

Novinky v léčbě epilepsie

MUDr. Jana Zárubová, prof. MUDr. Petr Marusič, Ph.D.

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

V léčbě epilepsie dospělých lze farmakoterapií kontrolovat záchvaty u 70–80 % pacientů. Novinky lze rozdělit na oblast taktiky léčby, na možnost využít nové léčivé přípravky a případně (precizní) individualizovanou léčbu vzácných geneticky podmíněných epilepsií pomocí tzv. „orphan drugs“. Novinky v taktice spočívají v systematickém a pokud možno rychlém otestování vhodných léčivých přípravků v dostatečných dávkách pomocí krátkodobého a dlouhodobého plánu. Ke změně u nás došlo v oblasti záchranné „rescue“ medikace registrací bukalního midazolamu. V posledních letech byly v ČR na trh uvedeny nové léčivé přípravky pro přídatnou léčbu fokálních záchvatů (perampanel, brivaracetam), případně i generalizovaných tonicko-klonických záchvatů (perampanel), některé byly registrované jako „orphan drug“ (kanabidiol) pro vzácné epilepsie, další byly registrované a jejich uvedení na trh u nás lze do budoucna očekávat (cenobamát).

Klíčová slova: epilepsie, záchvaty, léčba, antiepileptika, protizáchvatové léčivé přípravky.

Novel approaches in pharmacological treatment of epilepsy

In adults, 70–80% of patients with epilepsy can be seizure free with pharmacological treatment. Novel approaches have been adopted in treatment strategies, new drugs have been introduced to the market and individualized precision therapy with a use of „orphan drugs“ have been successfully used in few well characterized genetically determined epilepsies. In the treatment strategy, a short – and a long-term plan should be established to test systematically for the efficacy of different drugs. Buccal midazolam has been registered as a „rescue medication“. New drugs have been introduced recently for add-on therapy of focal seizures (perampanel, brivaracetam) or generalized tonic-clonic seizures (perampanel), some has been registered as an „orphan drug“ (cannabidiol) for rare epilepsies, some has been registered (cenobamate) and their introduction to the market in the Czech Republic is expected in the future.

Key words: epilepsy, seizure, treatment, antiepileptic drugs, antiseizure medication

Úvod

Epilepsie jsou heterogenní skupinou neurologických jednotek, které začínají v různém věku, z různých příčin a projevují se různými typy neprovokovaných a/nebo reflexních epileptických záchvatů v různé frekvenci. Mají variabilní průběh a na léčbu reagují odlišně (Marusič et Zárubová, 2018).

Etiologicky jsou epilepsie nemoci komplexní – na jejich vzniku se různou měrou podílejí faktory genetické, epigenetické a různé inzulty mozku v průběhu života jedince. U jednotlivých epilepsií může určitá příčina jasně převládat, nebo až jejich kombinací do-

chází k epileptogenezi a následně ke klinické manifestaci onemocnění. V léčbě epilepsie dospělých stále dominuje farmakoterapie, která dokáže kontrolovat záchvaty u 70–80 % pacientů (Chen et al., 2018). Tradičně používáme výraz „antiepileptika“, ale v zahraniční literatuře se v posledních letech zdůrazňuje, že léčivé přípravky působí ve většině případů účinně pouze proti vzniku záchvatů (angl. anti-seizure medication, ASM) – nedokážou tedy epilepsii vyléčit. Výstižný český překlad – „protizáchvatové léčivé přípravky“ – zní poněkud neobratně, proto bude v článku používána dále zkratka ASM. Se zlepšující se znalostí příčin

epilepsie lze farmakoterapii častěji volit cíleně. U vývojových epileptických encefalopatií je možné až u třetiny postižených identifikovat genetickou příčinu – kauzální mutaci, např. SCN1A mutaci sodíkového kanálu u části pacientů se syndromem Dravetové, a léčit pak cíleně, v případě uvedeného syndromu např. stiripentolem. V případě etiologie autoimunitních zánětů, způsobujících limbické a paraneoplastické encefalitidy, je u části pacientů účinná léčba imunomodulační (kortikoidy a imunosupresiva), nikoli ASM.

Díky doporučeným protokolům a 3T MR mozku jsou lépe identifikovány vrozené va-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY:

MUDr. Jana Zárubová, jana.zarubova@epileptolog.eu

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

Cit. zkr: Neurol. praxi 2021; 22(3): 176–181

Článek přijat redakcí: 10. 3. 2021

Článek přijat k publikaci: 7. 5. 2021

INZERCE

dy vývoje mozku (fokální kortikální dysplazie, heterotopie šedé hmoty a další), které představují vyšší riziko farmakorezistence. U pacientů s touto etiologií je důležité při selhání dvou vhodně zvolených a do maximální tolerované dávky otestovaných ASM neváhat s doporučením do některého z center vysoce specializované péče pro farmakorezistentní epilepsie.

