

# NOVŠIE POZNATKY V LIEČBE EPILEPSIE

Mária Tormašiová, Eva Feketeová

Neurologická klinika LF UPJŠ a FNŠP L. Pasteura, Košice

Autori uvádzajú aktuálne poznatky v liečbe epilepsie, prehľad novších antiepileptík, ich klinické uplatnenie ako aj možnosti chirurgickej liečby farmakorezistentnej epilepsie.

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

## CURRENT STATE OF EPILEPSY TREATMENT

The authors present a current state of epilepsy treatment, an overview of novel antiepileptic drugs and their clinical implication, as well as surgery possibilities for pharmaco-resistant epilepsy.

**Key words:** epilepsy, antiepileptic drugs, epilepsy surgery.

Via pract., 2007, roč. 4 (10): 455–458

## Úvod

Epilepsia je chronické ochorenie, ktoré sa prejavuje opakovanými neprovokovanými epileptickými záchvatmi, rôznej etiológie a s rozmanitými klinickými prejavmi. Incidencia sa pohybuje medzi 24 – 53/100 000 jedincov ročne, prevalencia aktívnej epilepsie je v populácii 0,5 – 1 %. 60 – 70 % pacientov pri štandardnej liečbe ma dobrú prognózu, avšak u 30 – 40 % pokračujú záchvaty s kolísavou frekvenciou a závažnosťou.

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

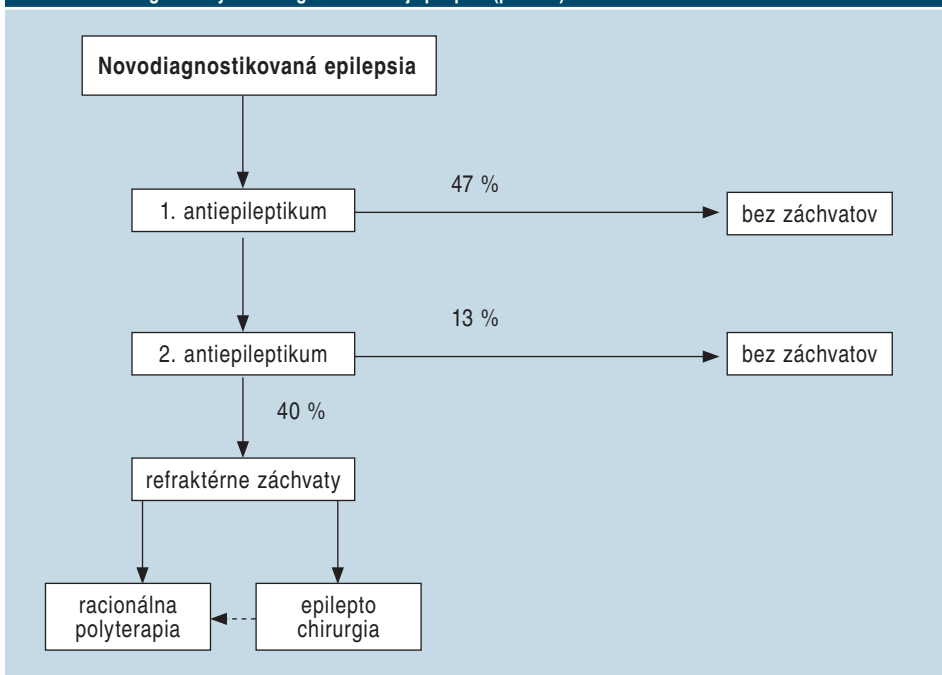
Predpokladom úspešnej liečby je správna diagnóza epilepsie, určenie typu záchvatov a syndrómov.

Cieľom terapeutickú stratégiu je dosiahnuť kompenzáciu, eventuálne odstránenie záchvatov pri minimálnych alebo žiadnych nežiaducich účinkoch s optimálnou kvalitou života a dobrým funkčným stavom pacienta.

Názory na zahájenie liečby po prvom epileptickom záchvate sú rôzne, často sa čaká na druhý záchvat, treba však voliť diferencovaný prístup. Liečbu po prvom záchvate začíname, ak je vysoká pravdepodobnosť opakovania záchvatov, ako je napr. cerebrálna lézia, abnormálne EEG, familiárny výskyt, alebo ak je vysoké riziko epileptického syndrómu, napr. pri juvenilnej myoklonickej epilepsii. Antiepileptiká (AE) volíme podľa typu záchvatov s prihliadnutím k psychosomatickému stavu pacienta, aj ekonomickým faktorom.

