

# Aktuálne možnosti v liečbe epilepsie

MUDr. Mária Tormašiová, PhD., MUDr. Eva Feketeová, PhD.

Neurologická klinika LF UPJŠ a FN L. Pasteura Košice

Epilepsia je definovaná ako opakovaný výskyt neprovokovaných epileptických záchvatov. Patrí medzi najčastejšie závažné neurologické ochorenia v dospelosti, postihuje približne 1 % populácie a takmer 5 % populácie prekoná najmenej jeden epileptický záchvat v živote. Problematika diagnostiky a liečby epilepsie je rozsiahla, pre orientáciu lekárov prvého kontaktu uvádzame prehľad stratégie liečby, nových antiepileptík a možnosti epileptochirurgického riešenia farmakorezistentnej epilepsie.

**Kľúčové slová:** epilepsia, stratégia liečby, antiepileptiká, epileptochirurgia.

## Actual treatment options in epilepsy

Epilepsy has been stated as the recurrence of unprovoked epileptic seizures. It belongs into the most frequent serious neurological conditions in adulthood, affecting approximately 1% of population and almost 5% survives an epileptic seizure in lifetime. Diagnostic and treatment tasks are wide, for the general practitioners authors provide treatment strategy overview including newer antiepileptics and possibilities for epileptosurgery of pharmacoresistant epilepsy.

**Key words:** epilepsy, treatment strategy, antiepileptic drugs, epilepsy surgery,

## Úvod

Epilepsia je chronické ochorenie, ktoré sa prejavuje opakovanými neprovokovanými epileptickými záchvatmi (EZ), rôznej etiológie a s rozmanitým klinickým obrazom. Patrí medzi najčastejšie závažné neurologické ochorenia v dospelosti, postihuje približne 1 % populácie a takmer 5 % populácie prekoná najmenej jeden epileptický záchvat v živote.

Na vzniku epilepsií sa môže podieľať množstvo tzv. epileptogénnych faktorov (vek, dedičnosť, ochorenie mozgu, metabolické poruchy, vonkajšie vplyvy a pod.), ktoré svojím pôsobením menia normálne nervové tkanivo tak, že sa stáva náchylným na produkciu záchvatov.

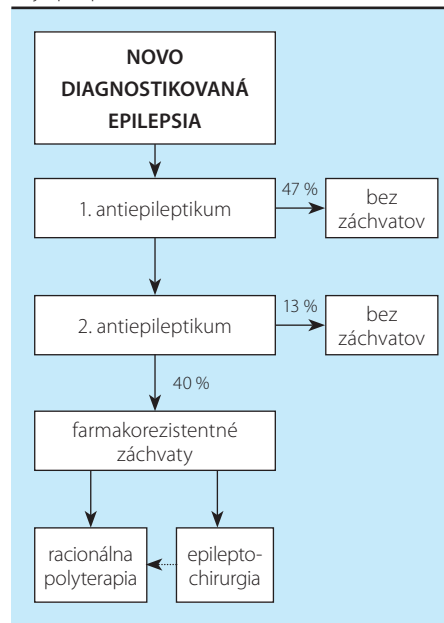
Pri adekvátnej antiepileptickej liečbe má 60 – 70 % pacientov dobrú prognózu a u niektorých dochádza po určitom čase k remisii ochorenia, avšak u 20 – 30 % prípadov liečba nevedie k podstatnej redukcii záchvatov, ktoré pokračujú s kolísavou frekvenciou a závažnosťou.

Medzi faktory, ktoré naznačujú zlú prognózu priebehu ochorenia, patria symptomatické záchvaty, vysoká frekvencia záchvatov pred liečbou, generalizované tonicko-klonické paroxysmy, generalizovaná epileptická aktivita v elektroencefalogramе (EEG), pozitívna rodinná anamnéza epilepsie a psychiatrická komorbidity.

