg/kg (rychlost 5 mg/kg/min.). Při nedostatečném efektu přidat 5–10 mg/kg.
- PB 20 mg/kg (rychlost 50 mg/min.).
- Opakovat podání BDZ – dávka poloviční nebo stejná jako při předchozím podání. Monitorování vitálních funkcí!

■ Refrakterní

- Zajištění ventilace! Monitorace EEG!

- Thiopental bolus 2–7 mg/kg (rychlost do 50 mg/min.), kontinuální infuze obvykle 0,5–5 mg/kg/h (nezřídka více) s úpravou dle EEG (vzorec burst suppression).

- Midazolam bolus 0,2 mg/kg (rychlost 2 mg/min.), kontinuálně 0,05–0,2 mg/kg/h s monitorací EEG.

- Propofol bolus 1–2 mg/kg (rychlost 20 µg/kg/min.), poté dávka 30–200 µg/kg/min. (zvýšená opatrnost u dávek > 80 µg/kg/min.).

Poznámka: Aplikace léků je intravenózní, pokud není uvedeno jinak.

Budoucnost farmakoterapie epilepsií

Jsou vyvíjena a přicházejí na trh další AE, která mají být účinnější, bezpečnější. Některá jsou selektivně účinná u určité etiologie epilepsie. Pokud jsou příčinou epilepsie neuronální vývojové poruchy spojené s poruchou regulačních buněčných procesů prostřednictvím mTOR (the mammalian target of rapamycin), jako tuberózní skleróza, neurofibromatóza, fokální kortikální dysplázie, existují publikovaná data o účinnosti everolimu při farmakorezistentních záchvatech (8). Výzkum je zaměřen na hledání účinné antiepileptogenní léčby, která by nepotlačovala pouze jeden z projevů onemocnění (záchvaty), ale zabránila nebo zvrátila proces epileptogeneze a vedla k uzdravení mozku.

LITERATURA

1. Marusič P, Zárubová J. Antiepileptika. In: Farmakologie 2018. Grada Publishing. 228–242.
2. Marusič P, Ošlejšková H, Brázdil M, et al. Nové klasifikace epileptických záchvatů a epilepsií ILAE 2017. Neurol. praxi 2018; 19(1): 32–36.
3. Tan M, Boston R, Cook MJ, D'Souza WJ. Risk factors for injury in a community treated cohort of patients with epilepsy in Australia. Epilepsia. 2019 Feb; 5: 518–526.
4. Marusič P, Zárubová J. Mechanismy účinku antiepileptik a jejich význam v klinické praxi. Neurol. praxi 2019; 20(2): 150–152.
5. Centellas MF. Effectiveness and tolerability of perampamil in adolescents and adults as a first add-on therapy. An observational multicentre study. 2017, 12. 71st Annual Meeting of the American Epilepsy Society, Washington, DC, USA.
6. Villanueva V, López-González FJ, Mauri JA, et al. BRIVA-LIFE

- study group. BRIVA-LIFE-A multicenter retrospective study of the long-term use of brivaracetam in clinical practice. Acta Neurol Scand. 2019 Apr; 139(4): 360–368.
7. Kolektiv autorů. Soubor minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií. EpiStop 2017.
 8. Franz DN, Lawson JA, Yapici Z, et al. Everolimus dosing recommendations for tuberous sclerosis complex-associated refractory seizures. Epilepsia. 2018 Jun; 59(6): 1188–1197.