

Farmakologická léčba epilepsie podle „guidelines“?

doc. MUDr. Jiří Hovorka, CSc.

Neurologické oddělení, neuropsychiatrické a epileptologické centrum,
Neurochirurgická klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha

V článku jsou prezentovány základní údaje o léčbě epilepsie podle guidelines, podle konsenzu a názorů expertů.

Klíčová slova: epilepsie, antiepileptika, farmakologická léčba, guidelines.

Epilepsy pharmacotherapy according to clinical guidelines?

Basic data of epilepsy treatment according to guidelines, expert consensus guidelines and expert opinions are presented.

Key words: epilepsy, antiepileptic drugs, pharmacological treatment, guidelines.

Neurol. pro praxi 2009; 10(4): 228–236

Seznam citovaných léků a jejich zkratk

ACTH – adrenokortikotropní hormon
AZM – acetazolamid
CBZ – carbamazepin
CLB – clobazam
CZP – clonazepam
DZP – diazepam
ESL – eslicarbazepin
ETS – ethosuximid
FEL – felbamát
GBP – gabapentin
LCM – lacosamid
LEV – levetiracetam
LTG – lamotrigin
NTZ – nitrazepam
OXC – oxcarbazepin
PHB – phenobarbital
PHT – phenytoin
PGB – pregabalin
PRIM – primidon
RFM – rufinamid
STER – steroidy, prednison, ACTH
STIR – stiripentol
SUL – sultiam
TGB – tiagabin

TPM – topiramát
VGB – vigabatrin
VPA – valproát, soli kyseliny valproové
ZNS – zonisamid

Motto:

1. Postupovat přirozeně a nenásilně.
2. Pečlivě pozorovat.
3. Nevěřit slepě ani sebevětší autoritě.
4. Samostatně myslet.

doc. MUDr. Vladimír Vlach, CSc., 1967

Guidelines

V současné medicíně je v souvislosti s poskytováním zdravotní péče stále více citován pojem „guidelines“. Tento pojem zahrnuje určitá pravidla, pokyny, postupy či vodítka pro diagnostiku a léčbu jednotlivých zdravotních poruch. Jde o „instrukce, co, kdy a jak v medicíně dělat nebo nedělat“ (Rektor, 2008).

Guidelines jsou definovány jako systematicky vyvinuté údaje pro potřeby lékařů a pacientů, nápomocné při rozhodování o odpovídající zdravotní péči v konkrétní, specifické klinické situaci (Glauser, et al.).

V tomto sdělení uvádíme stručný přehled nejčastěji citovaných guidelines pro farmakologickou léčbu epilepsie, založených na různé síle důkazů: evidence based, šířeji pojaté národní guidelines na základě konsenzu expertů a průběžně aktuální informace expertů. Guidelines mají bezpochyby svá opodstatnění, ale i rizika (Shorvon, 2006), jak je uvádíme v tabulka 1.

Terapeutické guidelines u epilepsie, „evidence based“, založené na vědeckých důkazech

ILAE (Mezinárodní liga proti epilepsii) 2006: Doporučení pro iniciační monoterapii epileptických záchvatů a syndromů, založené na vědeckých důkazech

V roce 2006 byly publikovány Mezinárodní ligou proti epilepsii (ILAE-International League Against Epilepsy) guidelines pro iniciační monoterapii epilepsie, založené na vědeckých důkazech. Podkladem byly výsledky komplexní analýzy publikovaných studií z let 1940–2005 týkajících se léčby epilepsie. Zdrojem analýzy byly obvyklé databáze medicínských prací, Medline, Current Contents a Cochran Library. Publikované údaje

Tabulka 1. Potenciální přínos a rizika terapeutických guidelines

Potenciální přínos	Potenciální rizika
<ul style="list-style-type: none"> ■ zpřístupnění a praktické využití nových informací ■ dostupnost informací pro široký okruh lékařů i pro pacienty ■ zlepšení, standardizace zdravotní péče ■ zlepšení compliance ■ optimalizace léčby: účinnost/náklady ■ zviditelnění nevyřešených problémů, motivace k výzkumu, k vývoji nových léků a léčebných postupů ■ podklady pro kontakt s institucemi: odborné společnosti, vedení zdravotnických zařízení, jednání se zdravotními pojišťovnami, odborná stanoviska, posudkové a právní problémy 	<ul style="list-style-type: none"> ■ nepochopení, zneužití – chybná interpretace: nemohou nahradit klinický úsudek a individuální přístup, riziko schematizace, zjednodušení problému, nejde o regulaci či restrikcii ve smyslu „byrokratické medicíny“ ■ přísné vědecké, „evidence-based“ guidelines – úzký tématický záběr (účinnost), omezený počet studií ■ chybná doporučení – přesné vyhodnocení chybných údajů ze studií, chybná metodologie, osobní ambice, ovlivnění sponzorem ■ guidelines rychle stárnou, rychleji než jejich autoři

