

Epilepsie u dospělých: klasifikace a léčba

MUDr. Tomáš Procházka

Centrum pro epilepsie, neurologické oddělení, Nemocnice Na Homolce, Praha

V přehledovém článku autor popisuje zásady léčby epilepsií. Klasifikace epileptického záchvatu a syndromu je klíčový faktor pro správnou farmakologickou léčbu. V současnosti se u 70 % pacientů daří uspokojivě záchvaty potlačovat léky. Moderní antiepileptika (AED) jsou stejně účinná jako ta starší, ale mají řadu výhod, takže je lze u řady pacientů použít jako léky první volby. Pacientům s farmakorezistentní epilepsií může pomoci chirurgická léčba.

Klíčová slova: epilepsie, záchvat, definice, klasifikace, léčba, antiepileptika.

Epilepsy in adults: classification and treatment

In this review the author summarizes basic principles of epilepsy management. Classification of epileptic seizure and syndrome is essential for effective pharmacological treatment. Current antiepileptic drugs (AED) lead to satisfactory control of seizures in 70 % patients. Modern AED are as efficacious as the older medications, but have several advantages and can be used as drugs of first choice in selected patients. In patients with refractory epilepsy surgical treatment can be helpful.

Key words: epilepsy, seizure, definition, classification, treatment, antiepileptic drugs.

Psychiat. pro Praxi 2010; 11(4): 149–151

Úvod

Epilepsie se může projevit v jakémkoliv věku, má různé příčiny a projevy. Až u 3 % populace se někdy za život vyskytne epilepsie (a 5 % prodělá alespoň jeden epileptický záchvat). Toto číslo řadí epilepsii mezi nejčastější neurologická onemocnění. Spojení epilepsie s psychickými poruchami (úzkost, deprese, kognitivní deficit, suicidální chování, psychotické příznaky, kombinace záchvatů epileptických s disociativními) je velmi úzké.

Definice

Epilepsie (dále bude v textu v jednotném čísle, i když někteří autoři používají plurál) není jedna nemoc, jedná se o skupinu poruch a syndromů, kterým je společný výskyt epileptických záchvatů. Epileptické záchvaty jsou definovány jako přechodně se objevující příznaky, které jsou důsledkem nadměrné či abnormně synchronní aktivity neuronů v mozku. Epilepsie je charakterizována trvalou predispozicí k epileptickým záchvatům se všemi (neurobiologickými, kognitivními, psychologickými a sociálními) důsledky. Pro stanovení diagnózy epilepsie je nezbytný výskyt alespoň jednoho záchvatu. To je téměř doslovný překlad současné oficiální definice. Ne každý ji ale přijímá, stále je ještě zažitý přístup, kdy se za epilepsii považují záchvaty opakované (tedy alespoň dva) a nevyprovokované. Je jasné, že epilepsie musí začít prvním záchvatem. Ale nemalé procento jedinců prodělá za svůj život jen jeden záchvat. Není vždy možné předpovědět, zda po prvním záchvatu dojde k recidivě. V nové definici již není požadavek, že záchvaty musí být „nevyprovokované“. I skutečná epilepsie může mít

záchvaty vyprovokované – v případě reflexních epilepsií jsou záchvaty indukovány dotykem, světlem, čtením či zvukem. Jsou ale vzácné, na rozdíl od záchvatů vyvolaných například alkoholem, spánkovou deprivací či metabolickými odchylkami. Pokud není kritérium pro epilepsii splněné, v dokumentaci obvykle stav popisujeme obraty: „stav po prvním epileptickém záchvatu, po vyprovokovaném (akutním symptomatickém) záchvatu či záchvatech“.

Klasifikace epileptických záchvatů

Klasické schéma, které zavedla Mezinárodní liga pro epilepsii (ILAE, 1981, revize 2009), rozděluje záchvaty na parciální (fokální) a generalizované. V případě parciálních záchvatů začíná excesivní neuronální výboj v ohraničené oblasti mozku, odkud se dále šíří. Parciální záchvaty se dále dělí na simplexní (SPS, vědomí zůstává neporušené) a komplexní (CPS, vědomí, resp. schopnost odpovídat na zevní stimuly, je porušené). SPS i CPS se mohou vyvinout do záchvatu generalizovaného tonicko-klonického (GTCS). Generalizované záchvaty se dále dělí na absence, záchvaty myoklonické, tonické, klonické, tonicko-klonické a atonické. Uvedené dělení záchvatů je nejrozšířenější, ale má i své kritiky. Jeho nevýhodou je, že zohledňuje nejen příznaky (semiologii) záchvatů, ale i elektrofyziologii (EEG obraz). Bez výsledků pomocných metod někdy není možné rozhodnout, zda je záchvat parciální či generalizovaný. Pokud je například hlavním projevem porucha vědomí (bez dalších výraznějších doprovodných příznaků), může se jednat o absenci (na EEG jsou generalizované výboje komplexů hrot-vlna 3 Hz)