## Stratégia liečby

Cieľom terapeutickú stratégiu je **dosiahnuť kompenzáciu, eventuálne odstránenie záchvatov** pri minimálnych alebo žiadnych nežiaducich účinkoch s optimálnou kvalitou života a dobrým funkčným stavom pacienta. Predpokladom úspešnej liečby je **stanovenie správnej diagnózy** epilepsie, **určenie typu**

**Tabuľka 1.** Stratégia liečby novo diagnostikovanej epilepsie (1).



**záchvatov a syndrémov a voľba adekvátneho antiepileptika (AE).**

Názory na začatie liečby po prvom epileptickom záchvate sú rôzne, často sa čaká na druhý záchvat, treba však voľiť diferencovaný prístup.

Antiepileptickú liečbu po prvom neprovokovanom záchvate začíname, ak je vysoká pravdepodobnosť opakovania záchvatov (napr. prítomnosť cerebrálnej lézie, abnormálneho EEG, pri familiárnom výskyte), alebo ak je vysoké riziko epileptického syndrómu (napr. pri juvenilnej myoklonickej epilepsii).

V súčasnosti je primárnym kritériom výberu AE typ záchvatov s prihliadnutím na psychosomatický stav pacienta.

Liečbu začíname monoterapiou, pomalou titráciou, aby sme zabránili nežiaducim vedľajším

Via pract., 2009, roč. 6 (2): 76–79

účinkom, volíme tzv. liek prvej voľby, ktorý je iný pri parciálnych a iný pri primárne generalizovaných záchvatoch. Pri nedostatočnom efekte adekvátnej dávky lieku prvej línie je vhodné vymeniť liek prvej voľby za iné AE prvej voľby a v individuálnych prípadoch aj za novšie AE z druhej línie, alebo kombinujeme liek prvej voľby s iným AE. Ak ani po úprave liečby nie je stav dostatočne kompenzovaný, prehodnotíme charakter záchvatu, správnosť výberu, kombinácie a dávkovania liekov. Chybou je ponechanie maximálne tolerovanej dávky bez účinku a nevyšadenie prvého lieku po pridaní druhého lieku.

Pri nedostatočne kompenzovanej epilepsii kombinujeme AE s komplementárnym mechanizmom účinku, u pacientov s jedným typom záchvatov je vhodné kombinovať AE, ktoré zasahujú rôznym spôsobom na jednom iontovom kanály alebo transmitterovom systéme, u pacientov s rôznym typom záchvatov volíme polyterapiu s rozdielnymi farmakologickými vlastnosťami (1, 2). Stratégiu liečby novo diagnostikovanej epilepsie uvádza tabuľka 1.

## Prehľad novších antiepileptík

Pred necelými 15 rokmi bol výber AE obmedzený na fenobarbital, primidón, fenytoín, karbamazepín a valproát. Tieto tradičné AE sú všeobecne známe svojou účinnosťou, majú však často nežiaduce účinky. O poznatky v patofyziológii epileptického procesu a o úlohe neuromediátorov a receptorov sa opiera vývin nových **AE 3. generácie**, ktoré majú jedinečné mechanizmy účinku, výhody menšieho výskytu nežiaducich účinkov a liekových interakcií, a tak i lepší bezpečnostný profil. Avšak aj niektoré z novších AE majú v súčasnosti už limitované použitie pre závažné nežiaduce účinky, napr.

felbamat pre aplastickú anémiu a hepatotoxicitu, vigabatrín pre ireverzibilné poruchy v zornom poli a degeneráciu sietnice.