o léčbě epilepsie byly vyhodnoceny v souladu se současným konceptem medicíny založené na důkazech. **Význam studií** byl podle jejich kvality rozdělen do čtyřech **tříd I–IV**. Například pro zařazení studie do třídy I bylo předpokladem její zaslepené, randomizované a kontrolované uspořádání (RCT) s dostatečným trváním léčby (nad 48 týdnů), bez zvláštních vylučovacích kritérií, doloženy musely být údaje o účinnosti (bezzáchvatovost nad 24 týdnů) a efektivitě (setrvání na léčbě nad 48 týdnů) ve srovnání s adekvátním komparátorem, výsledky práce musely být náležitě statisticky zpracovány. Studie třídy II byly rovněž RCT, již nezahrnovaly jednu z dalších podmínek pro třídu I, do studií třídy III byly zahrnuty již méně průkazné randomizované, zaslepené či otevřené studie, do třídy IV byly zařazeny ostatní málo průkazné publikace, kazistiky a názory expertů.

Původním záměrem autorů bylo zodpovědět komplexní otázku: Která antiepileptika mají nejlépe vědeckými důkazy doložené užití pro iniciální monoterapii u pacientů s nově diagnostikovanou či neléčenou epilepsií? **Tedy která antiepileptika představují důkazy doloženou optimální iniciální monoterapii?** Prvním krokem bylo porovnání uspořádání a výsledků studií s řadou faktorů, které jsou pro volbu optimální léčby významné (tabulka 2). Z porovnání

vyplývalo, že údaje o optimální monoterapii nejsou z hlediska medicíny založené na důkazech v současné době dostupné. Studie systematicky sledují a analyzují zejména účinnost (frekvence záchvatů, bezzáchvatovost) a efektivitu (setrvání) na léčbě. Komplexní vyhodnocení optimální iniciální monoterapie podložené vědeckými důkazy tedy není možné. Otázka byla přeformulována a zjednodušena: **Která antiepileptika mají nejlépe vědecky doloženou účinnost a efektivitu pro iniciální terapii u pacientů s nově diagnostikovanou či neléčenou epilepsií?**

Na základě této analýzy byla vytvořena **doporučení na šesti hladinách významnosti (A-F) pro účinnost/efektivitu iniciální antiepileptické monoterapie**. Úroveň doporučení A a B znamenají potvrzenou, respektive pravděpodobnou účinnost/efektivitu iniciální monoterapie a představují antiepileptika první volby (tabulka 3).

Výsledky analýzy týkající se iniciální monoterapie u epilepsie nejsou z hlediska medicíny založené na důkazech příliš košaté a rozhodně nevystihují klinickou realitu.

Z celkových 50 klinických studií typu RCT a 7 metaanalýz naplnily kritéria třídy I pouze 4 studie, ostatní již byly třídy III–IV.

Rovněž **doporučení týkající se iniciální monoterapie (účinnost/efektivita) na nejvyšším**

stupni A, B (potvrzená/pravděpodobná) jsou stručná a týkají se jen fokálních (parciálních) záchvatů: lékem první volby jsou u dospělých CBZ, PHT, VPA, u dětí OXC, u seniorů GBP, LTG. Ostatní typy epileptických záchvatů a epileptické syndromy pak již léčíme na nižší úrovni důkazů, tedy na hladině možné/potenciální účinnosti/efektivity. Totéž se týká i léčby dalšími antiepileptiky, vyjma výše uvedených. Tato situace tedy neodpovídá klinické praxi a jistě se týká řady, ne-li většiny našich pacientů. Podrobnější údaje o evidence based důkazech shrnujeme v tabulce 4.

Jak jsme již uvedli, guidelines stárnou rychleji než jejich autoři. Tak tomu je i v případě citovaných ILAE guidelines z r. 2006. Příkladem může být studie s LEV třídy I, která v následujícím období prokázala jeho účinnost, která není nižší než účinnost CBZ u nově diagnostikované epilepsie u dospělých, na záchvaty fokální a generalizované tonicko-klonické (Brodie, at al., 2007).

