

Epilepsie dospělých s přetrvávajícími záchvaty – jak postupovat

MUDr. Jana Zárubová^{1,2}, prof. MUDr. Petr Marusič, Ph.D.¹

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

²Neurologie, Medicon, a.s., Praha

Situace, kdy u pacienta s epilepsií přes zavedenou léčbu přetrvávají záchvaty, je nebezpečná, podle typu záchvatů i zdraví a život ohrožující. Nekompenzovaná epilepsie může progresivně zhoršovat strukturu i funkci mozku. Pacienti jsou vystaveni vyššímu riziku komorbidit, včetně úrazů a nehod, mortality a psychosociálních důsledků. Cílem léčby je pacient bez záchvatů. Pouze remise (pět let bez záchvatů) snižuje popsána rizika na úroveň běžné populace. Úkolem neurologa u pacienta s přetrvávajícími záchvaty je revize dosud provedených vyšetření a zvolené léčby, naplánování dalšího postupu, se kterým je pacient a/nebo jeho zákonný zástupce seznámen. Dokumentace musí obsahovat pracovní rozvahu a plán postupného testování AE, event. jiných léčebných postupů. U pacienta s přetrvávajícími záchvaty musí být z dokumentace patrna snaha klasifikovat jejich typ, určit příčinu epilepsie a její typ, event. epileptický syndrom. Je třeba pátrat po známých komorbiditách, potvrdit je nebo vyloučit, protože jejich vzniku můžeme preventivními opatřeními zabránit. Potvrzené komorbiditě je nutné léčit, v případě potřeby ve spolupráci se specialisty z jiných oborů a praktickým lékařem. Existují modely predikce farmakorezistence, které může klinik využít. Současná epileptologie je proaktivní a snaží se uchránit pacientům roky kvalitního života. Jedním z důležitých faktorů ve fungujícím terapeutickém vztahu neurolog/pacient s epilepsií je důvěra a naděje, že je stále co nabídnout.

Klíčová slova: nekompenzovaná epilepsie, přetrvávající záchvaty, komorbidita, mortalita, farmakorezistence.

Uncontrolled seizures in adult epilepsy patients

There are still patients with epilepsy and uncontrolled seizures despite established treatment. It is dangerous, the risks depend on the type of seizure. It could be health and life-threatening. A refractory epilepsy may progressively impair brain structure and function. Patients are at higher risk of comorbidities, including injuries and accidents, higher mortality and psychosocial consequences. The goal of treatment is a patient without seizures. Only remission (5 years without seizures) reduces the described risks to the level of the general population. The task of the neurologist is to review the examinations and treatments selected so far, to plan the next management with which the patient and/or his/her legal guardian is familiar. The documentation must include a working balance sheet and AEDs gradual testing plan, or other treatments. In a patient with persistent seizures, the documentation must show an effort to classify their type, determine the cause of epilepsy and its type, eventually epileptic syndrome. It is necessary to search for, confirm or eliminate known comorbidities, because preventative measures can prohibit their formation. In the case of already confirmed comorbidities, we treat them, if necessary in cooperation with specialists from other fields and the general practitioner. There are models for predicting pharmacoresistance that can be used by clinicians. Current epileptology is proactive and seeks to protect patients quality life years. One of the most important factor in a good therapeutic relationship between neurologist/patient with epilepsy is trust and the hope that there is still much to offer.

Key words: pharmacoresistent epilepsy, uncontrolled seizures, comorbidities, mortality.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Jana Zárubová, jana.zarubova@epileptolog.eu

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

Cit. zkr: Neurol. praxi 2019; 20(4): 307–311

Článek přijat redakcí: 29. 4. 2019

Článek přijat k publikaci: 3. 6. 2019

Úvod

Tento příspěvek se zaměřuje na (dospělé) pacienty s epilepsií, u kterých navzdory léčbě přetrvávají spontánní (neprovokované), nebo reflexní záchvaty.

Na typu přetrvávajících záchvatů samozřejmě záleží. Jiná rizika přinášejí záchvaty tonicko-klonické (TCS, ať již fokální, generalizované nebo s neznámým začátkem), jiná záchvaty fokální s poruchou vědomí a jiná např. záchvaty doprovázené pádem. Na druhou stranu např. občasné ranní myoklonie u pacientů s juvenilní myoklonickou epilepsií nemusí být nutně důvodem ke změně terapeutického postupu. Jednoznačně nejvyšší riziko představují záchvaty tonicko-klonické (TCS), u kterých je vysoké zejména riziko poranění a nehod, a to včetně pacientů, kteří mají pouze jeden takový záchvat za rok. Mezi nejčastější patří poranění hlavy, tonutí, zlomeniny, poranění chrupu. Riziko se zvyšuje s vyšší frekvencí záchvatů, také s jejich výskytem v kumulacích a v bdělém stavu. Pacienti s přetrvávajícími záchvaty mohou, ale ještě nemusí být farmakorezistentní.

