

Kompenzovaný pacient s epilepsií – cesta a cieľ

doc. MUDr. Petr Marusič, Ph.D., MUDr. Hana Krijtová

Centrum pro epilepsie, Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Kompenzace je jedním ze základních cílů léčby epilepsie – při vymizení záchvatů dochází jednoznačně ke zlepšení kvality života pacienta. Dosud není zcela shoda, jak přesně „kompenzaci“ definovat, ani jak dlouho má trvat. Pro pacienty je jistě nejlákavější možnost, když toto období trvá po celý jejich život. Cestou k dosažení tohoto cíle je iniciálně monoterapie vhodně zvoleným antiepileptikem. Ne všem pacientům stačí ke kompenzaci průměrné dávky léků, u některých vymizí záchvaty až při dávkách vyšších. Neotestování léků do maximálních tolerovaných dávek je jednou z nejčastějších chyb v léčbě. Na druhou stranu může být ale chybou i nepřiměřeně dlouhé setrvávání na vysokých dávkách, zejména při hraniční toleranci a chybějící vyšší účinnosti. Při selhání iniciální monoterapie je nutné rozhodnout, zda zvolit alternativní monoterapii nebo polyterapii. Oba tyto postupy mají své výhody a nevýhody a rozhodnutí je vždy individuální. Byť je tradičně upřednostňována monoterapie, může být při významné účinnosti a dobré toleranci prvního léku, při nízkém riziku interakcí a vysokém riziku relapsu závažných záchvatů zvoleno již v této fázi léčby přidání dalšího léku. Dlouhou dobu byla polyterapie spojována s vysokým rizikem nežádoucích účinků ve srovnání s monoterapií. To je jistě významná nevýhoda, protože kvalita života pacienta je určena nejen dosažením kompenzace onemocnění, ale i absencí nepříjemných nežádoucích účinků léčby. Dostupnost nových antiepileptik s odlišnými mechanizmy účinků a zejména individuální přístup v úpravě dávkovacích schémat umožňují dnes u řady pacientů při racionální kombinaci velmi dobře účinnou polyterapii se srovnatelnou četností výskytu nežádoucích účinků jako při použití monoterapie.

Klíčová slova: epilepsie, kompenzace, monoterapie, polyterapie.

How to reach remission in epilepsy patient

Seizure freedom is one of the main goals of therapy in epilepsy patients as it is associated with significant quality of life improvement. There is still no consensual definition of seizure remission regarding the period of its duration. For patients, long-life remission is definitely the most acceptable. The way how to reach seizure freedom starts with initial monotherapy with adequately chosen antiepileptic drug. Most of the patients but not all are responding to moderate or even modest dosing, in some higher or maximal dosing is necessary to reach the full benefit. In initial monotherapy failure the further step is alternative monotherapy or polytherapy. Though monotherapy is traditionally viewed as a gold standard, both approaches should be considered in individual patient. In certain cases adding another drug may be less risky than the trial of converting from one monotherapy to another, mainly in patients with frequent or severe seizures. Monitoring and assessment of adverse effects of therapy is an inevitable part of epilepsy treatment as these can strongly influence the quality of life. Polytherapy seems to carry a higher risk of adverse effects however with new mechanism of action of modern drugs and with individual tailoring of drug dosing the adverse effects are comparable to monotherapy.

Key words: epilepsy, remission, monotherapy, polytherapy.

Neurol. prax 2011; 12(6): 393–395

Seznam zkratk:

CBZ – karbamazepin

ILAE – International League Against Epilepsy

LEV – levetiracetam

LTG – lamotrigine

MTD – maximální tolerovaná dávka

PGB – pregabalin

PHT – fenytoin

SUDEP – Sudden Unexpected Death in Epilepsy Patients

TPM – topiramát

VPA – valproát

epilepsie a shrnout současnou strategii v léčbě pacientů s epilepsií, která by měla k tomuto cíli optimálně vést. Sdělení neobsahuje nikterak originální myšlenky či závěry a jeho cílem rovněž není poskytnout vyčerpávající přehled literatury, která se k této problematice váže.

