

EPILEPSIE A ZÁKLADY ANTIEPILEPTICKÉ LÉČBY – ČÁST 1. Diagnostika a léčba

doc. MUDr. Jiří Hovorka, CSc.^{1,2}, MUDr. Erik Herman^{1,3}, MUDr. Tomáš Nežádál^{1,2}

¹Neurologické oddělení, epileptologické a neuropsychiatrické centrum, Nemocnice Na Františku, Praha

²Neurochirurgická klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha

³Psychiatrická klinika 1. LF UK

V práci shrnujeme základní údaje o epileptických záchvatech, epilepsiích, epileptických syndromech, o jejich etiologii, klasifikaci, diagnostice, neuropsychiatrických aspektech, prognóze a současných možnostech léčby.

Klíčová slova: epileptické záchvaty, epilepsie, epileptické syndromy, léčba epilepsie, neepileptické psychogenní záchvaty, psychiatrické aspekty epilepsie.

EPILEPSY AND BASIC PRINCIPLES OF THE TREATMENT – PART 1: DIAGNOSIS AND TREATMENT

In this article we summarize basic informations about epileptic seizures, epilepsies, epileptic syndromes, their etiology, classification, diagnosis, neuropsychiatric aspects, prognosis and contemporary management possibilities.

Key words: epileptic seizures, epilepsies, epileptic syndromes, treatment of epilepsy, non-epileptic psychogenic seizures, psychiatric aspects of epilepsy.

Úvod

Epileptické onemocnění je definováno spontánně se opakujícími, nevyprovokovanými epileptickými záchvaty (1–7). Ty jsou podmíněny patologickou epileptickou aktivitou, která postihuje mozek v různém rozsahu, lokalizovaně, fokálně (záchvaty fokální, parciální) či generalizovaně (záchvaty generalizované). Z toho vyplývají – klinický obraz, dělení epileptických záchvatů, epilepsií i možnosti léčby.

Etiologie, základní klasifikace, diagnostika, diferenciální diagnostika epileptických záchvatů, epilepsií a epileptických syndromů.

Patofyziologické komponenty epileptických záchvatů a epilepsií byly klasicky a zjednodušeně uváděny ve třech základních okruzích (3).

- **Záchvatová pohotovost či dispozice** jsou obecné pojmy, vyjadřující náchyllost ke vzniku epileptických záchvatů, epilepsie, jsou podmíněny individuálním poměrem excitačních a inhibičních mechanismů na úrovni anatomické (okruhy thalamo-kortikální, diencefalo-temporální, aj.) a subcelulární (poměr excitačních a inhibičních neuromediátorů, např. GABA, glutamát a receptorů, dysfunkce iontových kanálů, „kanálopatie“ aj.). Podíl dispozice se předpokládá u epilepsie generalizované i fokální, například ne každý se srovnatelnou mozkovou lézí téže etiologie onemocní fokální, ložiskovou epilepsií.
- **Epileptické ohnisko** (koncept elektrofyziologický), **epileptické ložisko** (koncept strukturální) různé etiologie, lokalizace a rozsahu představují rozhodující kom-

ponentu u fokálních, ložiskových epileptických záchvatů a epilepsií s případnou generalizací. Jsou zdrojem fokální iktální aktivity, která se může v individuální míře dále šířit a generalizovat.

- **Provokační faktory** se podílejí na časově konkrétní manifestaci epileptického záchvatu a mohou být povahy endogenní (například biorytmy, vazba na spánek či bdění, hormonální vlivy-katamenální epilepsie, vlivy metabolické, febrilie, aj.) či exogenní povahy (vlivy toxické, farmakologické, abstinence, senzorické – reflexní epilepsie, například fotosenzitivní či audiogenní, aj.).

Z hlediska etiologie se dnes uvádějí základní dva okruhy příčin, které se mohou vzájemně kombinovat (8):

- **Faktory genetické** podmiňují vznik idiosyncratických epilepsií geneticky vázaných monogenně (např. autozomálně dominantní noční frontální epilepsie, familiární temporální epilepsie, aj.) či polygenně (např. juvenilní myoklonická epilepsie). Tyto faktory též odpovídají za vznik dalších epilepsií na podkladě některých geneticky podmíněných vrozených vývojových vad, vrozených metabolických vad, poruch neurotransmise, dysfunkce iontových kanálů, náleží sem např. katamenální epilepsie). Ovlivňují i náchyllost k epilepsií.
- **Faktory získané** představují široké etiologické spektrum endogenních a exogenních nox působících v prenatálním či postnatálním období, například hypoxie, infekce,

tumory, mozková poranění, toxické, metabolické a farmakologické noxy, febrilie, aj.

Vždy je nutno odlišit, zda hovoříme pouze o epileptických záchvatech či o epilepsiích, epileptických syndromech, v širším slova smyslu (4, 5, 7). Klasifikační systémy jsou zde odlišné a jsou předpokladem úspěšné antiepileptické léčby. Pro účely tohoto stručného sdělení zde uvádíme jen zjednodušený přehled, dále odkazujeme na publikované mezinárodní klasifikace (9, 10).