Farmakorezistence je Mezinárodní ligu proti epilepsii (International League against Epilepsy, ILAE) definována jako situace, kdy u pacienta s epilepsií selhala dvě správně zvolená a v dostatečné dávce použítá antiepileptika, ať již v následné monoterapii nebo v kombinaci (Kwan et al., 2010).

Vždy je důležité vyloučit pseudofarmakorezistenci, ať již podmíněnou nesprávnou diagnózou (jiný typ epilepsie, neepileptické záchvaty), nesprávným dávkováním AE, porušováním režimu a/nebo non-adherencí k léčbě.

Hodnocení účinnosti léčby

Pro hodnocení selhání antiepileptika (AE) se nepočítají situace, kdy musí být lék předčasně vysazen pro idiosynkratickou reakci nebo jiný závažný nežádoucí účinek. Za adekvátní farmakoterapeutický pokus považujeme vyzkoušení dostatečné dávky po dostatečně dlouhou dobu. Ke zhodnocení účinnosti terapeutické intervence potřebujeme u různých pacientů různě dlouhé období – uplatňuje se pravidlo „3“, tzn. zvolené AE lze považovat za účinné, pokud po jeho nasazení a vytitrování je pacient bez záchvatů po minimálně trojnásobnou dobu, než byl nejdelší interval mezi záchvaty před zahájením léčby tímto AE (Kwan et al., 2011). Je jasné, že rychleji vyhodnotíme efekt léčby u pacienta, který má záchvaty denně nebo týdně než

u takového, který má záchvaty např. 1x za šest měsíců. Otestování AE má svá pravidla. Záchvat spouštěný („provokovaný“) situací, které se nelze zcela vyvarovat – např. nevyspaní, 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.

Biomarkery farmakorezistence

V roce 2018 publikovali Hughes a kol. model predikce farmakorezistence, který vychází z dat získaných prospektivním sledováním průběhu různých typů epilepsií po zahájení léčby AE po dobu až sedm let. Autoři pracovali s daty ze studie SANAD (Marson et al., 2007). Model umožňuje průběžně aktualizovat prognózu a identifikovat pacienty, kteří mají vysoké riziko, že nedosáhnou kompenzace (12 měsíců bez záchvatů) v průběhu pěti let od stanovení diagnózy (Hughes et al., 2018). Biomarkery pravděpodobného horšího průběhu epilepsie jsou strukturální epileptogenní změny mozku (např. vývojové vady jako fokální kortikální dysplazie nebo heterotopie, nízkostupňové tumory, hemoragické infarkty); vysoká frekvence záchvatů od začátku klinické manifestace; abnormní EEG; přítomnost neurologického a/nebo kognitivního deficitu.

Pokud tedy léčíme pacienta s některým z těchto biomarkerů, volíme vhodná AE a titrujeme iniciálně minimálně do v SPC doporučených cílových denních dávek (pozor na poddávkování). V případě nedostatečné účinnosti a dobré snášenlivosti titrujeme dále do maximálních tolerovaných dávek. V případě strukturálních lézí neváháme po selhání dvou AE pacienta odeslat do Center vysoce specializované péče pro farmakorezistentní epilepsie k ověření diagnózy a zvážení možnosti epileptochirurgického či jiného léčebného postupu.

Epilepsie jako progresivní onemocnění

Farmakorezistentní epilepsie mohou být progresivním onemocněním s postupným poškozováním struktury a funkce mozku (zejména kognice). Jsou typicky sdruženy s dalšími nemocemi – komorbiditami, např. psychiatrickými, osteologickými, hormonálními a metabolickými. Mají vyšší mortalitu (suicidální riziko, nehody, SUDEP, vaskulární riziko, pneumonie). Nepříznivý průběh onemocnění si také vybírá svou daň so-

ciální (horší zaměstnatelnost, partnerské vztahy, rodičovství), včetně konfrontace se stále přítomnou stigmatizací. Čím déle trvá epilepsie se záchvaty, tím je riziko výše uvedených konsekvencí vyšší (Laxer et al., 2014).

Na typu epilepsie záleží (Semah et al., 1998). Jiný profil rizik mají epilepsie genetické generalizované a jiný epilepsie fokální strukturální. Určitou roli může hrát patrně i oblast mozku, ze které vycházejí záchvaty.