Další slabou stránkou uvedených guidelines je skutečnost, že doporučení vycházejí z hodnocení účinnosti/efektivity léčby ve vztahu k frekvenci záchvatů. Netýkají se tolerability a bezpečnosti léčby a nezohledňují řadu dalších faktorů, které jsou nezbytné pro volbu optimální léčby u individuálního pacienta (tabulka 2). Můžeme se tedy shodnout s autory, že v současné době není v případě epilepsie dostatek vědecky podložených důkazů pro vytvoření standardů optimální iniciální monoterapie.

AAN a AES (Americká neurologická akademie, Americká epileptologická společnost), účinnost a tolerabilita nových antiepileptik 2004.

Tato doporučení vycházejí opět z analýzy provedených studií v letech 1987–2003, jsou dělena rovněž do tříd I–IV, kritéria jsou velmi blízká, doporučení jsou na čtyřech hladinách (prokázané, pravděpodobné, možné, neznámé).

Provedené analýzy a doporučení se v tomto případě soustředily na účinnost a tolerabilitu no-

Tabulka 2. Faktory ovlivňující výběr optimální antiepileptické léčby (Glauser, 2006)

Specifika léku	Specifika pacienta	Lokální, národní specifika
typ záchvatů/syndromu	genetické pozadí	dostupnost léku
specifická účinnost/efektivita léčby	věk	cena léku
nú závislé na dávce	pohlaví	úhrada zdravotním pojištěním
idiosynkratické reakce	polyterapie	
chronická toxicita	komorbidita	
teratogenicita	zdravotní pojištění	
karcinogenicita	schopnost p.o. příjmu léku	
farmakokinetika		
potenciální interakce		
léková forma		

Tabulka 3. Kritéria úrovně důkazů a doporučení pro iniciální monoterapii epilepsie, založené na vědeckých důkazech, ILAE 2006 (Glauser, 2006)

Úroveň důkazů pro iniciální monoterapii	Kritéria	Význam pro iniciální monoterapii	Doporučení pro iniciální monoterapii
A	> 1 studie třídy I nebo metaanalýza obsahující studii třídy I, nebo > 2 studie třídy II	Potvrzená účinnost / efektivita	Lék první volby
B	1 studie třídy I, nebo metaanalýza třídy II	Pravděpodobná účinnost / efektivita	Lék první volby
C	> 1 studie třídy III, zaslepená / otevřená	Možná účinnost / efektivita	Alternativní lék první volby
D	1 studie třídy III, zaslepená / otevřená	Potenciální účinnost / efektivita	Údaje o účinnosti / efektivitě léku jsou nedostatečné
E	> 1 studie třídy IV, zprávy, názory expertů nebo chybějící údaje	RCT pro posouzení účinnosti / efektivitě / neúčinnosti	Údaje o účinnosti / efektivitě / neúčinnosti léku nejsou dostupné
F	Průkaz neúčinnosti / neefektivitě / agravace záchvatů ve studiích I–IV	Lék je považován za neúčinný / rizikový pro agravaci záchvatů	Lék by neměl být užíván

Tabulka 4. Zjištěná úroveň důkazů pro iniciální monoterapii epilepsie, založená na vědeckých důkazech, ILAE 2006 (Glauser, 2006)

Typ záchvatu / syndromu	Úroveň důkazů účinnosti / efektivity léčby (řazeno abecedně)
POS (fokální, parciální záchvaty s/bez sekundární generalizace): dospělí	A – prokázaná: CBZ, PHT, (LEV – ...recentně publikovaná data, nezařazená do guidelines publikovaných v r. 2006) B – pravděpodobná: VPA C – možná: GBP, LTG, OXC, PHB, TPM, VGB D – potenciální: CZP, PRM
POS: děti	A: OXC B: 0 C: CBZ, PB, PHT, TPM, VPA D: LTG, VGB
POS: senioři	A: GBP, LTG B: 0 C: CBZ D: TPM, VPA
GTCS: dospělí	A: 0 B: 0 C: CBZ, LTG, OXC, PHB, PHT, TPM, VPA D: GBP, VGB
GTCS: děti	A: OXC B: 0 C: CBZ, PHB, PHT, TPM, VPA D: LTG, VGB
absence	A: 0 B: 0 C: ESM, LTG, VPA D: 0 F – neúčinnost/riziko zhoršení: CBZ, GBP, OXC, PHB, PHT, TGB, VGB
BECTS (rolandické záchvaty, benigní dětská epilepsie s centrotemporálními hroty)	A: 0 B: 0 C: CBZ, VPA D: GBP, STM
JME (juvenilní myoklonická epilepsie)	A: 0 B: 0 C: 0 D: CZP, LTG, LEV, TPM, VPA, ZNS F: CBZ, GBP, OXC, PHT, TGB, VGB

vých sedmi antiepileptik (GBP, LTG, TPM, TGB, OXC, LEV, ZNS) v porovnání s antiepileptiky klasickými, staršími. Zde uvádíme jen základní doporučení, v podrobnostech pak odkazujeme na uvedené citace a internetovou dosažitelnost (French et al., 2004; French et al., 2004).