Mezinárodní klasifikace epileptických záchvatů (9) je založena na elektroklinických korelacích, odlišuje tyto základní skupiny epileptických záchvatů:

1. Záchvaty ložiskové, fokální, parciální (PS) – vycházející z omezené oblasti kortexu z epileptického ohniska, ložiska.

1.1. Fokální jednoduché, simplexní záchvaty (SPS) nejsou provázeny poruchou vědomí s následnou amnézií, mohou mít nejrozličnější pestré příznaky, podle toho, kterou část kortexu postihují. Jde tedy o příznaky motorické (např. jednostranné či lokalizované motorické záchvaty – klonické, tonické, myoklonické), senzitivní (například jednostranné či lokalizované parestézie), senzorické (například zrakové, sluchové či olfaktorické pseudohalucinace), autonomní (například epigastrická aura s pocity gastrointestinálního dyskomfortu, palpitace, pocení, aj.) i psychické (například pocity změněného vnímání, známé pocity již prožitého, pocity alterovaného – zrychleného myšlení, příznaky

úzkostné, afektivní, aj.). Pokud jsou příznaky jen v rovině subjektivní, bez objektivního korelátu (pozorovatelné druhými osobami), například senzitivní, sensorické, autonomní či psychické pak hovoříme o **auře**. Iktální a interiktální EEG vykazuje obvykle lokalizovanou abnormitu.

1.2. Fokální komplexní záchvaty (CPS) jsou provázeny od počátku či v některé fázi kvalitativní poruchou vědomí (nejčastěji amence, méně často delirium, vzácně obnubilace) s následným vznikem retrográdní, případně krátké anterográdní amnézie. Může jít jen o kvalitativní poruchu vědomí, ztrátu kontaktu, „záraz“, mohou se navíc objevit typické motorické automatizmy (jednoduché cirkumorní, na končetinách, či komplexní bezradné jednání, aj.). Těmto příznakům však mohou předcházet i SPS (SPS>>CPS). Iktální a interiktální EEG vykazuje obvykle rovněž lokalizovanou abnormitu.

1.3. Fokální záchvaty se sekundární generalizací jsou podmíněny šířením a generalizací epileptické aktivity. Například SPS či CPS, které přejdou v záchvaty generalizované (např. SPS>>GTCS, CPS>>GTCS), jinou možností je přechod SPS do CPS s následnou generalizací (např. SPS>>CPS>>GTCS). Iktální a interiktální EEG vykazuje obvykle lokalizovanou abnormitu s následnou generalizací.

2. Záchvaty generalizované jsou podmíněny od počátku generalizovanou epileptickou iktální aktivitou, která postihuje obě mozkové hemisféry. Jde-li o poruchu vědomí, je přítomna od počátku, například u GTCS zpočátku „kóma“, postparoxysmálně amence, delirium, zřídka následná obnubilace), u dětských absencí krátká iktální amence.

Rovněž motorické příznaky jsou oboustranné, obvykle symetrické. Patří sem dobře

známé záchvaty generalizovaných tonicko-klonických křečí (GTCS, dříve „grand mal“), dále absence, generalizované záchvaty myoklonické, tonické, atonické a klonické.

3. Záchvaty blíže neklasifikovatelné zahrnují záchvaty, které nemohou být blíže semiologicky klasifikovány z důvodů nedostatku podrobnějších informací, nelze odlišit, zda jsou původu fokálního či generalizovaného. Náleží sem například některé novorozenecké křeče, aj.

Mezinárodní klasifikace epilepsií a epileptických syndromů (10)

Syndrom je definován jako skupina příznaků, symptomů, které se vyskytují v obvyklých vzájemných asociacích. V případě epilepsie je hlavním příznakem typ epileptických záchvatů a dále jejich etiologie. Ty jsou pak sdruženy s dalšími příznaky, například s jejich věkově typickou manifestací, s EEG korelátu, s neuropsychickým nálezem, se specifickou farmakosenzitivitou a také s prognózou onemocnění.

Klasifikace je založena na základních dvou hlavních osách:

1. Jednou osou je typ záchvatů ve shodě s výše uvedenou klasifikací epileptických záchvatů:

- **Parciální, fokální, ložiskové epilepsie:** záchvaty začínají lokalizovaně, z ohraničené kortikální oblasti, klinická manifestace záchvatů odpovídá fokálnímu počátku epileptické aktivity (SPS, CPS) bez nebo s případnou generalizací, interiktální a/nebo iktální EEG vykazuje lokalizovanou, regionální abnormitu s případnou generalizací.
- **Generalizované epilepsie:** všechny záchvaty jsou generalizované, pokud jsou přítomny motorické příznaky, jsou obou-

stranné, bilaterální, interiktální a/nebo iktální EEG vykazuje generalizovanou epileptiformní abnormitu.

2. Druhou osou je etiologie:

- **Idiopatické epilepsie** nejsou asociovány s průkaznou organickou mozkovou lézí, jsou pokládány za důsledek genetické predispozice, manifestují se v dětském věku a v době dospívání, interiktální aktivita EEG pozadí bývá normální.
- **Symptomatické epilepsie** mají známou, průkaznou organickou mozkovou lézi, různé etiologie a povahy (akutní, chronickou, lokalizovanou, difúzní, stacionární, progresivní), tomu odpovídají klinický obraz i prognóza. Léze je prokazatelná zobrazovacími metodami nebo dalšími biologickými testy, například mozkový tumor, absces, postmatematická pseudocysta, porencefalická cysta, kortikální dysplázie, zánět, metabolická vada, aj.
- **Kryptogenní epilepsie** nenaplníjí klinická a neurofyzilogická kritéria pro idiopatické formy. Jsou považovány za symptomatické formy, jejichž organická příčina zůstává aktuálními vyšetřovacími metodami neprůkazná. Jde tedy o epilepsie „domněle či pravděpodobně“ symptomatické. Svědčí pro to například klinické údaje anamnestické, neuropsychický deficit, neurofyzilogické nálezy, aj. Se zdokonalujícími se vyšetřovacími metodikami (CT versus MRI) kryptogenních epilepsií ubývá a přesunují se do kategorie epilepsií symptomatických.

Uvedení výčtu a popisu jednotlivých epileptických syndromů je nad rámec tohoto sdělení a odkazujeme na citovanou mezinárodní klasifikaci a další dostupné publikace. Základní příklady v tabulce 1.