Kompenzace epilepsie

Je jedním ze základních cílů léčby epilepsie – při vymizení záchvatů dochází jednoznačně ke zlepšení kvality života, které se promítá v několika rovinách:

- Kompenzace má přímý dopad na zdravotní stav pacienta – snižuje riziko úrazů či tonutí při záchvatech a zejména riziko náhlého nečekaného úmrtí (angl. Sudden Unexpected Death in Epilepsy Patients – SUDEP). U pacientů s epilepsií je obecně riziko předčasného úmrtí 2–3x vyšší než u zdravé populace a je podmíněné zejména výše uvedenými příčinami. Riziko SUDEP se

u pacientů s nově diagnostikovanou epilepsií pohybuje kolem 0,09 na 1 000 patientských let a narůstá významně na hodnotu 9 úmrtí na 1 000 patientských let u farmakorezistentních pacientů (Tomson et al., 2008). SUDEP je sdružen s řadou faktorů, z nichž krom přetrvávání generalizovaných tonicko-klonických záchvatů či výskyt záchvatů ve spánku je jednou z příčin suboptimální léčba. Podle auditu provedeného ve Velké Británii, který analyzoval příčiny SUDEP, bylo při správné léčbě možno předejít 39% úmrtí u dospělých a 59% úmrtí u dětí (Hanna et al., 2002).

- Kompenzovaný pacient má nižší riziko rozvoje psychiatrické komorbidity (nejčastěji se jedná o depresivní nebo úzkostné poruchy).
- Kompenzovaný pacient není vystaven opakovanému riziku přechodných nežádoucích účinků při testování dalších antiepileptik.
- Kompenzace epilepsie je nepochybně sdružená i s lepší sociální integrací pacienta,

Úvod

Na začátku 21. století je epilepsie stále nejčastějším chronickým onemocněním CNS s významným dopadem na všechny stránky života postižených jedinců. To platí zejména v případech, pokud se u nich nepodaří dosáhnout úplného vymizení záchvatů. Cílem tohoto sdělení je zmínit význam dlouhodobé kompenzace

vyšší zaměstnaností a s lepšími možnostmi využití volného času. Přispívá k tomu i skutečnost, že po roce bez záchvatu je pacient ve většině případů považován za způsobilého k řízení motorových vozidel.

Kompenzaci lze definovat jako stav, kdy vymizí záchvaty. Dosud není zcela shoda v tom, jak přesně dosažení tohoto stavu určit a jak dlouho má trvat. V praxi se můžeme setkat se situací, kdy vymizí záchvaty závažné a přetrvávají ty, které již významně kvalitu života pacienta v daném případě neovlivňují, např. krátké aury. Lze pak takového pacienta označit za „kompenzovaného“?

Pro potřeby posudkové je používána stupnice kompenzovanosti vypracovaná na základě Metodického listu č. 1/1989 pracovní skupinou EpiStop – v plném znění je dostupná na www.epistop.cz (Soubor minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií, EpiStop 2010). Tato stupnice rozděluje pacienty do čtyř skupin podle délky období bez záchvatu nebo četnosti záchvatů. Za kompenzovaného je považován pacient, který je nejméně 1 rok bez záchvatu, ať již s terapií či bez terapie. Při zařazování do jednotlivých skupin by měl ošetřující neurolog přihlídnout i k dalším kritériím – např. k závažnosti záchvatů a jejich možným důsledkům a/nebo k postižení kognitivních funkcí. Také pro posouzení způsobilosti k řízení se za kompenzovaného považuje pacient, který je aspoň jeden rok bez záchvatu. Tato délka kompenzace ale bude z pohledu kvality života pro většinu pacientů příliš krátká a i v této skupině je riziko SUDEP při přetrvávání generalizovaných tonicko-klonických záchvatů významně zvýšené. Pro pacienty je jistě nejzákladnější možností, když vymizí všechny typy záchvatů a období kompenzace trvá po celý zbytek jejich života. O možnosti dosažení celoživotní remise epilepsie existuje relativně málo publikovaných údajů. Jedna z prací sledující pacienty s epilepsií v průměru 37 let od stanovení diagnózy udává, že pouze 16% pacientů dosáhne trvalé kompenzace hned od zahájení léčby, dalších 52% toho dosáhne buď s delším časovým odstupem nebo po několika obdobích relapsů (Sillanpää a Schmidt, 2006). Tyto údaje také potvrzují, že o trvalou kompenzaci pacienta je nutné dlouhodobě usilovat a léčbu v případě nedostatečného efektu i opakovaně optimalizovat.

Optimální léčba jako cesta ke kompenzaci

Optimální léčba zahrnuje správnou indikaci, správný výběr antiepileptika a jeho dávkování, opakované vyhodnocení účinku na záchvaty

a nežádoucích účinků, včasnou změnu léku nebo přechod na jejich kombinaci, včasné rozhodnutí o chirurgickém řešení, zvážení možnosti redukce nebo vysazení léčby a odhalení i léčba případné psychiatrické komorbidity.