Taktika farmakoterapie epilepsií

Cílem léčby je, aby byl pacient bez záchvatů a bez nežádoucích vedlejších účinků, s optimální nebo co nejlepší kvalitou života. Přetrvávající závažné záchvaty, především tonicko-klonické (fokální, generalizované i s neznámým začátkem), představují riziko vyšší morbidit a mortality, včetně rizika náhlého neočekávaného úmrtí (SUDEP). Nekontrolované záchvaty mají důsledky neurobiologické a vedou k progresivnímu zhoršování funkcí mozku (zejména kognitivních), představují vyšší riziko komorbidit, poranění a jiných nehod, jako tonutí nebo opaření, a mají závažné psychosociální důsledky.

Pro účinnou a bezpečnou léčbu epilepsií je vždy základem správná diagnóza. Současná mezinárodní klasifikace epilepsií z roku 2017 (česká verze Marusič et al., 2017) může poskytnout rámec pro zařazení epilepsie konkrétního pacienta do skupiny epilepsií fokálních, generalizovaných, kombinovaných fokálních i generalizovaných nebo s neznámým začátkem. Podle klasifikace pak ošetřující lékař vytvoří pro jedince s epilepsií, ať už nově diagnostikovanou nebo aktivně probíhající, krátkodobý a dlouhodobý léčebný plán (Zárubová et Marusič, 2019).

Epilepsie jsou často doprovázeny komorbiditami, jejichž přítomnost, nebo i jen riziko vzniku, může výběr léčby ovlivnit. Stejně jako u jiných chronických onemocnění se na průběhu epilepsie i na úspěchu léčby podílí také faktory psychosociální, které nabízí možnost nefarmakologického ovlivnění pomocí pohybové aktivity, psychologické a sociální podpory.

Farmakorezistence je definována jako selhání dvou správně zvolených a v dostatečné dávce použitých ASM, ať již v následné monoterapii nebo v kombinaci (Kwan et al., 2010). V případě potvrzené farmakorezistence je nutné včas s pacientem diskutovat a případně

individuálně zvolit i jiné terapeutické možnosti: u žen s katameniálně vázanými záchvaty léčbu hormonální, např. kontinuální podávání kombinované jednofázové hormonální kontracepce, u indikovaných pacientů léčbu epileptochirurgickou, u některých dospělých pacientů lze zvážit modifikovanou Atkinsonovu dietu, u GLUT1 deficiencie je léčbou volby ketogenní dieta. Zásadní je aktivní přístup, neboť „time is brain“ platí ve většině případů i pro epilepsie. Pokud se nepodaří dosáhnout bezzáchvatovosti během jednoho roku léčby, je na místě vyšetření epileptologem (<https://www.clpe.cz/seznam-epileptologu>). V případě, že se jedná o pacienta s epileptogenní lézí, u kterého selhala dvě ASM, nebo o pacienta se záchvaty přetrvávajícími i po dvou letech léčby, nebo o pacienta se vzácnou epilepsií, měl by být odeslán k přešetření a zvážení dalšího postupu do některého z center vysoce specializované péče pro farmakorezistentní epilepsie.

Samostatnou kapitolou v taktice léčby epilepsie je využití „rescue“ neboli záchranné medikace, kterou indikujeme: 1. k zastavení tonicko-klonického záchvatu, zejména v situacích s rizikem rozvoje epileptického statu nebo v situacích, kdy je co nejrychlejší ukončení záchvatu žádoucí vzhledem k rizikům zdravotním (např. gravidita nebo přidružené komorbidit, pacienti po operacích) nebo sociálním (na cestách, v letadle apod.); 2. u pacientů s dostatečně dlouhou „aurou“, kdy lze aplikací zabránit rozvoji záchvatu s poruchou vědomí a/nebo přechodu do bilaterálního tonicko-klonického záchvatu (FBTCS). V těchto situacích je nutné aplikovat léčivý přípravek, který se rychle vstřebává a účinkuje v řádu minut. Takovou možnost poskytuje bukalně aplikovaný midazolam – jediný t.č. registrovaný léčivý přípravek je Buccolam®, který je v ČR dostupný v balení po čtyřech jednotlivě předplněných aplikátorech s obsahem 2,5; 5; 7,5 a 10 mg midazolamu. Buccolam® je dle SPC indikován k léčbě dlouhotrvajících, akutních, konvulzivních záchvatů u kojenců, batolat, dětí a dospívajících (od 3 měsíců do < 18 let). U dospělých ho lze předepsat, pokud nelze použít nebo nebyl při předchozím použití dostatečně účinný rektální diazepam a pacient s postupem souhlasí. Do dokumentace je nutné uvést:

Dop. při záchvatu (opakovaném, delším než X min., apod. – vypsat dle individuální situace u pacienta) podat Buccolam orální roztok 10 mg – vždy cca polovinu dávky na každou stranu úst (viz návod). U pacienta nelze použít nebo nebyl dostatečně účinný rektální diazepam a dle § 8 odst. 4 zákona o léku není jiný registrovaný přípravek potřebných vlastností t.č. na trhu dostupný. Pacient byl informován, že Buccolam orální roztok je dle SPC indikován k zastavení záchvatů u pacientů od 3 měsíců do < 18 let, ale že existuje doporučení k jeho použití i u pacientů dospělých – s postupem a s navrhovanou léčbou souhlasí.