Tbuka 1. Základní příklady jednotlivých epileptických syndromů

Typ epilepsie, syndromu	Idiopatické, věkově vázané	Symptomatické	Kryptogenní
1. Fokální, parciální, ložiskové	Benigní epilepsie dětského věku s centrotemporálními hroty, s okcipitálními hroty, aj.	Chronická progresivní epilepsia partialis continua Koževnikov, epilepsie a epileptické syndromy podle lokalizace a etiologie, aj.	Epilepsie a epileptické syndromy podle lokalizace-temporální, frontální, parietální, okcipitální, multilobární, aj.
2. Generalizované	Benigní familiární novorozenecké křeče, benigní infantilní myoklonická epilepsie, epilepsie s typickými absencemi (pyknolepsie), juvenilní absence, juvenilní myoklonická epilepsie, epilepsie s GTCS po probuzení, epilepsie se záchvaty provokovanými specifickými faktory (reflexní epilepsie), jiné generalizované idiopatické epilepsie, aj.	Časná myoklonická encefalopatie, časná infantilní epileptická encefalopatie s EEG vzorcem supresion-burst, epilepsie se specifickou etiologií, např.: při malformacích mozku a při vrozených metabolických vadách: Laforova choroba, progresivní myoklonická epilepsie, aj.	Westův syndrom, Lennox-Gastautův syndrom, myoklonicko-astatická epilepsie Doose, epilepsie s myoklonickými absencemi.
3. Nezařaditelné jako fokální či generalizované	Epilepsie s generalizovanými i ložiskovými záchvaty: novorozenecké křeče, těžká infantilní myoklonická epilepsie, epilepsie s kontinuálními výboji hrot-vlna, získaná epileptická afázie Landau-Kleffner, aj. Epilepsie s nedefinovatelnými záchvaty.		
4. Zvláštní syndromy	Situačně vyprovokované záchvaty: febrilní křeče, záchvaty vyprovokované akutními metabolickými či toxickými faktory. Izolovaný záchvat či status epilepticus.		

Diagnostika a diferenciální diagnostika záchvatu – předpoklad adekvátní léčby

Po prvním prodělaném záchvatovém stavu je vždy zásadní otázka, zda šlo o záchvat epileptický či neepileptický, či zda nejde o koincidenci záchvatů epileptických a neepileptických (1, 2, 6, 7, 11).

K diagnostice je nutno využít podrobné subjektivní i objektivní anamnézy, vlastních iktálních příznaků, jejich dynamiky, počátečních příznaků, také postiktálního stavu a možných provokačních faktorů. Diagnózu epilepsie podporuje pozitivní nález epileptiformní abnormality při EEG vyšetření, které je pro epilepsii nejspecifičtější vyšetřením. Nicméně má rovněž svá omezení (12). Například iniciální EEG vyšetření bývá pozitivní jen přibližně v 50% případů, i při opakovaných vyšetřeních zůstává v 15–20% negativní i při využití aktivačních metod. Naopak v populaci jedinců netrpících epilepsií může být 0,5–3% EEG nálezů „falešně“ pozitivních (častěji nemocní po mozkových lézích, s některými somatickými onemocněními, psychiatrickými pacienty, aj.). V nejasných případech lze využít dlouhodobé video-EEG vyšetření, opět s využitím aktivačních metod, včetně spánkového záznamu.

Tedy při diagnostice epilepsie zůstává i nadále prioritním komplexní a kompetentní klinický úsudek (13).

V případě epileptického záchvatu na základě elektro (EEG) – klinické korelace **nejprve klasifikujeme konkrétní typ epileptického záchvatu** (4, 5, 6, 7, 9, 13). Dále se snažíme **o klasifikaci typu epilepsie, epileptického syndromu** (4, 5, 6, 7, 10, 13, 14). Zde již využijeme další pomocná a zejména morfologická vyšetření. V podstatě po každém prodělaném epileptickém záchvatu indikujeme MRI vyšetření, které je pro průkaz symptomatického původu epilepsie až o 40–50% přínosnější než CT, například u meziotemporální sklerózy, kortikálních dysplázií, cévních malformací, ale také malých tumorů, není zatíženo radiací. CT je dnes metodou volby u akutních stavů (úrazy, cévní mozkové příhody, aj.), jinak je u epilepsie považováno za metodu spíše screenigovou a při dostupnosti MRI i nadbytečnou, zatěžující. Morfologické vyšetření lze odložit v případech, kde je příčina epileptického záchvatu zcela zjevná: například u záchvatů vyvolovaných zjevnou endogenní či exogenní noxou, například toxickou, u abstinenčních záchvatů (často po odnětí alkoholu či benzodiazepinů) či u zjevně idiopatické generalizované epilepsie, například u dětských absencí s typickým EEG nálezem.

Další klinická a pomocná vyšetření pak indikujeme individuálně s ohledem na konkrétní klinický stav.

Správný iniciální diferenciální diagnostika původu záchvatového stavu, klasifikace typu

epileptického záchvatu, klasifikace typu epilepsie, epileptického syndromu jsou základními předpoklady adekvátní antiepileptické léčby.