Stanovením diagnózy epilepsie a nutností vyloučit záchvaty neepileptické i akutní symptomatické, které léčbu nevyžadují, se toto sdělení primárně nezabývá a není proto šířeji pojednáno. Je zcela zřejmé, že i optimálně vedená léčba je v neindikovaných případech nesmyslná.

Iniciální monoterapie a správné dávkování

V indikovaných případech je léčba zahájena monoterapií. U dospělých pacientů je vhodný lék vybírán jednak podle účinnosti na typ záchvatu a jednak podle profilu pacienta. V tomto profilu se zohledňuje celá řada parametrů od biologických (pohlaví, věk) přes zdravotní (komorbidita, komedikace, úroveň kognitivních funkcí) až po sociálně-ekonomické (fungující zázemí – pečující rodina). O nutnosti přihlídnout k profilu pacienta při výběru antiepileptika bylo v posledních letech rovněž již hodně napsáno, a proto zde není tato problematika podrobněji rozebírána.

Pro dávkování léku platí obecně pravidlo o zahájení nízkými dávkami a pokračování pomalou titrací. Její rychlost bývá v praxi často pomalejší než v doporučení SPC (Souhrn údajů o přípravku) a je určena krom naší klinické zkušenosti zejména charakteristikami jednotlivých léků, individuální tolerancí pacienta a na druhé straně potřebou rychlé kompenzace záchvatů. Např. při potřebě rychlé titrace volíme VPA, LEV nebo PHT (tyto léky existují i v injekční formě), vždy pomalu je nutné nasazovat LTG kvůli riziku toxoalergické reakce. Úroveň iniciální dosažené dávky je podmíněna tolerancí léčby a při vysoké frekvenci záchvatů jejich vymizením. V případech s nízkou frekvencí záchvatů je zvolena obvyklá dobře tolerovaná iniciální dávka, jejíž účinnost lze ale vyhodnotit často až s odstupem několika měsíců nebo i let.

Pokud záchvaty nevymizí, je dávka antiepileptika pomalu zvyšována až do dosažení kompenzace, nebo do výskytu nepřijatelných nežádoucích účinků. Obecně je u prvního léku udávána účinnost 50% a tohoto efektu se podaří dosáhnout v 80% případů dávkou průměrnou nebo nižší a u 20% pacientů je nutné použít denních dávek vyšších než průměrných, tj. pro CBZ > 600 mg, pro VPA > 1 000 mg, pro LTG > 200 mg (Kwan a Brodie, 2001). Iniciální monoterapie by měla být proto při přetrvávání záchvatů vždy otestována i ve vyšších dávkách, nejlépe až do maximální tolerova-

né dávky (MTD). To v praxi znamená vyzkoušet aspoň přechodně ještě dávku o něco vyšší než MTD a ověřit, že ji již pacient netoleruje. Hodnota MTD je individuální a mezi jednotlivými pacienty mohou existovat i několikanásobné rozdíly – např. někteří pacienti tolerují maximálně 400 mg karbamazepinu denně, jiní tolerují i 2 400 mg. Nejčastější chybou je ponechání pacienta na dávce, která je sice jako nejčastější cílová dávka uváděna v SPC, ale u konkrétního pacienta ke kompenzaci nevede. Na druhou stranu udržovat pacienta na vyšší dávce léku nebo dokonce na MTD má význam pouze v případech, kdy tato dávka přinesla významné zlepšení stavu oproti dávce nižší. Výjimečně lze u pacientů s velmi nízkou frekvencí záchvatů volit poněkud odlišný způsob titrace a při selhání určité dávky zvyšovat rychleji, nebo dokonce zvýšit až na dávku blízko MTD. Cílem je v takovém případě otestovat daný lék při co nejnižším počtu záchvatů, které pacient prodělá.

Alternativní monoterapie nebo polyterapie

Při přetrvávání záchvatů u iniciální monoterapie vyzkoušené v maximální tolerované dávce nastává klasické dilema – alternativní monoterapie nebo polyterapie? Historicky byl střídavě doporučován vždy jeden nebo druhý postup, ale dnes jsou tyto postupy oba považovány za správné – a to v závislosti na určité klinické situaci.