### Lamotrigín

Lamotrigín (LTG) je jeden z najdlhšie používaných AE 3. generácie, základným mechanizmom účinku je blokovanie sodíkových kanálov so znížením uvoľňovania excitačných aminokyselín najmä glutamátu, v menšej miere blokuje vápnikové kanály s následnou stabilizáciou presynaptickej membrány a znížením neuronálnej hyperexcitability. Výhodou LTG je široké spektrum účinku, v monoterapii aj ako prídavná liečba sa indikuje pri parciálnych záchvatoch s alebo bez sekundárnej generalizácie, generalizovaných tonicko-klonických záchvatoch, generalizovaných epileptických syndrómoch a Lennox-Gastautovom syndróme. Priaznivo môže ovplyvniť absencie i myoklonické záchvaty, môže však zhoršiť myoklonie pri progresívnej myoklonickej epilepsii, pozitívne ovplyvňuje kognitívne funkcie, stabilizuje náladu a ma antidepresívny efekt. Nevýhodou je pomalá titrácia, ktorá však zníži riziko kožného exantému. Metabolizmus LTG je podmienený aktivitou UDP-glukuronyltransferázy a je významne ovplyvňovaný nielen ostatnými AE, ale aj inými liekmi a hormónmi. Z nežiaducich účinkov sa môže objaviť rash, bolesti hlavy, závraty, diplopia, alebo útlm najmä pri vyšších dávkach alebo kombinácii s inými AE. Má potenciálne nízku teratogenitu, avšak podľa novších údajov bolo popísané zvýšené riziko rázštepov tváre pri podávaní v prvom trimestri gravidity.

### Gabapentín

Mechanizmus účinku gabapentínu (GBP) je nejasný, štruktúra molekuly je podobná kyseline gama-amino maslovej (GABA), neviaže sa však na GABA receptory, pravdepodobne potencuje syntézu GABA a mierne zvyšuje aktivitu glutamátu dekarboxylázy. Podáva sa v monoterapii aj v kombinácii u pacientov s parciálnou epilepsiou s alebo bez sekundárnej generalizácie. Výhodou je dobrá znášanosť, rýchla titrácia, nízka interakcia, ktorá umožní aplikáciu u polymorbidných pacientov vo vyššom veku. Z nežiaducich účinkov sa popisuje zvýšená únava, ataxia, nárast hmotnosti, myoklonus, zvýšenie agresivity u detí, nevýhodou sú pomerne vysoké terapeutické dávky.

### Pregabalín

Pregabalín (PGB) moduluje  $\alpha 2-\delta$  podjednotky napäťovo riadených kalciových kanálov, znižuje uvoľňovanie, intracelulárny influx kalcia do presynaptickej zakončení neurónov s následným znížením uvoľňovania excitačných neurotransmiterov

**Tabuľka 2.** Voľba antiepileptickej liečby podľa typu záchvatov (8, 9).

Typ záchvatu	Liek 1. voľby	Liek 2. voľby
parciálne s alebo bez sekundárnej generalizácie	karbamazepín, valproát	fenytoín, gabapentín, lamotrigín, levetiracetam, tiagabín, topiramát
generalizované tonicko-klonické záchvaty	valproát, lamotrigín	topiramát
absencie	etosuximid, valproát	lamotrigín
myoklonické záchvaty	valproát, lamotrigín	benzodiazepíny, etosuximid

**Tabuľka 3.** Účinnosť nových antiepileptík na jednotlivé epileptické záchvaty (upravené podľa 4).

Antiepileptiká	Parciálne záchvaty	Sekundárne generalizované záchvaty	Generalizované tonicko-klonické záchvaty	Absencie	Myoklonické záchvaty
lamotrigín	+	+	+	+	+, !
gabapentín	+	+	-	!	!
topiramát	+	+	+	+, ?	+
tiagabín	+	+	-	!	!
levetiracetam	+	+	+	+, ?	+
pregabalín	+	+	?	?	! +
zonisamid	+	+	+*	+*	+*