Kdy nepovažujeme epileptické záchvaty za epilepsii, respektive za epileptické onemocnění? Odpověď vyplývá z toho, že epileptickým záchvatem může mozek každého z nás reagovat na mimořádné, aktuální zdravotní a životní okolnosti. Epileptický záchvat může být vyprovokován akutní mozkovou lézí různé etiologie a různého rozsahu, například mozkovým traumatem, cévní mozkovou příhodou, neuroinfekcí, mozkovou operací, poruchami metabolismu a vnitřního prostředí a dalšími faktory, například febriliemi, prokonvulzivně působícími léky a toxiny, protrahovanou insomnií, může se objevit v rámci abstinenčního syndromu, aj. V těchto případech záchvaty klasifikujeme syndromologicky jako situačně provokované (akutní, symptomatické), viz. syndromologická klasifikace (10). Cílem léčby je v těchto případech především konkrétní vyvolávající příčina (4-7,13,15). Při léčbě akutního stavu lze k potlačení akutních provokovaných záchvatů krátkodobě využít antiepileptika (např. BZD, PHT, VPA), například během JIP-ové intenzivní léčby. Dlouhodobá antiepileptická léčba však není indikována ani po prodělaní akutních mozkových lézí. Účinnost dlouhodobé, tzv. „preventivní“ antiepileptické léčby proti následnému vzniku pozdní epilepsie nebyla dosud prokázána.

Diferenciálně diagnosticky je nutno od epilepsie odlišit záchvaty neepileptické, které mohou být epileptickým velmi podobné a mohou se vyskytovat i v koincidenci s nimi. Neepileptické záchvaty dělíme do základních dvou širokých okruhů, zde uvádíme jen příklady (1, 2, 6, 7, 12):

- **Somaticky podmíněné neepileptické záchvaty:** synkopy, zejména konvulzivní (původ vazovagální, kardiogenní), migréna, vetřigo, poruchy spánku, cévní mozková onemocnění (TIA, tranzitorní globální amnézie), mimovolní pohyby (myoklonus, dyskinézy, tiky, aj.), metabolické, toxické faktory, některé abstinenční příznaky, aj. Zde je vždy na místě adekvátní somatické vyšetření a nikoli paušálně nasazená anti-epileptická léčba.
- **Psychogenně podmíněné neepileptické záchvaty:** u dětí afektivní záchvaty, u dospělých jde nejčastěji o paroxysmální úzkostné poruchy (panická porucha), disociační poruchy (disociační amnézie, disociační křeče), somatoformní poruchy (somatizační porucha, nediferencovaná somatizační porucha, somatoformní vegetativní dysfunkce, aj.). Dle literárních údajů i našich vlastních zkušeností jsou

tyto poruchy častou příčinou chybné diagnózy epilepsie (11, 16, 17, 18, 19). Nezřídka k tomu přispívá nadhodnocení abnormních EEG nálezů či nespecifických nálezů na MRI (12). Panická porucha a disociační poruchy se navíc často vyskytují v koincidenci s epilepsií (20, 21). Například výskyt disociačních poruch u nemocných s epilepsií se uvádí až ve 20%, jde o jednu z nejčastějších příčin tzv. „pseudofarmakorezistentní“ či „pseudorefrakterní“ epilepsie (18, 19). Méně častými psychogenními příčinami jsou simulované záchvaty a jiné poruchy chování (Münchhausenův syndrom). U těchto stavů je v případě nejasností indikováno video-EEG vyšetření s využitím aktivačních metod, včetně sugesce (12). Vždy pomyslíme na možnost časté koincidence epilepsie a neepileptických, psychogenně podmíněných stavů. Indikovány jsou zde psychiatrické, psychologické vyšetření a další cílená léčba, nikoli paušálně, z nejistoty či pro jistotu nasazená antiepileptická léčba.

Základy racionální antiepileptické léčby

Cílem protizáchvatové léčby je dosažení optimální kvality života nemocných, jejich optimálního funkčního stavu (13, 22, 23). Jde o potlačení epileptických záchvatů, zmírnění jejich závažnosti a dopadu na interiktální období a to za cenu pokud možno žádných, minimálních či přijatelných vedlejších účinků léčby. Cílem léčby tedy není potlačení všech i nazávažných záchvatových projevů (např. aury, nezávažné SPS), za každou cenu, kdy by nemocný v dlouhém interiktálním období trpěl závažnými somatickými či psychickými nežádoucími účinky léčby. Jde tedy vždy o bilanci mezi mírou potlačení záchvatů a kvalitou interiktálního stavu, ve které by nemocný měl pokud možno normálně žít (13).

Volba adekvátní farmakoterapie tedy zahrnuje několik základních faktorů:

- typ a závažnost epileptických záchvatů, epilepsie, syndromu (1, 2, 4, 5, 6, 7, 12). Agresivněji v léčbě postupujeme u záchvatů a syndromů klinicky a prognosticky závažných, tam kde záchvaty závažně narušují kvalitu života nemocného, kde například působí opakovaná poranění (GTCS, záchvaty tonické aj.) kde vedou k poruše vědomí a jednání (CPS)
- celkový somatický stav, komorbidita, případná polyterapie
- psychický stav nemocného (13, 24). Některé léky mohou působit útlum, významné kognitivní narušení či působit depresogenně. V tomto ohledu léky mohou uvést poruchy způsobit „de novo“, pokud

jsou již přítomny, mohou je prohlubovat. Náchylní jsou k tomu nemocní s mozkovými organickými lézemi, psychiatrickou komorbiditou, s polyterapií a dále některé věkové skupiny – děti a starší nemocní (4, 5, 25, 26).

- subjektivní postoj nemocného k léčbě, který by k ní měl být pozitivně motivován. Léčba je obvykle dlouhodobá, dobrá compliance je předpokladem úspěchu léčby. Zde se nám osvědčuje u dospělých nemocných „interaktivní dialog“ mezi nemocným a lékařem, s aktivním zainteresováním nemocného do léčby „jeho“, nikoli „našeho“ onemocnění (12, 13).

Pokud možno volíme tedy individuálně nejvhodnější antiepileptikum pro konkrétní typ onemocnění a pacienta.