I. Doporučení pro léčbu nově diagnostikované epilepsie (French et al., 2004). Závěry a doporučení jsou velmi blízké doporučením ILAE (Glauser et al., 2006), jsou šířeji formulo-

vány v porovnání k tolerabilitě léčby. Na úrovni A, B: pacienti s nově diagnostikovanou fokální epilepsií (záchvaty parciální, sekundárně generalizované) mohou být iniciálně léčeni klasickými staršími antiepileptiky, CBZ, PHT, VPA, PHB nebo novými antiepileptiky LTG, GBP, OXC nebo TPM. Výběr konkrétního léku závisí na dalších individuálních charakteristikách pacienta. Účinnost léčby staršími i novými antiepileptiky je obdobná, tolerabilita nových je lepší. Pro iniciální léčbu

TGB, ZNS, LEV nebyly dostupné důkazy (LEV – viz výše, stárnutí guidelines). Při iniciální léčbě dětských absencí je účinný LTG.

II. Doporučení pro léčbu refrakterní epilepsie (French et al., 2004).

Na úrovni A, B (tabulka 5): všech sedm nových antiepileptik je v add-on terapii u dospělých pacientů s refrakterní fokální epilepsií účinných. U dětí s refrakterní fokální epilepsií jsou v add-on terapii účinné GBP, LTG, OXC, TPM, pro zbylé tři léky nejsou údaje známé. Účinnost a nežádoucí účinky stoupají s dávkou léku, pomalá titrace je lépe tolerována, doporučovaný je postup pomalé titrace, při neúčinnosti léčby do maximálních tolerovaných dávek. U pacientů s refrakterní fokální epilepsií jsou v monoterapii účinné LTG, OXC, TPM, pro ostatní čtyři léky nejsou údaje známé. TPM je účinný v léčbě refrakterních primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů u dospělých a dětí, TPM a LTG jsou účinné při léčbě atonických záchvatů (drop-attacks) u Lennox-Gastautova syndromu.

Terapeutické guidelines u epilepsie, založené více než jen na vědeckých důkazech

Z výše uvedeného přehledu guidelines založených na dostupných vědeckých důkazech (Glauser et al., 2006; French et al., 2004; French et al. 2004) je zřejmé, že pro klinickou praxi nepřináší dostatek potřebných informací. Řada z nich je však známa z vědecky méně dokonalých prací a z klinické empirie (třída III–IV). Netýkají se pouze volby, účinnosti, efektivity a tolerance antiepileptické léčby, ale celé řady dalších významných položek, například taktiky léčby (zahajování, vedení, ukončování), léčby ve speciálních situacích (léčba dětí, žen ve fertilním věku a během gravidity, ve stáří, u somaticky a psychiatricky komorbidních pacientů, léčba epileptického statu aj.).

Zdrojem těchto prakticky významných informací pak jsou obvykle „národní guidelines diagnostiky a léčby epilepsie“, jejichž cílem

Tabulka 5. Doporučení pro léčbu refrakterní epilepsie novými antiepileptiky, založená na vědeckých důkazech, AAN 2004 (French, et al., 2004)

Lék	Parciální epilepsie, add-on, dospělí	Parciální epilepsie, add-on, děti	Parciální epilepsie, monoterapie	GTCS	Lennox-Gastautův syndrom
GBP	+	+	-	-	-
LTG	+	+	+	-	+
TPM	+	+	+	+	+
TGB	+	-	-	-	-
OXC	+	+	+	-	-
LEV	+	-	-	-	-
ZNS	+	-	-	-	-

Tabulka 6. Terapie epilepsie podle typu epileptického záchvatu, EpiStop 2007 (EpiStop, 2007), zvýrazněna jsou doporučení ILAE evidence based (Gausser, 2006)

Typ záchvatů	Léky 1. volby	Léky 2. volby *
fokální / parciální a/nebo sekundárně generalizované tonicko-klonické	CBZ, LTG, VPA	GBP, LEV, OXC, PGB, PHT, TPM
primárně generalizované tonicko-klonické	LTG, VPA	LEV, TPM
absence	LTG, VPA	ETS **
myoklonické	LTG ***, VPA	BZD, TPM, LEV

Tabulka 7. Racionální farmakoterapie u věkově vázaných epileptických syndromů, EpiStop 2007 (EpiStop, 2007).