Alternativní monoterapie je vhodnější v situacích, kdy:

- selhala první monoterapie
- iniciální monoterapie byla špatně tolerována již při nízkých nebo průměrných dávkách a nedošlo k významnému ovlivnění frekvence záchvatů
- lze předpokládat významné lékové interakce po přidání dalšího antiepileptika a/nebo je nutné časté monitorování hladin
- výhledově je plánovaná gravidita a je obava z vyššího teratogenního rizika při polyterapii
- cena iniciálního léku je vysoká

Polyterapie by měla být preferována, pokud:

- nebyla dosažena kompenzace již dvěma (nebo více) antiepileptiky v monoterapii
- stávající monoterapie je dobře tolerována a bylo dosaženo významného částečného efektu v ovlivnění frekvence záchvatů
- je riziko nebo obava zhoršení záchvatů při vysazení
- se nepředpokládají žádné významné lékové interakce

(French a Faught, 2009).

Z hľadiska možného výskytu nežádoucích účinků je polyterapie tradične považovaná oproti monoterapii za rizikovejšiu. Tak tomu jistě je v prípadoch, kdy se nezohľadní farmakokinetické a/ nebo farmakodynamické interakce. Pokud jsou jednotlivé léky správne kombinované a dávkované, nemusí byť ale polyterapie hůře tolerovaná (Canevini et al., 2010). Za nevhodné jsou obecně považované kombinace více než tří antiepileptik a kombinace léků se stejným či obdobným mechanizmem účinku. Na žádné z těchto pravidiel však nelze nahlížet dogmaticky a v některých prípadoch lze dosáhnout významného efektu i při jejich nedodržení. Relativně častým problémom jsou aditívne nežádoucí účinky v kombinaci antiepileptik, zejména v prípadoch, kdy je prvni lék podáván v MTD. V takevé situácii je nutné snížení dávky prvniho léku, které teprve poté umožní další zvyšování léku přidávaného.

Kontroly

Při pravidelných kontrolách musí byť vždy zhodnocena nejen účinnosť léčby, ale i výskyt prípadných nežádoucích účinků. Je nutné se krom obecných projevů intoxikace (únava, ospalosť, instabilita, dvojité či rozmazané vidění) cíleně ptát i na specifické nežádoucí účinky jednotlivých antiepileptik, např. tremor u VPA, insomnie u LTG, nechutenství u TPM, zvýšení hmotnosti u PGB, rozlady či změna v chování u LEV. Pokud jsou pro pacienta nežádoucí účinky nepříjemné, snižuje se jeho compliance. Postup titrace nebo dalších změn v léčbě je nutné pacientovi rozepsat a podrobně vysvětlit, protože nedorozumění jsou častá. Pacient by měl mít možnost v určitém domluveném rozsahu sám dávku předepsaných antiepileptik upravovat, např. zvyšování při trvání záchvatů nebo snížení při intoleranci vyšších dávek. Dále se při kontrolách vždy tážeme i na prípadné změny celkového zdravotního stavu, na užívání jiných léků a u žen zejména na užívání HAK, abychom včas odhalili některé hrozící interakce. Význam stanovení hladin antiepileptik a kontrolního EEG vyšetření přesahuje rozsah tohoto článku, obecně je nutné zdůraznit, že tato vyšetření jsou často indikována neadekvátně a jejich význam je většinou nesprávne nadhodnocován.

Spolupráce pacienta při léčbě (compliance)

Epilepsie je chronické onemocnění a od pacientů vyžaduje často celoživotní přizpůsobení, řadu omezení (výběr povolání či aktivit volného času), dodržování určitého režimu (např. spánku), bezpečnostních opatření a v neposlední řadě pra-

videlné každodenní užívání antiepileptik. Ve snaze o eliminaci provokačních faktorů a rizikových situací je nutné postupovat individuálně a nezakazovat „všechno všem“. Aby pacient přijal tato pravidla a dobrovolně je dodržoval, musí také jejich význam chápat a vnitřně se s nimi ztotožnit. Compliance je základní podmínkou úspěchu léčby a je založena nejen na osobnostním profilu nemocného, ale i na kvalitě vztahu mezi pacientem a jeho lékařem. Nemocnému je třeba vysvětlit podstatu a pravděpodobnou prognózu jeho onemocnění, význam a cíl léčby, u jednotlivých antiepileptik jejich předpokládanou účinnost i možné nežádoucí reakce. Pacient musí vědět, že podávání léků je dlouhodobé, že je třeba léky užívat pravidelně a jaká jsou rizika vynechání léků nebo přerušování léčby. Při zahajování léčby je nutné upozornit na další možný vývoj i možnost selhání prvniho zvoleného léku. Pokud nevěnujeme čas podrobnému poučení pacienta na začátku léčby, riskujeme ztrátu jeho důvěry, a tím i ztrátu compliance.