Režimová opatření jsou nezbytnou součástí léčby epilepsie. Patří sem pokud možno pravidelná a přiměřená životospráva, zejména pravidelný, fyziologický spánkový režim, abstinence. Nemocný by se měl vyhnout individuálně známým provokačním faktorům, například zrakovým v případě fotosenzitivity. U aktivní epilepsie platí zákaz řízení motorových vozidel a obecně takové činnosti či práce, kde by nemocný mohl při záchvatu ublížit sobě či okolí.

Taktika léčby

Léčbu zahajujeme tehdy, je-li diagnóza epilepsie jistá, případně velmi vysoce pravděpodobná. Rozhodnutí o léčbě je vždy individuální, vážíme riziko opakování záchvatu a rizika z toho plynoucí oproti rizikům chronické farmakoterapie (5, 13).

V naší klinické praxi u dospělých nemocných užíváme **interaktivní dialog mezi lékařem a nemocným**, mezi názorem, doporučením, nabídkou lékaře (vysvětlení výše uvedených rizik, nabídnutí reálných možností a účinnosti léčby) a vnitřním rozhodnutím nemocného o léčbě „jeho“ nemoci. Je to první vstřícné vykoupení k dobré compliance, tedy k dobré vzájemné spolupráci mezi nemocným a lékařem v průběhu další léčby (13).

Zahajovat léčbu paušálně již po prvním záchvatu, či naopak až po opakovaném neprovokovaném záchvatu dnes nepovažujeme zvláště u dospělých nemocných za zcela optimální (13). Dospělí nemocní se obvykle druhého, zvláště závažného záchvatu (např. GTCS) velmi obávají. Jde o výrazný zásah do jejich životní integrity. Rovněž u starších nemocných je riziko opakování neprovokovaného záchvatu velmi vysoké, navíc vzrůstá riziko z poranění. U dětských pacientů, zvláště s některými benigními idiopatickými věkově vázanými syndromy můžeme být zdrženlivější,

rizika z farmakoterapie zde mohou převyšovat nad rizikem opakování záchvatu (4, 5, 6). Vše je třeba vážit komplexně a individuálně.

Obecně lze říci, že **riziko opakování neprovokovaných záchvatů je vyšší** u nemocných s fokální symptomatickou či kryptogenní epilepsií, tedy tam, kde je průkazná organická mozková léze, nebo pro ní svědčí anamnéza, neuropsychický deficit, EEG nálezy, aj. Dále tam, kde je přítomen prognosticky nepříznivý typ epileptických záchvatů či epilepsie, epileptického syndromu (5, 12, 13, 27, 28, 29). Jde například o záchvaty tonické, atonické, CPS, infantilní spazmy, frontální epilepsii, aj. Rovněž abnormní EEG nálezy epileptiformní, ale i pomalé abnormity může přispět k bližší klasifikaci epilepsie a svědčit pro zvýšené riziko recidivy záchvatů (12).

Farmakoterapii zahajujeme vždy monoterapií, cílem je dosažení nejnižších účinných dávek léku (1, 2, 6, 13). Při ní je nízký výskyt nežádoucích účinků léčby, odpadájí lékové interakce a rovněž compliance bývá dobrá. Chybou je však nevyužití maximálních tolerovaných dávek léku (MTD) a ukvapený přechod na lék jiný či na polyterapii. Tedy nevyužití plné potence léku, který může být pro nemocného prospěšný. Rychlost titrace léčby respektuje konkrétní typ léku a klinický stav pacienta. Rychlá titrace je možná například u PHT, BZD, GBP, LVT, pomalá titrace je nutná u LTG, TOP, CBZ. Obecně dnes preferujeme retardované formy léků (6).

Prvním základním vodítkem pro počáteční výběr léku je **typ epileptického záchvatu, dále typ epilepsie a epileptického syndromu**.

V našich poměrech je **v případě fokálních, parciálních záchvatů (SPS, CPS) a epilepsií** obvykle lékem volby CBZ. V U.S.A. je historicky i nadále preferován phenytoin,

který je u nás považován až za lék další volby. **U generalizovaných záchvatů a epilepsií** bývá lékem první volby valproát. Jako léky první volby se však stále více prosazují antiepileptika nové generace, například LTG, GBP, TOP, LVT. Důvodem jsou dobrá účinnost, větší bezpečnost a lepší tolerance léčby s nízkým výskytem nežádoucích účinků v rovině somatické i psychické, méně lékových interakcí. Nevýhodou je však vyšší cena.

Některá antiepileptika jsou **širokospektrá**, jsou účinná při léčbě více typů záchvatů, tedy u záchvatů fokálních i generalizovaných, u epilepsií symptomatických i idiopatických. Patří k nim především VPA, LTG, TOP. Širokospektrá antiepileptika jsou výhodná zejména u nemocných s více typy záchvatů, při zahajování léčby u záchvatů s ne zcela jednoznačně klasifikovatelných, jako fokální či generalizované a u epilepsií, kde není jasné, zda jsou symptomatické či idiopatické. Jiná antiepileptika se uplatňují při léčbě jen některých typů záchvatů, například fokálních, myoklonických, u absencí, aj.

Podrobné návrhy výběru na volbu léčby podle typu epileptického záchvatu či syndromu uvádí dostupná literatura (1, 2, 4, 5, 6, 7, 13, 14, 30, 31, 32, 33, 34, 35). V následujících tabulkách uvádíme přehled a návrh racionální farmakoterapie, léků 1. a 2. volby podle typu epileptického záchvatu a u věkově vázaných epileptických syndromů. Přehled vypracovala skupina Epistop, jejímž jádrem je výbor ČLPE (36).

Není-li první lék účinný, přistupujeme k **alternativní monoterapii**: po nasazení dalšího léku postupně snižujeme lék původní (6, 13). Pomocí monoterapie a alternativní monoterapie je dnes možno kompenzovat až 70% nemocných (6, 13, 35). I zde platí nutnost využití MTD.