i o CPS. Pro takové záchvaty u ložiskových epilepsií se někdy používá termín pseudoabsence nebo temporální (event. frontální) absence dle místa vzniku. Existuje i dělení čistě semiologické, které se vyhýbá termínům parciální a generalizovaný (ty jsou vyhrazeny až pro klasifikaci epileptických syndromů) a rozděluje záchvaty dle iktálních projevů, které mohou postihnout oblast senzickou, motorickou, vědomí a autonomní. Používá termíny aura (subjektivní symptom), dialeptický záchvat (odpovídá absenci i pseudoabsenci, tedy poruše vědomí bez ohledu na typ epilepsie), automotorický záchvat (drobné manuální a orolimentární automatizmy, vědomí je až na výjimky porušeno) a hypermotorické záchvaty (prudké pohyby o velkém rozsahu v proximálních segmentech, nepřírozená vokalizace). Podrobný rozbor záchvatové semiologie je nejdůležitější krok pro správnou léčbu epilepsie. V popisu záchvatů by neměly chybět příznaky, které umožňují lateralizovat epileptogenní zónu, tyto informace mohou později sehrát důležitou roli v plánování chirurgické léčby. I semiologická klasifikace je složitá, proto lékaři zejména z jiných oborů pro všeobecnou srozumitelnost stále ještě někdy používají historickou terminologii: záchvaty grand mal (GTCS), petit mal (absence), psychomotorické (CPS, resp. automotorické), jacksonské s maršem (SPS s motorickou či senzickou symptomatologií a typickým šířením).

Klasifikace epilepsií a epileptických syndromů

Klasifikační systém, který se stále vyvíjí, je složitý a dělí epilepsie podle řady hledisek. Z prak-

tického hlediska je důležité rozdělení epilepsií dle typu záchvatu a dle etiologie (schéma 1).

Symptomatické epilepsie (většinou jsou fokální) mohou mít řadu příčin. U některých epilepsií předpokládáme, že jsou symptomatické, ale příčinu nenacházíme. Takové epilepsie jsou označeny za kryptogenní, i když vhodnější je termín „pravděpodobně symptomatické“.

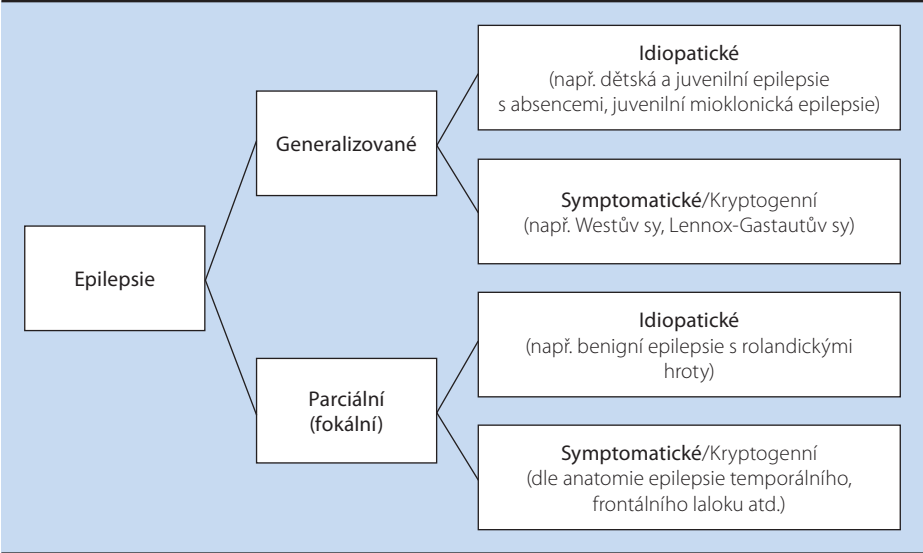
Existuje celá řada epileptických syndromů. Často se dělí podle věku, kdy se objevují. Syndromologické zařazení je nesnadné a u některých pacientů ani není možné, přesto je z hlediska terapeutického i prognostického žádoucí. Důležité je rozpoznat benigní, věkově vázaný syndrom (například benigní epilepsii s rolandickými hroty, BERS) a naopak syndrom katastrofic- ký (např. Westův či Lennox-Gastautův).