Farmakorezistence

Včasné určení farmakorezistence je pro volbu optimálního postupu stejně důležité jako předchodí správná farmakologická léčba. Dle současné definice ILAE je za farmakorezistentního považován pacient, u něhož není dosaženo kompenzace epilepsie pomocí dvou adekvátně zvolených a dostatečně dávkovaných antiepileptik v monoterapii či kombinované léčbě.

Důležité je, aby u všech pacientů byla skutečně ověřena účinnosť správne vybraných antiepileptik v dostatečných dávkách a aby pacienti potencionálně kompenzovatelní nebyli „refrakterními“ pouze díky neznalosti ošetřujících lékařů. Samozřejmě toto otestování farmakorezistence nutně vyžaduje i adekvátní přístup (compliance) ze strany nemocných.

Část pacientů refrakterních na léčbu může profitovat z chirurgického řešení, které by nemělo být považováno za *ultimum refugium*. Naděje na dosažení remise s počtem vyzkoušených léků dramaticky klesá a úspěšnosť chirurgického řešení je ve správne indikovaných případech podstatně vyšší (Wiebe et al., 2001).

Závěr

Optimální léčba epilepsie znamená nejen účinnosť, ale i snášenlivosť dlouhodobé, někdy i celoživotně užívané medikace s cílem umožnit pacientům co nejlepší možnou kvalitu života. Kompenzace je jedním ze základních cílů léčby epilepsie – při vymizení záchvatů dochází jednoznačně ke zlepšení kvality života. Pro pacienty je jis-

tě nejpříznivější, když toto období trvá po celý jejich život. Cestou k dosažení kompenzace je iniciálně monoterapie vhodně zvoleným antiepileptikem. Ne všem pacientům stačí ke kompenzaci průměrné dávky léků, u řady z nich vymizí záchvaty až při dávkách vyšších. Aktivní pátrání a cílené dotazy na výskyt nežádoucích účinků jsou při pravidelných kontrolách stejně důležité jako posouzení účinnosti léčby. Kvalita života pacienta je určena nejen dosažením kompenzace onemocnění, ale také absencí nepříjemných nežádoucích účinků léčby. Při selhání iniciální monoterapie je nutné se rozhodnout mezi alternativní monoterapií a polyterapií. Oba tyto postupy mají své výhody a nevýhody a rozhodnutí je vždy individuální. Obecně bývá dávána přednosť alternativní monoterapii, ale při významné účinnosti a při dobré toleranci prvniho léku, při nízkém riziku interakcí a vysokém riziku relapsu závažných záchvatů může být vhodnějším postupem polyterapie.

Literatura

- Brázdil M, Hadač J. Definice farmakorezistentní epilepsie, příčiny intraktability. In: Brázdil M, Hadač J, Marusič P (eds.). Farmakorezistentní epilepsie. Triton, Praha 2011; 11–22.
- Canevini MP, De Sarro G, Galimberti CA, Gatti G, Licchetta L, Malerba A, Muscas G, La Neve A, Striano P, Perucca E. SOPHIE Study Group. Relationship between adverse effects of antiepileptic drugs, number of coprescribed drugs, and drug load in a large cohort of consecutive patients with drug-refractory epilepsy. *Epilepsia* 2010; 51(5): 797–804.
- French JA, Faught E. Rational polytherapy. *Epilepsia* 2009; 50(Suppl 8): 63–8.
- Hanna NJ, Black M, Sander JWS, Smithson WH, Appleton R, Brown S, Fish DR (2002). The National Sentinel Clinical Audit of Epilepsy-Related Death: Epilepsy–death in the shadows. The Stationery Office.
- Kwan P, Brodie MJ. Effectiveness of first antiepileptic drug. *Epilepsia* 2001; 42(10): 1255–1260.
- Sillanpää M, Schmidt D. Natural history of treated childhood-onset epilepsy: prospective, long-term population-based study. *Brain*. 2006; 129(Pt 3): 617–624.
- Soubor minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií. *EpiStop* 2010.
- Tomson T, Nashef L, Ryvlin P. Sudden unexpected death in epilepsy: current knowledge and future directions. *Lancet Neurol* 2008; 7(11): 1021–31.
- Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001; 345(5): 311–318.

Článek přijat redakci: 18. 10. 2011

Článek přijat k publikaci: 11. 11. 2011

doc. MUDr. Petr Marusič, Ph.D.
Centrum pro epilepsie, Neurologická
klinika 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
petr.marusic@fnmotol.cz