Kompenzace a relapsy

Za pacienta s dlouhodobě kontrolovanými záchvaty považujeme takového, který je bez záchvatu více než 12 měsíců, nebo v případě nízké frekvence záchvatů podle výše uvedeného pravidla „3“. I u pacientů, kteří dosáhnou 12měsíční remise, může později dojít k relapsu záchvatů bez změny AE a u některých dokonce k rozvoji farmakorezistence. Faktory, které ovlivňují dosažení opětovné remise, jsou: latence relapsu po dosažení 12měsíční bezzáchvatovosti, počet záchvatů v rámci relapsu, věk relapsu, přítomnost strukturální léze nebo jiného mozku poškozujícího inzultu, počet AE nutných k dosažení první remise (Hughes et al., 2018).

Jak postupovat

Pokud je pacient s epilepsií v péči neurologa, má stále záchvaty a vyzkoušel dvě AE, má mít v dokumentaci rozbor situace, včetně plánu dalšího diagnostického a léčebného postupu, který případně zahrnuje i konzultaci v centru pro epilepsie.

Základem je **posouzení dosavadního průběhu onemocnění**, zhodnocení dříve provedených vyšetření, včetně případného shlednutí nálezů EEG a MR (nejen popisů, ale přímo grafů a snímků) a přehled vyzkoušené léčby. Takové posouzení by mělo být provedeno a zaznamenáno u všech pacientů nejméně jednou ročně, při přetrvávajících záchvatech i častěji.

Detailní anamnéza, včetně **objektivizace záchvatů** (popis záchvatů od pacienta i svědka jako reprodukovatelný příběh, případně zachycení na video) je proces časově náročný. Je důležité čas od času všechny údaje znovu ověřit (k pacientovi přistupujeme jako bychom ho vyšetřovali poprvé), případně požádáme o vyšetření jiného kolegu.

Klíčem k výběru dalšího léku je **farmakologická anamnéza** již zkoušených AE a jejich kombinací, včetně použitých dávek a záznamu účinnosti a případných nežádoucích účinků

(podle schopností je vhodné zapojení pacienta, jeho blízkých, praktického lékaře).

Zápis může např. vypadat takto: karbamazepin (CBZ) 1 200 mg/den – pokles záchvatů o 50 %, vyšší dávku netoleroval, ospalost, závratě; valproát (VPA) 1 000 mg/den (bez efektu, útlum, ospalost, nárůst hmotnosti, alopecie); levetiracetam (LEV) 3 000 mg/den (bez efektu, podrážděnost).

Je zřejmé, že pouze CBZ (blokátor Na⁺ kanálu) byl částečně účinný, ale omezeně tolerovaný, ostatní dvě AE neovlivnila frekvenci ani intenzitu záchvatů a ještě pacientovi přivodila nežádoucí účinky. Podle typu záchvatů, epilepsie, komorbidit a dalších individuálních faktorů vypíšeme další AE s odlišným mechanismem účinku a/ nebo se stejným mechanismem účinku, ale předpokládanou lepší snášenlivostí, absencí nevhodných interakcí a/nebo příznivějším bezpečnostním profilem (Marušič et Zárubová, 2019), zvolíme pořadí testování a eventuální pozdější racionální kombinaci – **dlouhodobý plán**.

Po výběru konkrétního AE titrujeme na cílovou dávku, pravidelně vyhodnocujeme účinnost

a toleranci. V případě opakování záchvatů titrujeme do maximální tolerované dávky, eventuálně při kombinované léčbě upravujeme dávky AE, ke kterým jsme nový lék přidali (v případě únavy/ útlumu redukuje), abychom umožnili otestování nového léku v dostatečné dávce – **krátkodobý plán**. V době úprav medikace je třeba být s pacientem v častějším kontaktu, klinické kontroly lze kombinovat s kontrolami telefonickými, e-mailem. Pacienti musí být informováni o častých a o závažných nežádoucích účincích.

Paralelně s úpravami AE zvážit opakování nebo doplnění pomocných vyšetření

- Přínos opakování základní laboratoře, včetně vyšetření hladin AE. Rozšíření laboratorních vyšetření dle podezření na konkrétní etiologii.
- EEG studie se stoupající náročností – opakovat standardní, nejlépe v co nejkratším odstupu od záchvatu, event. s použitím individuálního specifického spouštěče pro

daného pacienta. EEG se zachycením spánku. Video-EEG monitorování.

- Konzultace MR s epileptologem nebo radiologem, který má zkušenost ve vyhodnocování u epilepsií, event. opakování na pracovišti s možností vyšetření 3T přístrojem ve speciálním protokolu.
- Individuálně ostatní pomocná vyšetření (metabolické, genetické, imunologické, endokrinní a další) podle diferenciálně diagnostické rozvahy směřující k objasnění etiologie.