Liečbu zahajujeme monoterapiou, liekom prvej voľby, pri nedostatočnom efekte je vhodné vymeniť liek 1. voľby za iné AE 1. 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 kompenzovaný, prehodnotíme charakter

Tabuľka 1. Stratégia liečby novodiagnostikovanej epilepsie (podľa 3).



záchvatu, správnosť výberu a dávkovania liekov (AE môžu niektoré typy záchvatov zhoršovať), vhodnosť kombinácie. Chybou je ponechanie maximálne tolerovanej dávky bez účinku a nevysadenie prvého lieku po pridaní druhého (1, 2, 3). Stratégiu liečby novodiagnostikovanej epilepsie uvádza tabuľka 1.

## Prehľad novších antiepileptík

Pred necelými 15 rokmi bol výber antikonvulzív obmedzený na fenobarbital, primidon, fenytoin, karbamazepín a valproát. Tieto tradičné AE sú všeobecne známe svojou preukázateľnou účinnosťou, majú však často závažné nežiaduce účinky. Po roku 1993 sú rozšírené terapeutické možnosti o nové AE III. generácie, ktoré majú jedinečné mechanizmy účinku, výhody menšieho výskytu nežiaducich účinkov a liekových interakcií, a tak lepší bezpečnostný profil. Avšak aj niektoré z novších AE majú v súčasnosti už limitované použitie pre závažné nežiaduce účinky, napr. felbamát pre aplastickú anémiu a he-

patotoxicitu, vigabatrin pre ireverzibilné poruchy v zornom poli a degeneráciu sietnice (4, 5).

## Lamotrigine

Lamotrigine (LTG) je jedným z najdlhšie používaných AE 3. generácie, základným mechanizmom účinku je blokovanie sodíkových kanálov so znížením uvoľňovania excitačných aminokyselín najmä glutamátu, v menšej miere blokuje aj vápnikové kanály s následnou stabilizáciou presynaptickej membrány a znížením neuronálnej hyperexcitability. Výhodou LTG je široké spektrum účinku, v monoterapii aj ako prídavná terapia sa indikuje pri parciálnych záchvatoch s alebo bez sekundárnej generalizácie, generalizovaných tonicko-klonických záchvatoch, generalizovaných epileptických syndrómov 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 vzniku kožného exantému. Metabolizmus LTG je podmienený aktivitou UDP-glukuronyl-transferázy a je významné ovplyvňovaný nielen ostatnými AE, ale aj inými liekmi a hormónmi. Z nežiaducich účinkov sa môžu objaviť rash, bolesti hlavy, závraty, diplopia alebo útlm najmä pri vyšších dávkach alebo kombinácii s inými AE. Má potenciálne nízku teratogenitu, avšak podľa posledných údajov bolo popísané zvýšené riziko rážštepov tváre pri podávaní v prvom trimestri gravidity.

### Gabapentín

Mechanizmus účinku gabapentínu (GPT) je nejasný, štruktúra molekuly je podobná kyseline gama-amino maslovej (GABA) neviaže sa však na GABA receptory, pravdepodobne potencie syntézu GABA a mierne zvyšuje aktivitu glutamátu dekarboxylázy. Podáva sa v monoterapii aj kombinácii u pacientov s parciálnou epilepsiou s alebo bez sekundárnej generalizácie. Výhodou je dobrá znášateľnosť, rýchla titrácia, nízka interakcia, ktorá umožní aplikáciu u polymorbídnych 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.

### Pregabalin

Pregabalin (PGB) moduluje  $\alpha 2\text{-}\delta$  podjednotky napäťovo riadených kalciových kanálov, znižuje uvoľňovanie, intracelulárny influx kalcia do presynaptických zakončení neurónov s následným znížením uvoľňovania excitačných neurotransmiterov do synaptickej štrbiny. Je indikovaný ako prídavná liečba parciálnych záchvatov s alebo bez sekundárnej generalizácie. Skúsenosti s PGB sú zatiaľ malé, ale zdá sa, že ide o účinné a dobre tolerované AE s možnosťou relatívne rýchleho nasadenia a minimom farmakokinetických interakcií.