Tabulka 2. Racionální farmakoterapie epileptických záchvatů, Epistop 2002 (36)

Typ záchvatu	Léky 1. volby	Léky 2. volby – 4
Fokální, parciální, a / nebo skundárně generalizované	CBZ VPA	GBP LTG - 3 TOP - 3 LVT PHT
Primárně generalizované tonicko-klonické	VPA LTG – 2	TOP
Absence	ETS - 1 VPA	LTG
Myoklonické	LTG VPA	BZD ETS PRIM – 5

Poznámky: Léky jsou řazeny abecedně a lze zvolit jako první kterýkoli z nich.

1. jen u syndromu dětských absencí
2. LTG je preferován u dívek a žen ve fertilním věku (pozn. autora)
3. existují studie, že mají v monoterapii srovnatelnou účinnost s léky 1. volby
4. léky 2. volby mohou být zvoleny jako lék 1. volby s ohledem na aktuální zdravotní stav, kondici nemocného a epileptický syndrom
5. jen u některých syndromů, např. juvenilní myoklonická epilepsie

Tabulka 3. Racionální farmakoterapie u věkově vázaných epileptických syndromů, Epistop 2002 (36)

Syndrom	Léky 1. volby	Léky 2. volby	Poznámka
Westův syndrom (WS)	ACTH – 1 nebo steroidy VGB	BZD VPA	Na specializovaném pracovišti
Lennoxův-Gastautův syndrom (LGS)	LTG VPA	BZD FEL TOP	Na specializovaném pracovišti
Myoklonicko-astatická epilepsie-Dose (MAE)	LTG VPA	BZD ETS	
Dětské absence (CAE)	ETS VPA	LTG	
Juvenilní absence (JAE)	VPA	ETS LTG	
Epilepsie s velkými záchvaty po probuzení (GMA)	VPA	LTG PRIM	
Juvenilní myoklonická epilepsie (JME)	LTG VPA	PRIM	
Benigní parciální epilepsie dětského věku (např. BERS)	SUL	GBP CBZ VPA	
Landauův-Kleffnerův syndrom (LKS)	ACTH – 1 nebo steroidy VGB	SUL VPA	Na specializovaném pracovišti

Poznámky: Léky jsou řazeny abecedně a lze zvolit jako první kterýkoli z nich. LTG je preferován u dívek a žen ve fertilním věku (pozn. autora)

1 – adrenokortikotropní hormon (kortikotropin)

Není-li alternativní monoterapie úspěšná přistupujeme k **racionální polyterapii**. Cílem je účinnější a širší pokrytí jednotlivých patofyziologických komponent onemocnění (komponenta fokální, generalizace), léky s různými mechanismy účinku, s pokud možno minimálními farmakokinetickými interakcemi a s malým výskytem nežádoucích účinků. V tomto ohledu existují různé kombinace léků, více či méně vhodné. Pomocí dvojkombinace léků je možno kompenzovat přibližně dalších 10% nemocných, pomocí trojkombinace léků již jen 5% nemocných. Výčet vhodných a nevhodných lékových kombinací je nad rámec tohoto sdělení a odkazujeme na dostupnou literaturu (4, 5, 6, 7, 13).

Nejčastější chyby při farmakoterapii antiepileptiky

- Nasazení antiepileptické léčby, zejména dlouhodobé tam, kde není indikována. U záchvatů neepileptických (somaticky či psychogenně podmíněných), u záchvatů situačně vyprovokovaných (akutní symptomatické záchvaty, záchvaty na podkladě známých provokačních faktorů, které jsou prioritním cílem léčby), dlouhodobá „preventivní“ antiepileptická léčba, „pia fraus“ (po akutních mozkových lézích a operacích), nadměrná léčba u některých benigních záchvatů a syndromů, zejména v dětském věku.

- Chybná volba antiepileptika, která nerespektuje typ epileptických záchvatů či epileptického syndromu. Antiepileptika nemusí být účinná, navíc některá z nich mohou mít u určitých typů záchvatů a syndromů paradoxní „prokonvulzivní“ účinky.
- Nedodržení doporučených titračních schémat, nerespektování individuálního somatického, psychického stavu nemocného a polyterapie jinými léky.
- Na druhé straně nevyužití (MTD) nasazeného léku. Důsledkem je nevyužití terapeutických možností potenciálně vhodného léku u konkrétního nemocného.
- Farmakodynamicky a farmakokineticky nevhodné lékové kombinace a interakce.
- Nediagnostikovaná non-compliance, nezájem nemocného o léčbu „svého“ onemocnění, nadměrná očekávání a zklamání z léčby, nevhodné, komplikované uspořádání léčby (vynechání léčby, starší nemocní-repetitivní medikace, nemocní s neuropsychickým deficitem).
- Aj.

V průběhu léčby provádíme laboratorní biochemická (iontogram, jaterní a renální funkce, celková bílkovina ve vztahu k volným frakcím léků) a **hematologická vyšetření** s ohledem na konkrétní užívané léky a orgánové funkce. Vyšetření **plazmatických hladin antiepileptik** nás informuje o indi-

viduálně účinné hladině antiepileptik (steady state), zásadní význam má však tam, kde je léčba problematická, není dostatečně účinná, případně kde se objevují projevy lékové toxicity. Například je možno ověřit compliance nemocného, prokázat pokles hladin u původně účinné léčby na podkladě autoindukce vlastního metabolismu (CBZ), vlivem lékových farmakokinetických interakcí, aj. Výtěžnější bývá vyšetření volných frakcí antiepileptik, to je však dostupné jen v některých laboratořích. Opakovaná vyšetření lékových hladin u plně kompenzovaných a neproblematických nemocných nejsou příliš přínosná.