Léčba

K dispozici máme následujících 20 anti-epileptik (AED): karbamazepin (CBZ), klobazam (CLB), klonazepam (CLZ), etosuximid (ETS), ga- bapentin (GBP), lacosamid (LCM), lamotrigin (LTG), levetiracetam (LEV), fenobarbital (PB), fenytoin (PHT), oxkاربازепин (OXC), pregabalin (PGB), primidon (PRM), rufinamid (RUF), sultiam (SLT), tiagabin (TGB), topiramat (TPM), valproát (VPA), vigabatrin (VGB) a zonisamid (ZNS). Pro akutní léčbu je určený diazepam a midazolam. Možností je tedy mnoho – a to je dobře, protože ideální ani univerzální antiepileptikum neexistu- je. Léčba by měla být individuální, šitá na míru. V tabulce 1 jsou uvedeny faktory, které ovlivňují výběr antiepileptika.

Z tabulky vyplývá, že pro správný výběr AED je potřeba znát typ epilepsie, či dokonce epilep- tický syndrom. Účinnost antiepileptik pro daný typ záchvatů je srovnatelná, snad s výjimkou méně účinného GBP. AED by mělo být alespoň stejně účinné jako CBZ pro parciální záchvaty a VPA pro záchvaty generalizované, ale mělo by mít výhodnější farmakokinetiku, méně interakcí a lepší snášenlivost. Tuto podmínku splňují tzv. nová AED (např. LTG, LEV, TPM), která sice nejsou účinnější, ale vesměs jsou bezpečnější, takže u ně- kterých pacientů by se jim měla dávat přednost již na začátku léčby. Pro generalizované záchvaty je VPA účinnější než LTG, ale k jeho nevýhodám patří teratogenicita (v tomto smyslu ze všech AED nejnebezpečnější) a riziko nárůstu tělesné hmot- nosti. I nová AED mají nevýhody, LTG je potřeba nasazovat velmi pomalu, i tak přináší riziko kožní reakce, TPM má často vliv na kognitivní a fatické funkce a LEV vede ke změnám psychiky. Pozitivní psychotropní účinky AED jsou dobře známé, je ale potřeba zmínit i psychotropní účinky nega-

Schéma 1. Klasifikace epilepsií



Tabulka 1. Faktory ovlivňující výběr antiepileptika

Antiepileptikum	Pacient	Lékař
Účinnost pro daný typ epilepsie/syndrom	Věk	Znalosti, schopnosti, zkušenosti
Nežádoucí účinky (na dávce závislé) a idiosynkratické reakce, chronická toxicita	Pohlaví	Osobní preference, „oblíbenost“ léku
Teratogenicita	Jiná medikace	
Farmakokinetika, interakce	Komorbidity	
Léková forma, rychlost titrace		
Dostupnost, cena		

Tabulka 2. Výběr AED ve specifických klinických situacích

Faktor ovlivňující výběr AED	Vhodná AED	Nevhodná AED
Žena – těhotenství	CBZ, LTG	VPA, polyterapie, PHT, PB, PRM
Žena – antikoncepce	LEV, TPM (≤ 200 mg), VPA, GBP	Induktory*, LTG
Stáří, polymorbidita, komedikace	GBP, LTG, LEV	PHT, PRM, PB, induktory, VPA
Obezita	TPM, ZNS, LTG, LEV, OXC	VPA, GBP, PGB, CBZ, VGB, ZNS
Kognitivní deficit	LTG, LEV, GBP	PHT, PB, TPM
Psychická komorbidity	LTG, VPA, CBZ, GBP či PGB	LEV, TPM, PB, PRM, VGB, ZNS

*AED – enzymové induktory: PHT, PB, PRM, CBZ, OXC, TPM (> 200 mg/den)

tivní. AED mohou působit depresogenně (PHT, PB, PRM, VGB), stimulačně (potencovat iritabilitu, agresivitu – např. LEV), indukovat manii či psychózu (TPM, ZNS, LEV). V tabulce 2 je přehled některých klinických situací, které je potřeba při výběru AED zohlednit. Výčet samozřejmě není úplný – chybí např. osteoporóza (nedávat PHT, PB, PRM, CBZ, VPA), jaterní a renální dysfunkce.