### Topiramát

Topiramát (TPM) je širokospektrálne AE, ktorého mechanizmus účinku pozostáva z blokády sodíkových kanálov, kalciových kanálov, z blokády kainát/AMPA typu glutamátových receptorov, potenciácie gabaergnej transmisie moduláciou GABA<sub>A</sub> receptora a miernou inhibíciou karboanhydrázy. Aplikuje sa v monoterapii aj ako prídavná liečba parciálnych záchvatov s alebo bez sekundárnej generalizácie, primárne generalizovanej epilepsie, Lennox-Gastautovom syndróme, juvenilnej myoklonickej epilepsii. TPM si vyžaduje postupnú titráciu podľa klinického stavu, ktorá zníži výskyt nežiaducich účinkov najmä pri vyšších dávkach, najčastejšie

Tabuľka 2. Voľba antiepileptickej liečby podľa typu záchvatov (podľa 2).

typ záchvatu	liek 1. voľby	liek 2. voľby
parciálne s alebo bez sek. generalizácie	karbamazepín valproát	fenytoín, gabapentín, lamotrigine levetiracetam, tiagabin, topiramát
generalizované tonicko-klonické z.	lamotrigine valproát	topiramát
absencie	etosuximid valproát	lamotrigine
myoklonické z.	lamotrigine valproát	benzodiazepiny etosuximid

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

antiepileptiká	parciálne záchvaty	sekundárne gener. t. k. z.	generalizované tonicko-klon. z.	absencie	myoklonické z.
lamotrigine	+	+	+	+	+, !
gabapentín	+	+	-	!	!
topiramát	+	+	+	+, ?	+
tiagabin	+	+	-	!	!
levetiracetam	+	+	+	+, ?	+
pregabalin	+	+	?	?	!

**Vysvetlivky:** + dokázaná účinnosť, ? neznámy vplyv, ! zhoršenie záchvatov

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	1 200 – 4 800	3 x denne
pregabalin	150	300	150 – 600	2 x denne
lamotrigine	25	200 – 400	100 – 800	1 – 2 x denne
levetiracetam	1 000	2 000 – 3 000	1 000 – 4 000	2 x denne
tiagabin	4 – 10	40	20 – 60	2 – 4 x denne
topiramát	25 – 50	200 – 400	100 – 1 000	2 x denne

sú popisované poruchy koncentrácie, závraty, únava, asténia, zmätenosť, riziko nefrolitiázy.

### Tiagabin

Tiagabin (TGB) selektívne blokuje spätné vychytávanie GABA neurónmi a gliálnymi bunkami. Indikuje sa ako prídavná liečba parciálnych epileptických záchvatov s alebo bez sekundárnej generalizácie. Môže vyvolať nekonvulzívny status epilepticus a potenciálne zhoršíť absencie a myoklonické záchvaty. Z nežiaducich účinkov sa najčastejšie uvádza tremor, závraty, poruchy koncentrácie. TGB metabolizuje v pečeni prostredníctvom cytochrómu P450, nebola dokázaná indukcia ani inhibícia hepatických enzýmov, preto má zanedbateľný vplyv na účinky iných liekov.

### Levetiracetam

Presný mechanizmus účinku Levetiracetamu (LEV) nie je objasnený, je však úplne odlišný od dosiaľ známych AE. V posledných rokoch sa zistilo, že LEV sa v CNS viaže na vezikulárny proteín SV2A, tento synaptický proteín má pravdepodobne určitú modulačnú funkciu pri exocytóze synaptických ve-

zikúl 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 hepatického metabolizmu, nízkou väzbou na bielkoviny s dobrou znášateľnosťou a nevýznamnými interakciami s inými AE. Má široký terapeutický efekt na parciálne záchvaty s aj bez generalizácie, najmä ako prídavná liečba refraktérnych epilepsii, v súčasnosti sa aplikuje aj v monoterapii s efektom na generalizované tonicko-klonické záchvaty a juvenilnú myoklonickú epilepsiou. Z nežiaducich účinkov sú najčastejšie únava, somnolencia, bolesť hlavy a podráždenosť (4, 5, 6, 7).

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 zahájenia liečby pri použití dvoch až troch správne volených AE v monoterapii alebo v kombinácii, podávaných v maximálne účinných dávkach.

Podľa údajov *National Institute of Health* je 20 – 30 % pacientov s refraktérnou epilepsiou.