Pro přehled důležitých údajů o člověku s epilepsií a jeho léčbě lze použít vzor zápisu, který se může stát součástí dokumentace a měl by být součástí dokumentace při konzultaci pacienta s epileptologem nebo Centrem vysoce specializované péče pro farmakorezistentní epilepsie.

Jedinou situací, kdy lékař nemůže zkoušet další možnosti léčby, by mohlo být přání nemocného, že léčen být nechce, a takové rozhodnutí je samozřejmě také nutné do dokumentace zaznamenat.

LITERATURA

1. Hughes DM, Bonnett LJ, Czanner G, Komárek A, Marson AG, García-Fiñana M. Identification of patients who will not achieve seizure remission within 5 years on AEDs. *Neurology* 2018; 91(22): e2035–e2044.
2. Hughes DM, Bonnett LJ, Marson AG, García-Fiñana M. Identifying patients who will not reach remission after breakthrough seizures. *Epilepsia* 2019; 60: 774–782.
3. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mather G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic

- Strategies. *Epilepsia* 2010; 51(6): 1069–1077.
4. Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med*. 2011; 365(10): 919–926.
5. Laxer KD, Trinka E, Hirsch LJ, Cendes F, Langfitt J, Delanty N, Resnick T, Benbadis SR. The consequences of refractory epilepsy and its treatment. *Epilepsy Behav*. 2014; 37: 59–70.
6. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, Cramp C, Cockerell OC, Cooper PN, Doughty J, Eaton B, Gamble C, Goulding PJ, Howell SJ, Hughes A, Jackson M, Jacoby A, Kellett M, Lawson GR, Leach JP, Nicolaidis P, Roberts R, Shackley P, Shen J, Smith DF, Smith PE,

- Smith CT, Vanoli A, Williamson PR; SANAD Study group. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369(9566): 1000–1015.
7. Marušič P, Zárubová J. Mechanismy účinku antiepileptik a jejich význam v klinické praxi. *Neurol. praxi* 2019; 20(2): 150–152.
8. Semah F, Picot MC, Adam C, Broglin D, Arzimanoglou A, Bazin B, Cavalcanti D, Baulac M. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology* 1998; 51(5): 1256–1262.

DŮLEŽITÉ ÚDAJE U PACIENTŮ S PŘETRVÁVAJÍCÍMI ZÁCHVATY

Věk vzniku epilepsie: datum a popis 1. záchvatu

Typy záchvatů: u každého typu popis příznaků a projevů, délka trvání, klasifikace

Poznámka: Pokud je více typů záchvatů, tak zaznamenat, jestli spolu souvisí, např. stejný začátek nebo výskyt v čase. Doplnit typy záchvatů, které se objevily v minulosti, ale nyní se již nevyskytují.

Rizika pro rozvoj epilepsie včetně pozitivní RA:

Poznámka: Perinatální komplikace, febrilní křeče (záchvaty), zánět nebo trauma CNS.

OA – jiná onemocnění:

Jiné léky:

Provedená vyšetření:

Poznámka: Pokud jsou vyšetření provedena opakovaně, je v některých případech vhodné ponechat i ta předchozí, např. EEG vyšetření se zachycením epileptiformní abnormality, která se v následujících nemusela již objevit.

EEG: kdy, kde, stručný závěr, případně podmínky (zachycení spánku apod.)

MR mozku: kdy, kde, stručný závěr, případně uvést vlastní shlédnutí snímků či jejich konzultace

Neuropsychologické vyš.: kdy, kde/kdo, stručný závěr

Dříve užívaná AE: účinná látka (zkratkou), od–do, maximální otestovaná dávka, selhání v účinnosti a/nebo nežádoucí účinky (uvést jaké)

Poznámka: Obdobně lze uvést užívané kombinace, optimálně i s denními dávkami.

Od poslední kontroly:

Záchvaty – frekvence – počet každého typu záchvatů za měsíc nebo datum posledního

Léčba AE od poslední kontroly: obchodní název, síla, dávkování, včetně změn s uvedením přesného data, jejich tolerance

Jiné onemocnění nebo jiné léky od poslední kontroly

Objektivní neurologický nález: včetně laterality

Závěr: Typ epilepsie a etiologie (případně MR nález a/nebo rizika pro rozvoj epilepsie). Typy záchvatů. Posouzení kompenzace ohledně jednotlivých typů (případně u některých vhodnější uvést datum/rok posledního záchvatu). Komorbidity.

Doporučení léčby: konkrétní úpravy

Plán léčby: krátkodobý i dlouhodobý