Typ syndromu	Léky 1. volby	Léky 2. volby *
Westův syndrom (WS)	ACTH, VGB	BZD, LEV, STER, TPM, VPA
Lennoxův-Gastautův syndrom (LGS)	LTG, TPM, VPA	BZD, FBM
Myoklonicko-astatická epilepsie – Doose (MAE)	VPA	BZD, ETS, LTG
Dětské absence (CAE)	ETS, VPA	LTG
Juvenilní absence (JAE)	LTG, VPA	ETS, LEV
Epilepsie s velkými záchvaty po probuzení (GMA)	LTG, VPA	CZP, PRM, LEV
Juvenilní myoklonická epilepsie (JME)	LTG, VPA	CZP, PRM, LEV
Benigní parciální epilepsie s rolandickými hroty (BERS, BECTS)	SUL, VPA	CBZ, GBP
Landauův-Kleffnerův syndrom (LKS)	ACTH, DZP, VPA	LEV, STER, SUL

Poznámky autorů doporučení:

léky jsou řazeny abecedně a lze zvolit jako první kterýkoli z nich
léčba WS a LKS jen na specializovaných pracovištích

* léky 2. volby mohou být zvoleny jako léky 1. volby s ohledem na aktuální zdravotní stav, kondici nemocného a epileptický syndrom

** jen u syndromu dětských absencí

*** ne u těžké myoklonické dětské epilepsie (SMEI – severe myoclonic epilepsy in infancy, syndrom Dravetové).

je optimalizace diagnostiky a léčby v klinické praxi. Tyto guidelines vypracovávají specialisté-experti v epileptologii v různě širokém zastoupení. Podkladem doporučení je pak konsenzus expertů, zohledňující evidence based informace, ale i studie ověřené, prospektivní, naturalistické i vlastní empirické zkušenost, tedy i důkazy na úrovni III–IV.

V ČR je již tradičně dostupný **Soubor minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií** (7), vypracovaný a vydaný skupinou EpiStop s poslední reedicí v roce 2007. Centrálním tématem i zde zůstává volba antiepileptické léčby podle typu záchvatu a syndromu, jak uvádíme v tabulkách 6 a 7. Pro

srovnání je v tabulce 6 vyznačený úzký okruh léků doporučených dle ILAE v evidence based guidelines pro iniciační monoterapii.

Ve stručné a výstižné podobě jsou uvedena i další doporučení diagnostická a léčebná. Výhodou je, že standardy EpiStop jsou dostupné na webových stránkách.

V Evropě jsou z řady národních guidelines z hlediska diagnostiky, taktiky a výběru léčby u epilepsie často citovány guidelines v anglickém jazyce **NICE** (National Institute for Clinical Excellence, 2004) z roku 2004 (National Institute for Clinical Excellence, 2004) a **SIGN** (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) z roku 2003 (Scottish Intercollegiate Guidelines Network,

2003). Oproti českým doporučením je více prostoru věnováno některým otázkám diagnostiky, diferenciální diagnostiky a taktiky léčby, které jsou doplněny přehlednými tabulkami a schématy, řada informací je navíc doplněna údaji o důkazní síle doporučení. V SIGN je například uvedena praktická tabulka týkající se ožehavé otázky – vysazování antiepileptické léčby. Riziko rekurence záchvatů je doloženo studiemi a je vztaženo k faktorům: typ záchvatu, odpověď na iniciační léčbu, nález na EEG a doba remise. V NICE guidelines jsou tabulky k volbě léčby podle typu epileptického záchvatu a syndromu oproti české verzi obsažnější, doporučené léky jsou děleny na 1., 2. a další volbu. To, co je pro klinickou praxi důležité, je uvedení léků nevhodných, potenciálně záchvaty agravujících (tabulka 8), což kromě jednoho údaje v české verzi nenalzáme.

Názory expertů: konsenzus expertů, průběžná aktuální sdělení

Názory specialistů-expertů jsou **obvykle prvními terapeutickými vodítky-guidelines**, se kterými se na lokální či národní úrovni setkává každý, kdo začíná léčit epilepsii. Ostatně titíž experti se také podílejí na tvorbě národních guidelines.

