

FARMAKOTERAPIE EPILEPSIE: LIMITY A ÚSKALÍ

prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc. – editor hlavního tématu

1. neurologická klinika LF MU, FN u sv. Anny, Brno

Léčba epilepsie antiepileptiky (AE) patří mezi úspěšné kapitoly moderní neurologie. První skutečně účinná AE byla zavedena do praxe již v polovině 19. století, šlo o bromidy. Začátek 20. století pak přinesl barbituráty (1912), užívané v některých zemích dodnes. Jedná se o velmi účinné léky, které jsme až výjimky přestali podávat kvůli nežádoucím účinkům. I v některých vyspělých zemích jsou však nadále rozšířené zřejmě kvůli tradici, pro některé chudé rozvojové země stále zůstávají vzhledem k nízké ceně základem léčby. Je jen málo léků, jenž jsou podávány po téměř sto let. Dodnes používaný fenytoin přišel v roce 1938, carbamazepin a valproát v šedesátých a sedmdesátých letech a potom, po roce 1989, následovala exploze nových AE. Dnes je na trhu asi 20 látek, které mají klinicky využitelný antiepileptický účinek.

Neurol. pro praxi, 2007; 2: 68

Přestože pokrok ve farmakologické léčbě epilepsie je nepochybný, nepodařilo se překonat všechna úskalí a stále je asi 30 % nemocných farmakorezistentních. Nejzávažnější limity léčby epilepsie lze rozdělit do následujících kategorií:

1. Přestože jednotlivá AE mají různé mechanismy účinků a celá řada patofyziologických mechanismů je pomocí AE kontrolovatelná, neumíme určit mechanismus vzniku záchvatů u individuálního nemocného a tím ani racionálně využít působení léku. Navíc naše znalosti o působení léků jsou založeny na laboratorních experimentech a jen v malé míře mohly být ověřeny na humánní epilepsii. Určitý typ lékového účinku může mít opačný efekt na stejný typ záchvatu podle toho, která epileptogenetická struktura je ve hře. Například posílení GABAergní inhibice má jiný účinek na neurony v hippocampu a jiný na neurony v subiculu – přitom obě struktury se podílejí na genezi mezeitemporální epilepsie. Léčba tedy zůstává empirická, není dostatečně racionální. AE mohou potlačit záchvaty, avšak nepotlačují procesy, které vedou k epileptogenezi.
2. S tím souvisí i fakt, že epilepsie jsou definované především podle typů záchvatů, tedy symptomatologicky. Současná klasifikace tak zahrnuje z pohledu patofyziologie heterogenní populace. Léčíme tedy záchvaty, ne nemoc. Léčba AE je symptomatická a jen vzácně kauzální.
3. Dalším problémem je otázka dávkování – titrace a taktiky léčby. Titrační schémata, optimální

a maximální dávka atd. se opírají o výsledky velkých studií, které obvykle platí pro průměrné pacienty (tedy pro většinu léčených), avšak u non-responderů by bylo výhodné postupovat individuálně. Měli bychom přihlížet k farmakokineticce a farmakodynamice léku u individuálního pacienta, to je ovšem v praxi možné jen v omezení míře.

4. Taktika léčby je také spíše daná tradicí než racionálním poznáním. Je správný alternativní model – tedy jedna monoterapie je nahrazena druhou, anebo po prvním neúspěchu ihned kombinujeme? Máme po dosažení maximální dávky v monoterapii přidávat druhý lék ihned nebo až po redukci dávky prvního? Často je doporučována alternativní monoterapie, avšak pragmaticky se většinou spíše kombinuje a při úspěchu se dávka prvního léku postupně redukuje, ale kdy? Kdy vysazovat a jak s dávkou klesat? V praxi není dostatečně zhodnoceno riziko předávkování, zejména při kombinacích. Některé nežádoucí účinky mohou být obtížně identifikovatelné, protože nemusí být rozpoznány kontrolovanými multicentrickými studiemi, které nedokonale reflektují klinickou praxi. Platí, že musíme nemocnému vždy naslouchat. Pacient nám někdy řekne, že určitý lék „nemá rád“ i když jeho antiepileptický účinek je dobrý. Ptejme se proč.
5. Nevysvětlený zůstává mechanismus náhlé ztráty účinnosti předtím úspěšně podávaného AE. Vzniká tolerance, jsou příčiny ve farmakodyna-

mice, nebo se mění mechanismus epileptogeneze u daného pacienta? Nejsou také dostatečně známy příčiny paradoxního zhoršení záchvatů, ke kterému někdy dochází.

6. Jen zčásti známe mechanismy, které vedou k farmakorezistenci a nedovedeme je přiřadit k individuálnímu pacientovi. Tč. jsou v centru pozornosti transportní proteiny. Očekáváme, že molekulární genetika umožní identifikovat geny kódující proteiny odpovídající za transport a recepti AE, a tím umožní individualizovat diagnózu farmakorezistence. Zatím ovšem nejsou jasné rizikové ani faktory, ani za jak dlouho od vzniku epilepsie můžeme farmakorezistenci stanovit.

Všechny uvedené neznámé nás vedou k tomu, že se snažíme farmakoterapii individualizovat s přihlédnutím k celé řadě faktorů – na jedné straně to je diagnóza záchvatů, resp. syndromu a stanovení etiologie a patogeneze, průběh nemoci, aktuální věk nemocného a doba trvání nemoci, pohlaví, kognitivní a afektivní stav, komorbidita atd., a na druhé straně farmakologická anamneza a mechanismus účinku léku. V případě pravé farmakorezistence je důležité vědět, že v indikovaných případech je chirurgie epilepsie účinná až u 90 % nemocných.

prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc.

1. neurologická klinika LF MU, FN u sv. Anny, Brno
Pekařská 53, 656 91 Brno
e-mail: irektor@med.muni.cz