Léčba epilepsie za zvláštních okolností

je samostatným tématem a je nad rámec tohoto sdělení. Patří sem léčba epileptických států konvulzivních a nekonvulzivních (13, 15), dále léčba epilepsie u dětí (4, 5, 6, 7) a ve stáří (13, 25, 37, 38). Ve stáří je výskyt epilepsie dvojnásobně vyšší než ve středním věku, není to příliš známo a třeba na to pomýšlet u osamoceně žijících osob (25, 26, 38). Jde o epilepsie symptomatické či kryptogenní, některé příznaky, zvláště noční, mohou být diagnosticky problematické. Dále například méně známý nekonvulzivní epileptický status (NCSE) se může projevit jen nápadně fluktuujícími příznaky kognitivního narušení a poruchami chování, které jsou mylně považovány a neúspěšně léčeny jako příznaky demence. Riziko opakování záchvatů a poranění je ve stáří vysoké, compliance bývá problematická, vyskytuje se tzv. „repetitivní“ medikace s projevy lékové toxicity, dávkovací schéma má být jednoduché, odezva na jednoduchou léčbu i v nižších dávkách bývá naopak velmi dobrá (37). Dalším okruhem je epilepsie u mladých dívek a žen s ohledem na budoucí graviditu a v graviditě (22, 39, 40). Léčba má být opět šetrná s ohledem na potenciální teratogenicitu, u starších antiepileptik (VPA, CBZ, PHT, aj.) k léčbě přidáváme kyselinu listovou zejména v prvním trimestru, případnou úpravu léčby provádíme s časovým předstihem před početím, v průběhu gravidity již léčbu nesnižujeme, případně jí přizpůsobíme narůstající hmotnosti, provádíme též další screeningová vyšetření ultrazvukem a vyšetření alfa-fetoproteinu. U epilepsie s katamenální vazbou lze využít i léčbu hormonální (39, 40, 41), případně krátkodobou příležitostnou léčbu ve známém období manifestace záchvatů (acetazolamid, BZD). Při léčbě psychiatrické komorbidit u nemocných s epilepsií využíváme nejčastěji nová antidepresiva typu SSRI a některá atypická antipsychotika s nízkými prokonvulzivními účinky a nízkým farmakokinetickým interakčním potenciálem (24).

Přibližně 15% nemocných je při současných možnostech léčby farmakorezistentních (6, 13, 27, 28, 29, 35, 42). **Tito nemocní**

by měli být včas odesláni ke komplexnímu vyšetření do specializovaného centra, včetně video-EEG monitoringu a dalších vyšetření. Zodpovězena by měla být v první řadě otázka, zda jde skutečně o farmakorezistentní, refrakterní epilepsii, a zda se nejedná o problém pseudofarmakorezistence, na podkladě chybné diagnózy (neepileptické somatické či psychogenní záchvaty) či neadekvátní léčby (noncompliance, nevhodná volba léků, jejich dávek a jejich farmakodynamických a farmakokinetických kombinací). Některá antiepileptika mohou totiž u některých epilepsií záchvaty zhoršovat. Příkladem může být řada, například CBZ u frontální epilepsie a u některých idiopatických epilepsií, dětské absence mohou zhoršovat CBZ, PHT, GBP, myoklonické záchvaty CBZ, PHT, VGB, GBP, TGB.

V případě farmakorezistence vážíme další, nefarmakologické možnosti léčby. Dnes zejména **výkony epileptochirurgické a léčbu pomocí implantace vagového stimulatoru**. V některých případech, zejména u fokálních symptomatických a kryptogenních epilepsií by zvážení indikace epileptochirurgické léčby nemělo být zbytečně odkládáno, neboť její výsledky jsou velmi dobré a vysoká míra farmakorezistence je rovněž známa. Příkladem může být temporální epilepsie na podkladě meziální temporální sklerózy, u které je přibližně 70 % nemocných po resekční operaci plně kompenzováno.

Ukončení léčby. Epilepsie je velmi různorodé onemocnění s nejednotnou prognózou (4, 5, 6). Při vysazování léčby vždy vážíme individuální medicínská a psychosociální rizika spojená s pokračováním léčby, s jejím vysazením a s případnou recidivou záchvatů (13). Léčbu obvykle ponecháváme 2–3 roky, je-li nemocný plně kompenzován. Poté velmi individuálně zvážujeme její pomalé vysazování, obvykle během několika měsíců. U dospělých nemocných při této rozvaze užíváme opět interaktivní dialog, obdobně jako při zahajování léčby (13). Rizika recidivy záchvatů po vysazení léčby jsou obdobná těm, které uvádíme u zahajování léčby (12, 13). Jde zejména o prognosticky nepříznivý typ epileptického syndromu, o kterém je vysoké riziko recidivy známo, patří sem obecně fokální, ložiskové symptomatické a kryptogenní epilepsie na podkladě prokázané organické mozkové léze, případně s příznaky, které pro to svědčí (neuropsychický deficit, EEG, aj.). Rizikem

může být i epileptiformní abnormalita na EEG, zejména generalizovaná, či akcentovaná při snižování léčby. Rovněž některé idiopatické generalizované epilepsie, dobře kompenzovatelné jsou spojeny s vysokým rizikem recidivy při nasazení léčby, například juvenilní myoklonická epilepsie. Vysazení léčby bývá úspěšné u idiopatických epilepsií s věkově vázanou manifestací, například benigní epilepsie dětského věku s centroporálními či okcipitálními hroty, dětské absence, aj.