Zahájení léčby

Rozhodnutí o nasazení AED je individuální, musí být výsledkem diskuze s pacientem. Léčbu obvykle zahajujeme po druhém nevyprovokovaném záchvatu. Diagnózou si musíme být jisti. Na záchvaty vyprovokované se léky nereaguje, na místě je dodržování režimových opatření (dostatek pravidelného spánku, žádný alkohol).

Po prvním záchvatu se léčba spíše nenasazuje. Riziko recidivy je sice vysoké, ale zdaleka ne 100 %, a riziko nežádoucích účinků tak může převýšit prospěch léčby. Nicméně pokud je riziko recidivy záchvatu vysoké (léze mozku, neurologický deficit, pozáchvatová Toddova paréza, výrazná a jasně epileptiformní abnormalita v EEG), nasazuje se AED již po prvním záchvatu. Je ale potřeba zdůraznit, že AED „pouze“ potlačují záchvaty, neovlivňují rozvoj epilepsie a další prognózu. Pro preventivní podání AED po moz- kovém infarktu není důvod.

Výběr antiepileptika – doporučené postupy

U řady nemocí jsou dnes doporučené po- stupy (guidelines) hlavním vodítkem pro léčbu.

Ale u epilepsie má aplikace zásad medicíny založené na důkazech své limity. Kvalitních randomizovaných kontrolovaných studií (RCT) je málo. Naopak doporučených postupů pro léčbu je řada. Jejich souhrn (doporučené léky první volby) je v tabulce 3.

Doporučení ILAE bere v potaz jen účinnost AED a je vlastně analýzou RCT. Tak dochází k absurdní situaci, že pro idiopatické generalizované epilepsie (které jsou z hlediska léčby nejvděčnější) chybí doporučení. Doporučení Americké neurologické společnosti (AAN) se zase týká pouze nových antiepileptik. České doporučení Epistop, skotské SIGN a anglické NICE jsou konsenzu zohledňující i jiné faktory než jen účinnost. Autor těchto řádků se ztotožňuje s doporučeními Epistopu s tím rozdílem, že LTG nedoporučuje u generalizovaných epilepsií s myokloniemi a že LEV je možné zařadit mezi AED 1. volby u parciálních i generalizovaných epilepsií.

Zhoršování záchvatů antiepileptiky

V některých případech mají antiepilepika na záchvaty paradoxní vliv. K fenoménu agravace jsou nejvíc náchylné idiopatické generalizované epilepsie se záchvaty absencí a myoklonií. Z léků mají největší potenciál tyto záchvaty zhoršovat či nově vyvolávat CBZ, GBP, TGB, PHT, VGB. Problém se týká i některých věkově vázaných syndromů (např. BERS). Pokud si nejsme jisti syndromem či typem záchvatu, je potřeba nasadit širokospektrá AED (VPA, LTG, LEV, TPM či ZNS).

Prognóza

Polovina pacientů je při léčbě 1 AED v dlouhodobé remisi, u části (benigní věkově vázané syndromy) epilepsie odezní spontánně, u části se podaří léky vysadit. U dalších 20% pacientů se podaří záchvaty dostat pod kontrolu díky dalším AED, někdy ale trvá roky, než se najde optimální léčba, která bývá většinou celoživotní. Selhání prvního AED výrazně snižuje pravděpodobnost, že další lék bude efektivní, a tato pravděpodobnost se u dalších zkoušených AED ještě více snižuje, nikdy však k nule. U 30% pacientů se záchvaty objevují i při léčbě AED – jsou farmakorezistentní.

Farmakorezistentní epilepsie

Dle nedávného návrhu ILAE by měla být epilepsie považována za farmakorezistentní, pokud nelze dosáhnout vymizení záchvatů pomocí dvou tolerovaných a správně vybraných AED. Jedná se o velmi stručnou definici, v které chybí striktnější kritéria. Jiné definice totiž uvádějí i minimální délku léčby (> 1–2 roky), délku bezzá-

Tabulka 3. AED 1. volby dle doporučených postupů. Nejsou zobrazena AED 2. volby a doporučení pro podtypy generalizovaných záchvatů a konkrétní epileptické syndromy

	EPISTOP	ILAE	AAN	NICE	SIGN
Parciální záchvaty	CBZ, LTG, VPA	CBZ, LTG, VPA (LTG a GBP u starších pacientů, OXC u dětí)	OXC, LTG, TPM, GBP	CBZ, LTG, OXC, VPA, TPM	CBZ, VPA, LTG, OXC
Generalizované záchvaty	LTG, VPA	Žádný lék nemá dostatečně silný důkaz	LTG (absence)	VPA, LTG	VPA, LTG, TPM, CBZ (jen u GTCS), ETS (u absencí)

chvatového období či frekvenci záchvatů. Někdy je též vyžadováno selhání tří AED. Pro nihilismus v léčbě AED není místo, má smysl zkoušet další a další kombinace. Avšak časné konstatování (či dokonce predikování) farmakorezistence je velmi důležité, takový pacient by měl být odeslán do terciárního epileptologického (epileptochirurgického) centra.