Expertí pak působí na různé teritoriální úrovni: místní, národní a mezinárodní. V tomto rozsahu také tvoří léčebná doporučení. Rozsah geografické působnosti expertů však není zárukou úměrně narůstající kvality či přínosu jejich doporučení pro klinickou praxi. Dovolím si tvrdit, že názory a kvalita expertů působících na naší národní úrovni jsou zcela srovnatelné s experty nadnárodními. Totéž jistě platí v řadě případů o našich expertech na úrovni místní, lokální. Zde naopak mohou být optimální podmínky pro naplnění výstižně formulovaných postulátů doc.Vlacha, tedy pro „zdravý a individuálně vedený klinický úsudek a postup“, který nemohou nahradit žádná paušální, oficiální či autoritativní doporučení. V duchu uvedeného citátu nelze opominout a podcenit ani to, že při pečlivém

Tabulka 8. Volba léku podle typu epileptického záchvatu, NICE 2004 (National Institute for Clinical Excellence, 2004)

Typ záchvatu	Léky 1. volby	Léky 2. volby	Léky další volby	Léky nevhodné, potenciálně zhoršující záchvaty
Generalizovaný tonicko-klonický	CBZ, LTG, VPA, TPM	CLB, LEV, OXC	AZM, CZP, PHB, PHT, PRIM	TGB, VGB
Absence	ETS, LTG, VPA	CLB, CZP, TPM		CBZ, GBP, OXC, TGB, VGB
Myoklonický	VPA, (TPM)	CLB, CZP, LTG, LEV, PIR, TPM		CBZ, GBP, OXC, TGB, VGB
Tonický	LTG, VPA	CLB, CZP, LEV, TPM	AZM, PHB, PHT, PRIM	CBZ, OCBZ
Atonický	LTG, VPA	CLB, CZP, LEV, TPM	AZM, PHB, PRIM	CBZ, OXC, PHT
Fokální s/bez sekundární generalizace	CBZ, LTG, OXC, VPA, TPM	CLB, GBP, LEV, PHT, TGB	AZM, CZP, PHB, PRIM	

Tabulka 9. Volba léku podle epileptického syndromu, NICE 2004 (Hovorka a Nežádal, 2007).

Typ epileptického syndromu	Léky 1. volby	Léky 2. volby	Léky další volby	Léky nevhodné, potenciálně zhoršující záchvaty
Epilepsie s dětskými absencemi (CAE)	ETS, LTG, VPA	LEV, TPM		CBZ, OXC, PHT, TGB, VGB
Epilepsie s juvenilními absencemi (JAE)	LTG, VPA	LEV, TPM		CBZ, OXC, PHT, TGB, VGB
Juvenilní myoklonická epilepsie (JME)	LTG, VPA	CLB, CZP, LEV, TPM	AZM	CBZ, OXC, PHT, TGB, VGB
Generalizovaná idiopatická epilepsie pouze s GTCS	CBZ, LTG, VPA, TPM	LEV	AZM, CLB, CZP, OXC, PHB, PHT, PRIM	TGB, VGB
Fokální epilepsie kryptogenní / symptomatické	CBZ, LTG, OXC, VPA, TPM	CLB, GBP, LEV, PHT, TGB	AZM, CLZ, PHB, PRIM	
Infantilní spazmy (WS)	STER, VGB	CLB, CZP, VPA, TPM	NTZ	CBZ, OCBZ
Benigní parciální epilepsie s centrotemporálními-rolandickými hroty (BERS)	CBZ, LTG, OXC, VPA	LEV, TPM	SUL	
Benigní dětská okcipitální epilepsie (BOE)	CBZ, LTG, OXC, VPA	LEV, TPM		
Těžká myoklonická dětská epilepsie (SMEI)	CLB, CZP, VPA, TPM	LEV, STIR	PHB	CBZ, LTG, OXC, VGB
Epilepsie s kontinuálními výboji v synchronním spánku (CSWS)	CLB, CZP, ETS, LTG, VPA, STER	LEV, TPM		CBZ, OXC, VGB
Lennoxův-Gastautův syndrom (LGS)	LTG, VPA, TPM	CLB, CZP, ETS, LEV	FLB	CBZ, OXC
Landauův-Kleferův syndrom (LKS)	LTG, VPA, STER	LEV, TPM	SUL	CBZ, OXC
Myoklonicko-astatická epilepsie – Doose (MAE)	CLB, CZP, VPA, TPM	LTG, LEV		CBZ, OXC