**Vysvetlivky:** + dokázaná účinnosť; ? neznámy vplyv; ! zhoršenie záchvatov; \* nemá registráciu v EÚ.

**Tabuľka 4.** Dávkovanie nových antiepileptík u dospelých (podľa 1).

Liek	Štartovacia dávka (mg/d)	Bežná dávka (mg/d)	Udržiavacia dávka (mg/d)	Dávkovanie
gabapentín	300 – 400	2400	1200 – 4800	3-krát denne
pregabalín	150	300	150 – 600	2-krát denne
lamotrigín	25	200 – 400	100 – 800	1 – 2-krát denne
levetiracetam	1000	2000 – 3000	1000 – 4000	2-krát denne
tiagabín	4 – 10	40	20 – 60	2 – 4-krát denne
topiramát	25 – 50	200 – 400	100 – 1000	2-krát denne
zonisamid	50	300 – 500	300 – 400	1 – 2-krát denne

do synaptickej štrbiny. Neviaže sa na plazmatické bielkoviny, jeho podávanie vyžaduje pozornosť pri obličkových poruchách. Je indikovaný ako prídavná liečba parciálnych záchvatov s alebo bez sekundárnej generalizácie. V porovnaní s GBP má nižšie dávkovanie, môže sa podávať 2-krát denne, flexibilné dávkovanie v rozsahu 150 – 600 mg sa zdá účinnejšie než fixná dávka 600 mg. Nebola dokázaná interakcia s inými AE. Z nežiaducich účinkov sa najčastejšie uvádzajú somnolencia, závrat, zvyšovanie hmotnosti, vzácne edémy a ataxia.

### Topiramát

Topiramát (TPM) je široko spektrálne AE, ktorého mechanizmus účinku pozostáva z blokady sodíkových kanálov, kalciových kanálov, z blokady kainát/AMPA typu glutamátových receptorov, potenciácie gabaergnej transmisie moduláciou GABAA receptora a miernou inhibíciou karboanhydrázy. Aplikuje sa v monoterapii aj ako prídavná liečba parciálnych záchvatov s alebo bez sekundárnej generalizácie, primárne generalizovaných záchvatov, Lennox-Gastautovom syndróme, juvenilnej myoklonickej epilepsii. TPM si vyžaduje

postupnú titráciu podľa klinického stavu, ktorá zníži riziko nežiaducich účinkov najmä pri vyšších dávkach, najčastejšie sú popisované poruchy koncentrácie, závraty, únava, asténia, anorexia, zmätenosť, nefrolitiáza. Bol popísaný vzácny topiramátový okulárny syndróm s akútnou bilaterálnou myopiou a glaukómom v prvých dňoch alebo týždňoch liečby, ktorý sa upravil po jeho vysadení.

### Tiagabín

Tiagabín (TGB) selektívne blokuje spätné vychytávanie GABA neurónmi a gliálnymi bunkami. Indikuje sa ako prídavná liečba parciálnych záchvatov s alebo bez sekundárnej generalizácie. Môže vyvolať nekonvulzívny *status epilepticus* a potenciálne zhoršiť absencie a myoklonické záchvaty. Z nežiaducich účinkov je najčastejší tremor, závraty, poruchy koncentrácie. TGB metabolizuje v pečeni prostredníctvom cytochrómu P450, nebola dokázaná indukcia ani inhibícia hepatálnych enzýmov.

### Levetiracetam

Levetiracetam (LEV) sa v CNS viaže na synaptický vezikulárny proteín SV2A, ktorý má

pravdepodobne určitú modulačnú funkciu pri exocytóze synaptických vezikul a zasahuje tak do regulácie uvoľňovania mediátorov do synaptickej štrbiny. Inhibuje špecifické vysokou voltážou aktivované kanály typu N a blokuje vylučovanie vápnika z intracelulárnych zásob. LEV má takmer ideálny farmakokinetický profil s chýbaním hepatálneho metabolizmu, nízkou väzbou na bielkoviny s dobrou znášanlivosťou a nevýznamnými interakciami s inými AE. Má široký terapeutický efekt na parciálne záchvaty s aj bez generalizácie, najmä ako prídavná liečba refraktérnych epilepsií. Je vhodným AE na liečbu záchvatov vo vyššom veku. V súčasnosti sa aplikuje aj v monoterapii s efektom na generalizované tonicko-klonické záchvaty a juvenilnú myoklonickú epilepsiu. Z nežiaducich účinkov je najčastejšia únava, iritabilita až agresivita, somnolencia, závrat, bolesti hlavy.