Nefarmakologická – chirurgická léčba

Režimová opatření hrají zásadní roli v léčbě zejména adolescentů s idiopatickou generalizovanou (juvenilní myoklonickou) epilepsií. Část pacientů s farmakorezistentní epilepsií může mít velký prospěch z chirurgické léčby. Nejčastěji se resekčním epileptochirurgickým zákrokem řeší mesialní temporální epilepsie (MTLE), po operaci jsou až 2/3 pacientů bez záchvatu. Kvalitní RCT potvrdila, že u MTLE je výsledek operace mnohem lepší než léčba AED, přesto jsou pacienti k posouzení chirurgické léčby stále odesíláni pozdě či vůbec. Z neresekčních zákroků je možné pacientům, u kterých resekční operace není možná nebo již selhala, nabídnout intermitentní stimulaci levého n. vagus (VNS). Tato metoda snižuje počet záchvatů v průměru o 50%, komplikací je minimum a psychotropní efekt je pozitivní.

Chyby v léčbě epilepsie

Nejčastěji se setkáváme s následujícími chybami: diagnóza je špatně stanovena, léčí se záchvaty neepileptické, na vyprovokované záchvaty bylo nasazeno AED (stačil by režim), AED je nasazeno z „preventivních“ důvodů, léčba se neřídí dle záchvatů, ale dle EEG nálezu (EEG neléčíme!), je vybrané nevhodné antiepileptikum (vzhledem k typu záchvatu či syndromu), dávka se řídí dle plazmatických hladin, titrace je příliš rychlá. Býváme svědky jak poddávkování, tak i léčby nadměrné. Cílem je sice dosažení stavu bez záchvatů, nemělo by se ho ale dosáhnout za každou cenu, nežádoucí účinky AED nesmí být závažnější než následky vlastní nemoci. Potřeba včasného odeslání farmakorezistentního epileptika na příslušné pracoviště již byla zmíněna.

Závěr

Projevy epilepsie jsou velmi různorodé, odlišení epileptických záchvatů od synkop a disociativních psychogenních stavů je velmi složité. Podstatné je rozpoznat, zda se jedná o epilepsii parciální či generalizovanou a symptomatickou či idiopatickou. Léčba by neměla být svázána zásadami EBM, měla by být vedena individuálně. Až u 70% pacientů se daří záchvaty zcela či uspokojivě potlačit. Pacienti s farmakorezistentní epilepsií by měli být vyšetřeni v centrech, která mohou nabídnout i chirurgickou léčbu.

Literatura

1. Vojtěch Z. EEG v epileptologii dospělých. 1. vyd. Praha: Grada, 2005: 680.
2. Fischer RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46(4): 470–472.
3. Noachtar S, Peters AS. Semiology of epileptic seizures: A critical review. *Epilepsy Behav.* 2009; 15(1): 2–9.
4. Elger CE, Schmidt D. Modern management of epilepsy: a practical approach. *Epilepsy Behav.* 2008; 12(4): 501–539.
5. Marušič P, Brázdil M, Hadač J, et al. Soubor minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií. Praha: Epistop, 2007. Dostupný z: <http://www.epistop.cz/index.php/ke-stazeni>.
6. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006; 47: 1094–1120.
7. French JA, Kanner MA, Bautista J, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new onset epilepsy. *Neurology* 2004; 62: 1252–1260.
8. Scottish Intercollegiate Guidelines Network No 70. Diagnosis and Management of Epilepsy in Adults. Dostupný z: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign70.pdf>.
9. NICE: The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Dostupný z: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10954/29533/29533.pdf>.
10. Hovorka J. Farmakologická léčba epilepsie. *Cesk Slov Neurol N.* 2010; 73/106(4): 351–373.

MUDr. Tomáš Procházka
Centrum pro epilepsie, neurologické oddělení
Nemocnice Na Homolce
Roentgenova 2, 150 30 Praha 5
tomas.prochazka@homolka.cz