Poznámky autora článku

Od doby vzniku výše uvedených doporučení (NICE 2004, Epistop 2007) se klinická praxe rozšiřuje o využití dalších nových antiepileptik, podle typu epileptického záchvatu/syndromu:

- PGB – má indikační spektrum obdobné s GBP, záchvaty fokální s/bez sekundární generalizace, epilepsie fokální symptomatické/kryptogenní
 ZNS – záchvaty fokální s/bez sekundární generalizace, epilepsie fokální symptomatické/kryptogenní
 RFM – Lennoxův-Gastautův syndrom
 LCM – záchvaty fokální s/bez sekundární generalizace, epilepsie fokální symptomatické/kryptogenní
 ECBZ – záchvaty fokální s/bez sekundární generalizace, epilepsie fokální symptomatické/kryptogenní

naslouchání a pozorování může být nejlepším vodítkem pro léčbu své choroby i pacient sám.

Celosvětový ohlas si získaly guidelines vycházející z konsenzu 51 významných amerických expertů v epileptologii (Karciski, Morell a Carpenter, 2001). Podkladem těchto guidelines bylo zodpovězení 21 otázek, týkajících se významných a častých situací při léčbě epilepsie.

Nešlo o zdůvodnění, na základě jakých důkazů či informací je otázka zodpovězena, **ale jak daný problém expert konkrétně v praxi řeší**, tedy jak sám prakticky funguje. Právě v tom jsou tyto guidelines přínosné. Navíc se domnívám, že otázky byly z hlediska klinické praxe dobře vybrány. Týkají se volby iniciální monoterapie, v případě neúspěchu alternativní monoterapie a kombinované léčby, kombinované add-on léčby ve vztahu k již zavedené konkrétní monoterapii, a to u epilepsií idiopatických i symptomatických, fokálních i generalizovaných. Inspirující a užitečné mohou být například údaje o tom, jak v klinické

praxi experti konkrétně realizují kombinovanou léčbu. Údaje na toto téma jsou v současné době zejména experimentální, klinické studie jsou jen tři, kromě supraaditivního efektu kombinace LTG a VPA se týkají jen klasických antiepileptik, navíc je v ostatních guidelines v takto široké verzi nenajdeme.

Další zodpovídané otázky jsou z okruhu speciálních situací v epileptologii a týkají se problematiky žen ve fertilním věku, stáří, pacientů s depresí či kognitivním deficitem a nakonec léčby epileptického statu. Výsledné odpovědi na 21 položených otázek jsou statisticky zpracovány, prezentovány formou tabulek a nabízejí pohled na širokou škálu možných řešení, která experti volí a v jakém početním zastoupení. Volba konkrétní léčby je pak řazena do priorit: lék 1. volby, lék 1.–3. řady. Seznámení se s těmito doporučeními je i dnes stále aktuální a pro klinickou praxi jistě motivující.

Významnými vodítky pro klinickou praxi jsou i **průběžná aktuální přehledová sdělení specialistů, expertů na významná témata týkající se léčby epilepsie**. Jsou dobře dostupná i v našem písemnictví, včetně tohoto časopisu. Jako příklad uvádíme: novinky v léčbě epilepsie (Karubova, 2008; Brázdil, 2009), limity a úskalí v léčbě epilepsie (Rektor, 2007), kombinovaná léčba u epilepsie (Hovorka a Nežádal, 2007), léčba specifických dětských syndromů (Komárek, 2007; Sýkora, 2007), nová antiepileptika (Rektor a Kuba, 2007), možnosti a včasné indikace invazivní léčby epilepsie (Brázdil, 2009) aj.

Závěr

V současné době, která přináší záplavu nových informací, je dostupnost doporučených, standardních postupů diagnostiky a léčby pro širokou veřejnost jistě významná, a tak je tomu i v případě léčby epilepsie. „Guidelines nám po-

máhají, vedou nás, pomáhají odlišit prokázané od neprokázaného, chrání nás před důsledky skutečných nebo domnělých chyb“ (Rektor, 2008).

Vždy bychom si měli uvědomit jejich výhody a nevýhody, jak uvádíme v tabulce 1. Guidelines v léčbě epilepsie představují především vodítka pro její volbu a vedení, nikoli regulace či restrikce léčby (Shorvon, 2007). Kdykoli je však překročíme, měli bychom o tom vědět a také vědět, proč tak činíme. Guidelines nemohou zastínit odpovědný individuální přístup ke konkrétnímu nemocnému, neboť na většinu problémů, které léčbu epilepsie provázejí, nejsou a zřejmě dlouho ještě nebudou dostupné údaje založené na vědeckých důkazech.