Jednoznačná príčina farmakorezistencie nie je známa, medzi potenciálne príčiny patrí:

- patologicky zvýšená expresia transportných proteínov, opakovane zistená v glii alebo v dysplastických neurónoch,
- prítomnosť autoprotílátok 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 epi-záchvatov so vznikom štrukturálnych zmien v mozgu (2).

### Epileptochirurgia

Indikáciu epileptochirurgického zákroku je refraktérna epilepsia, ktorá interferuje s kvalitou života pacienta, ak prípadné 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 významne znížiť počet záchvatov.

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

K paliatívnym zákrokom patrí napr. kalosotómia, čo je diskonekčný zákrok, ktorý sa indikuje u pacientov s generalizovanými záchvatmi, u ktorých sa nepodarilo vymedziť epileptické ohnisko a v EEG sa nález obojstranných epileptiformných výbojov.

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

zákrok	indikácia
predná temporálna lobektómia	mesiálna temporálna skleróza
fokálna resekcia	parciálne záchvaty z resekčnej kortikálnej oblasti
callosotómia	tonické, atonické alebo tonicko-klonické záchvaty s pádmi a poranieniami, rozsiahle non-resekčné lézie, sekundárna bilat. synchronia
hemisferektómia	Rasmussenova epilepsia alebo iné unilaterálne hemisferálne patológie asociované s funkčným oslabením kontralaterálnej ruky
subpiálna transektia	záchvaty s parciálnym úvodom z neresekovateľného kortexu

K najradikálnejším výkonom patrí funkčná hemisferektómia, indikuje sa v detskom veku a adolescencii pri rozsiahlych hemisferálnych léziách (1, 2). Typy epileptochirurgických výkonov a ich indikácie uvádza tabuľka 5.

K paliatívnym výkonom patrí aj intermitentná elektrická stimulácia ľavého nervus vagus v krčnej oblasti pomocou implantovaného generátora pod ľavou kľúčnou kosťou. Indikuje sa u pacientov s farmakorezistentnou epilepsiou, kde nie je možné previesť resekčný výkon. Efekt účinku stimulácie n. vagus sa zvyšuje za 6 – 24 mesiacov po implantácii v zmysle redukcie záchvatov, u 20 % pacientov sa podarí dosiahnuť viac ako 75 % redukciu záchvatov. Pacienti, ktorí majú prodromálnu auru môžu pomocou externej stimulácie prenosným magnetom zastaviť alebo zmierniť priebeh epileptického záchvatu (8).

V poslednom desaťročí sa objavuje renesancia ketogénnej diéty ako alternatívna liečba u detí s farmakorezistentnou epilepsiou (9).

### Záver

Nové antiepileptiká zavedené do klinickej praxi v poslednom decéniu 20. storočia priniesli nepochybny 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.

**MUDr. Mária Tormašiová, PhD.**

Neurologická klinika LF UPJŠ a FN L. Pasteura  
Trieda SNP 1, 040 66 Košice  
e-mail: tormasi@lf.upjs.sk

### Literatúra

1. Brodie MJ, Schachter SC, Kwan P. Fast Facts: Epilepsy. Oxford: Health Press, Third edition 2005: 127 s.
2. Brázdil M, Hadač J, Marušič P et al. Farmakorezistentní epilepsie. Praha: Triton 2004: 263 s.
3. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342: 314–319.
4. Kuba R. Nová antiepileptika v klinickej praxi. *Neurol. pro praxi* 2006; 1: 40–44.
5. La Roche SM, Helmers SL. The New Antiepileptic Drugs. *Scientific Review, JAMA* 2004; 291: 605–614.
6. Marušič P. Lamotrigin medzi léky prvého voľby pro léčbu epilepsie. *Neurol. pro praxi* 2006; 6: 332–335.
7. Lipovský L. Skúsenosti s liečbou epilepsie levetiracetamom. *Neurológia* 2007; 1: 32–35.
8. Novák Z, Kuba R, Brázdil M, Chrástina J, Rektor I. Stimulace nervus vagus v terapii farmakorezistentní epilepsie. *Neurol. pro praxi* 2004; 2: 63–66.
9. Kang HCh, Chung DE, Kim DW, Kim HD. Early and late onset complications of the ketogenic diet for intractable epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45: 1116–1123.

**K časopisu VIA PRACTICA 10 je priložený špeciálny supplement so zameraním na metabolický syndróm**