### Zonisamid

Zonisamid je ostatné AE registrované v SR zhruba od polovice roku 2008 na podpornú liečbu refraktérnych parciálnych záchvatov u dospelých pacientov. Mechanizmus účinku nie je ešte plne objasnený, zdá sa, že spôsobuje blokádu napäťovo závislých Na a Ca kanálov, inhibíciu karboanhydrázovej aktivity a moduluje neuronálnu inhibíciu sprostredkovanú GABA. Z nežiaducich účinkov sú uvádzané somnolencia, závraty, anorexia, vyrážky, nefrolitiáza, môžu byť redukované pri pomalom dávkovaní (3, 4, 5, 6, 7).

### Voľba a dávkovanie liečiv

Voľbu antiepileptickej liečby podľa typu záchvatov uvádza tabuľka 2. Účinnosť nových AE na epileptické záchvaty je uvedená v tabuľke 3. Dávkovanie nových AE v liečbe epilepsie u dospelých pacientov uvádza tabuľka 4.

### Farmakorezistentná epilepsia

Farmakorezistentná epilepsia je stav, keď sa nedosiahne uspokojivá kontrola záchvatov v priebehu dvoch rokov od začatia liečby pomocou dvoch až troch správne volených AE v monoterapii alebo v kombinácii, podávaných v maximálne účinných dávkach.

Podľa údajov Národného ústavu zdravia (National Institute of Health) – súčasť ministerstva zdravotníctva USA – má 20 – 30 % pacientov farmakorezistentnú epilepsiu. Jednoznačná príčina farmakorezistencie nie je známa, medzi potenciálne príčiny patria:

- patologicky zvýšená expresia transportných proteínov, opakovane zistená v glii alebo dysplastických neurónoch;

**Tabuľka 5.** Typy epileptochirurgických zákrokov a ich indikácia (1).

Zárok	Indikácia
predná temporálna lobektómia	meziálna temporálna skleróza
fokálna resekcia	parciálne záchvaty z resekovateľnej kortikálnej oblasti
callosotomia	tonické, atonické alebo tonicko-klonické záchvaty s pádmi a poraneniami, rozsiahle non-reseckčné lézie, sekundárna bilat. synchronia
hemisférektómia	Rasmussenova epilepsia alebo iné unilaterálne hemisféralne patológie asociované s funkčným oslabením kontralaterálnej ruky
subpiálna transektia	záchvaty s parciálnym úvodom z neresekovateľného kortexu

- prítomnosť autoprotilátok proti glutamatdekarboxyláze, enzýmu, ktorý katalyzuje premenu excitačného glutamátu na inhibičnú GABA;
- alterácia neurotransmiterových receptorov;
- mutácia iontových kanálov;
- nešpecifické mechanizmy, napr. lipofilita AE;
- nepriaznivý vplyv opakovaných epileptických záchvatov so vznikom štrukturálnych zmien v mozgu.

### Epileptochirurgia

**Indikáciou epileptochirurgického výkonu je refraktérna epilepsia**, ktorá interferuje s kvalitou života pacienta, ak prípadne riziká operácie neprevyšujú pravdepodobný prínos, a súčasne motivácia pacienta.

**Epileptochirurgické zákroky** sa rozdeľujú na **kuratívne**, ktorých cieľom je odstránenie epileptických záchvatov, a **paliatívne**, ktoré majú významné znížiť počet záchvatov.