Hledání jednoty a jistoty je ostatně vždy složité. Řečeno slovy Jiřího Dolanského (2000): „Jsou samozřejmě analogie v průběhu a efektu léčby u skupin pacientů. Je však potřebné včas rozpoznat, kde je ta hranice, kdy nelze doktrínu použít, kdy škodí, kdy je třeba změnit taktiku“ (Dolanský, 2000). A tak vše opět zůstává na nás, na našich znalostech, klinických postřezích a dovednostech, na individuálně vedeném dialogu mezi námi a našimi pacienty. „Musíme si uvědomit, že pacient konzultuje svůj problém s námi, lékaři, ne se standardy.“ „My neseme odpovědnost, že nemocný bude léčen optimálně, podle nejlepší metody.“ „Pacient má na to právo.“ (Rektor, 2009).

Práce je podpořena výzkumným záměrem: Patofyziologie neuropsychických onemocnění a její klinické aplikace VZ 0021620816.

Literatura

1. Brázdil M. Moderní racionální terapie epilepsie. *Neurol. pro praxi* 2009; 10: 94–100.
2. Brodie MJ, Peruna E, Ryvlin P, Ben-Menachem E, Meencke HJ. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepin in newly diagnose epilepsy. *Neurology* 2007; 68: 402–408.
3. Dolanský J. *Současná epileptologie*. Triton, Praha, 2000: 1–165.
4. EpiStop. Soubor minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií. EpiStop, Maxdorf, Praha 2007: 1–58. (www.epistop.cz)
5. French JA, Kanner AM, Bautista J, Bergen D, Hirtz D, Montouris GD, Nespec M, Gidal B, Marks WJ, Turk WR, Fischer JH, Bourgeois B, Wilner A, Faugh RE, Sachdeo RC, Beydoun A, Glauber TA. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new onset epilepsy. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004; 62: 1252–1260. (www.aan.com/professionals/index/cfm)
6. French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, Theodore WH, Bazil C, Stern J, Schachter SC. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment of refractory epilepsy. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004; 62: 1261–1273.
7. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois E, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, Kalviainen R, Mattson R, Perruca E, Tomson T. ILAE Treatment Guidelines: Evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006; 1094–1120.

8. Hovorka J, Nežádal T. Kombinovaná léčba antiepileptiky u epilepsie: taktika, volba léků, interakce. *Neurol. pro praxi*, 2007; 2: 80–85.
9. Karceski S, Morrell M, Carpenter D. The Expert Consensus Guideline Series: Treatment of Epilepsy. *Epilepsy Behav* 2001; 2: A1–A50.
10. Komárek V. Léčba věkově vázaných epileptických syndromů s příznivější prognózou. *Neurol. pro praxi*, 2007; 2: 87–90.
11. National Institute for Clinical Excellence (NICE). The Epilepsies. The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Clinical Guideline 20. London 2004: 1–73. (www.nice.org.uk)
12. Rektor I. Farmakoterapie epilepsie: limity a úskalí. *Neurol. pro praxi*, 2007; 2: 80–85.
13. Rektor I. O padáku. In: Rektor I. *Neuroeseje*, Triton, Praha: 68–69.
14. Rektor I. O standardech. In: Rektor I. *Neuroeseje*, Triton, Praha: 70–74.
15. Rektor I, Kuba R. Nová antiepileptika u dospělých – nové informace. *Neurol. pro praxi*, 2007; 2: 70–74.
16. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and Management of Epilepsy in Adults. Edinburgh 2003: 1–49. (www.sign.ac.uk)
17. Shorvon S. We live in the age of the clinical guidelines. Editorial commentary. *Epilepsia* 2006; 47: 1091–1093.
18. Sýkora V. Liečba epileptických syndromov v detskom veku s nepriaznivou prognózou. *Neurol. pro praxi*, 2007; 2: 91–93.
19. Zárubová J. Novinky ve farmakoterapii epilepsie. *Farmakoterapie* 2008; 1: 13–18.

doc. MUDr. Jiří Hovorka, CSc.

Neurologické oddělení, neuropsychiatrické a epileptologické centrum, Neurochirurgická klinika 1. LF UK a ÚVN Nemocnice Na Františku, Praha 1
hovorka.neu@seznam.cz