Prognosticky příznivé jsou obecně dobrá a rychlá odezva na iniciační léčbu, monoterapii, nepřítomnost organické mozkové léze, nepřítomnost neuropsychického deficitu, normální EEG nález.

Riziko recidivy záchvatů je nejvyšší během vysazování léčby a v následujícím roce po jejím ukončení, po dvou letech již považujeme pacienta za vyléčeného. V případě recidivy záchvatů se obvykle vracíme k původní účinné léčbě.

Literatura

- Guberman A, Bruni J. Essentials of clinical epilepsy. Second edition, Butterworth Heinemann, Woburn, MA, USA 1999: 1–207.
- Leppik IE. Contemporary diagnosis and management of the patient with epilepsy, fifth edition, Handbooks in Health Care, Newton, Pennsylvania, USA 2001: 1–224.
- Servit Z. Epilepsie. Avicenum, Praha, ČR 1983: 1–276.
- Komárek V. Epilepsie a epileptické syndromy. Galén, ČR, Praha, 1–177.
- Dolanský J. Současná epileptologie. Triton, ČR, Praha, 2000: 1–165.
- Hadač J. Epilepsie-základy diagnostických a léčebných postupů. In: Pfizer, Praha. Klinické zkušenosti s přípravkem neuronatin (gabapentin) v léčbě epilepsie. Maxdorf 2003: 7–23.
- Donáth V, Kuchar M, Sýkora P. Epilepsie. Slovenské pedagogické nakladatelstvo, SR, Bratislava 2000: 1–340.
- Guerrini R, Permezziani L, Thomas P. The clinical spectrum of epilepsy. In: Asbury AK (ed) Diseases of the Nervous System, third edition. Cambridge University Press, London, UK, 2002: 1248–1270.
- Commission on Classification and Terminology of ILAE. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of seizures. Epilepsia 1981; 22:489–501.
- Commission on Classification and Terminology of ILAE. Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia 1989; 30: 389–399.
- Hovorka J, Nežádal T, Herman E. Epileptické a neepileptické psychogenní záchvaty v neuropsychiatrickém centru, Nemocnice Na Františku: diagnostické zkušenosti. Psychiatrie, Suppl 2, 2003; 7: 37–38.
- Hovorka J, Nežádal T, Herman E, Praško J. Klinická elektroencefalografie. Maxdorf, Praha, 2003: 1–289.
- Hovorka J. Základní principy protizáchvatové léčby. Čes Slov Neurol Neurochir (tématické suppl prosinec 1998): 1–16.
- Sykora P, Payerova J, Brozmanova M, et al. Epileptic seizures, epilepsy and epileptic syndromes in childhood and adolescence. Čes Slov Neurol Neurochir 2000: 102–109.
- Kalina M. Status epilepticus. Neurologie pro praxi 2002; 2: 87–93.
- Nežádal T, Hovorka J, Němcová I, Herman E. EEG findings in our patients with psychogenic seizures. Epilepsia 2002; 43 (Suppl 8): 101.
- Gummi RJ. Psychogenic seizures. In: Wyllie E (ed). The treatment of epilepsy, Williams and Wilkins, 1997: 677–680.
- Trimble M, Schmitz. The neuropsychiatry of epilepsy. Cambridge University Press, UK, Cambridge 2002: 1–350.
- Ettinger AB, Kanner AM. Psychiatric issues in epilepsy. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, USA 2001: 1–400.
- Meador KJ, Gilliam KG, Kanner AM, Pellock JM. Cognitive and behavioral effects of antiepileptic drugs. Epilepsy & Behavior 2; 2001: SS 1–17.
- Hovorka J, Herman E. Poruchy emotivity u nemocných s epilepsií. Trendy v medicíně; 2002; 4 (1): 19–23.
- Hovorka J. Život s novými antiepileptiky. Čes a Slov Psychiatrie 1999; 95: 16–21.
- Hovorka J, Herman E. Léčba nemocných s epilepsií z pohledu kvality života. Remedia 2001: 432–436.
- Hovorka J, Herman E. Neuropsychiatrické aspekty u epilepsie. Čes a Slov Neurol Neurochir, Suppl (tématická příloha leden 2001) 2001; 63: 1–16.
- Brázdil M. Stáří a epilepsie. Neurologie pro praxi 2003; 4: 8–10.
- Hovorka J, Fremundová P, Janicadlová M, Ševčíková J. Epilepsie u starších nemocných. Čes Slov Neurol Neurochir 1999: 259–263.
- Janz D. How does one assess the severity of epilepsy? In: Trimble M. (ed). Chronic epilepsy, its prognosis and management. Wiley, Chichester 1989: 21–36.
- Johannessen SI, Gram L, Sillanpää M, Tomson T. Intractable epilepsy. Wrightson Biomedical Publishing Ltd, Petersfield, Hampshire, UK 1995: 1–267.
- Alving J, Gram L. Non-responsive partial epilepsy: What should be done? In: Schmidt D, Schachter SC (eds). Epilepsy, problem solving in clinical practice. Martin Dunitz Ltd, London 2000: 267–277.
- Hadač J. Zahajované léčby ložiskové epilepsie-karbamazepin nebo valproát? Remedia 2001; 11: 209–214.
- Zárubová J. Epilepsie – současné možnosti farmakoterapie antiepileptika. Remedia 1999: 216–227.
- Panayiotopoulos CP. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. Bladen Medical Publishing, Oxfordshire, UK 2002: 1–278.
- Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari CA, Wolf P. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence, third edition. John Libbey & Co Ltd, Eastleigh, UK 2002: 1–544.
- Lewy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perruca E. Antiepileptic drugs, fifth edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, USA 2002: 1–968.
- Wyllie E. The treatment of epilepsy, principles and practice, second edition. Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland, 1997: 1–1188.

Další literatura u autora.