Medzi kuratívne zákroky patria **reseckné výkony**, ktoré kompletne odstraňujú funkčne zmenené mozgové tkanivo priamo zodpovedné za generovanie epileptických záchvatov. Zárok je možný zhruba u 30 % pacientov v s farmakorezistentnou epilepsiou.

K paliatívnym zákrokom patrí napr. **kalo-sotómia**, čo je diskonekčný zárok u pacientov s generalizovanými záchvatmi, u ktorých sa nepodarilo vymedziť epileptické ohnisko a v EEG je obojstranný nález epileptiformných výbojov.

K najradikálnejším výkonom patrí **funkčná hemisférektómia**, ktorá sa indikuje v detskom veku a v adolescencii pri rozsiahlych hemisféralných léziách. Typy epileptochirurgických výkonov a ich indikácie uvádza tabuľka 5.

K paliatívnym výkonom patrí aj **intermitentná stimulácia ľavého nervus vagus** v krčnej oblasti pomocou implantovaného generátora pod ľavou kľúčnou kosťou. Indikuje sa u pacientov s farmakorezistentnou epilepsiou, u ktorých nie je možné realizovať reseckný výkon. Efekt účinku stimulácie *n. vagus* sa zvyšuje za 6 – 24 mesiacov po implantácii a u 20 % pacientov sa

podarí dosiahnuť viac ako 75 % redukcii záchvatov. Pacienti, ktorí majú prodromálnu auru, môžu pomocou externej stimulácie prenosným magnetom zastaviť alebo zmierniť priebeh epileptického záchvatu (8, 9, 10).

### Záver

Nové AE zavedené do klinickej praxi v poslednom decéniu 20. storočia priniesli nepochybný pokrok v liečbe epilepsie, avšak naďalej takmer 20 – 30 % pacientov ostáva refraktérnych na liečbu. Neúčinná liečba je spojená s vysokým rizikom kognitívneho deficitu, sociálnymi problémami a zvýšenou mortalitou. Na stanovenie optimálneho terapeutického plánu je nevyhnutná správna diagnóza, individuálny prístup, voľba antiepileptika podľa typu záchvatu v iniciálnej alebo alternatívnej monoterapii. Pri farmakorezistencii napriek racionálnej polyterapii je nevyhnutné včasné posúdenie možnosti epileptochirurgickej liečby s cieľom predísť neakceptovateľným účinkom farmakoterapie a encefalopatii.

### Literatúra

1. Brodie MJ, Schachter SC, Kwan P. Fast Facts: Epilepsy. Oxford: Health Press, Third edition 2005; 127 s.
2. Vojtěch Z. EEG v epileptologii dospělých. Praha: Grada Publishing 2005; 680 s.
3. Kuba R. Nová antiepileptiká v klinické praxi. Neurol pro praxi 2006; 1: 40–44.
4. La Roche SM, Helmers SL. The new antiepileptic drugs: Scientific, Review, JAMA 2004; 291: 605–614.
5. Marušič P. Lamotrigin mezi léky první volby pro léčbu epilepsie. Neurol pro praxi 2006; 6: 332–335.
6. Lipovský L. Skúsenosti s liečbou epilepsie levetiracetamom. Neurológia 2007; 1: 32–35.
7. Rektor I, Kuba R. Nová antiepileptiká u dospelých – nové informácie. Neuro. pro praxi 2007; 2: 65–70.
8. Brázdil M, Hadač J, Marušič P, et al. Farmakorezistentní epilepsie. Praha: Triton 2004; 263 s.
9. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. N Engl J Med 2000; 342: 314–319.
10. Novák Z, Kuba R, Brázdil M, et al. Stimulácia nervus vagus v terapii farmakorezistentní epilepsie. Neurol pro praxi 2004; 2: 63–66.

**MUDr. Mária Tormašiová, PhD.**

Neurologická klinika LF UPJŠ a FN L. Pasteura  
Tr. SNP 1, 040 66 Košice  
maria.tormasiova@upjs.sk