Jinou indikací k jednorázové nebo krátkodobé farmakoterapii u lidí s epilepsií může být strach, obavy ze záchvatu ve výjimečných a emočně vypjatých situacích (svatba, promoce, pohřeb, rozvod aj.), při akutní nespavosti, v rámci letů přes časová pásma (jet lag) apod. V takových případech lze použít perorálně některý z benzodiazepinů. Diazepam (tablety) má účinek sedativní, antikonvulzivní a myorelaxační, relativně rychle se vstřebává. Klonazepam (tablety nebo kapky) a klobazam (tablety) se vstřebávají o něco pomaleji, oba mají účinek antikonvulzivní, klobazam je méně sedativní než klonazepam. Všechny tři výše uvedené mají dlouhý poločas – desítky hodin. U některých pacientů lze použít oxazepam (tablety), který má sice jen účinek anxiolytický, případně hypnotický, ale téměř žádný antikonvulzivní – výhodou je ale relativně kratší poločas, v řádu hodin, a tedy omezení útlumu po jeho podání.

Nové možnosti farmakoterapie

Perampanel a brivaracetam jsou na trhu už několik let, během kterých se vyprofilovaly jejich přednosti, rizika, vhodné indikace. Velmi omezené informace o možném teratogenním vlivu znamenají pečlivé zvážení podávání u žen ve fertilním věku.

Perampanel (PER) je derivát fenylbipyridiny. Mechanismus jeho unikátního antikonvulzivního účinku spočívá v selektivním nekompetitivním antagonismu glutamátových receptorů (AMPA) na membráně postsynaptických neuronů. Je tedy vhodným ASM do racionální kombinované farmakoterapie, protože nemá mechanismus účinku shodný s žádným jiným dostupným ASM. Je indikován

k přídatné léčbě fokálních a generalizovaných tonicko-klonických záchvatů (GTCS) u pacientů s fokální a genetickou (idiopatickou) generalizovanou epilepsií dospělých a dospívajících od 12 let věku. Počáteční denní dávka 2 mg se postupně zvyšuje o 2 mg za 1–2 týdny až do dosažení optimální terapeutické odpovědi. Obvyklá udržovací dávka je 4–8 mg denně, maximální denní dávka je 12 mg. Užívá se 1× denně na noc a podání těsně před spaním je vhodnou prevencí přechodných nežádoucích vedlejších účinků – ospalosti, instability nebo závratí. V posledních třech letech bylo publikováno a v klinické praxi ověřeno, že PER má vysokou účinnost a dobrou snášenlivost nejen u pacientů, kteří testovali více ASM, ale i jako první přídatná léčba. Předností je významná účinnost zejména na tonicko-klonické záchvaty, které pacienty nejvíce ohrožují. Výsledky španělské multicentrické observační studie, kde byl PER použit jako první přídatná léčba, prokázaly, že 44,7 % pacientů s fokální epilepsií bylo po jednom roce zcela bez záchvatů (Centellas, 2017). Z nežádoucích účinků se nejčastěji vyskytují již zmíněná ospalost a závratě; méně často nauzea, zvyšování tělesné hmotnosti, poruchy řeči, ataxie, únava, podrážděnost až agresivita (především po podávání vyšších dávek), úzkost, zmatenost, zastřené vidění, diplopie. Kombinace s levetiracetamem ani anamnéza psychiatrické komorbidit nezvyšují riziko psychiatrických nežádoucích vedlejších účinků (Volná et al., 2017). U některých pacientů může být přidání PER do kombinace výhodné k zvládnutí insomnie. U dospívajících s genetickými (idiopatickými) generalizovanými epilepsiemi s přetrvávajícími GTCS je přidání PER vhodné pro jeho vysokou účinnost i farmakokinetické vlastnosti (dlouhý eliminační poločas).

Brivaracetam (BRV) je propyl analogon levetiracetamu (LEV). Mechanismus jeho antikonvulzivního účinku je v ovlivnění synaptického vezikulárního proteinu 2A. Je indikován k přídatné léčbě fokálních záchvatů u dospělých, dospívajících a dětí s epilepsií ve věku od 4 let. Počáteční dávka je 25–50 mg 2× denně, která již může být dostatečně účinná. Postupná titrace tedy nemusí být u některých pacientů nutná a jde o první ASM, který je účinný od prvního dne zahájení léčby (Klein et al., 2020). V závislosti na terapeutické

odpovědi a toleranci lze nicméně dávku postupně upravit v rozmezí 25–100 mg 2× denně. Při poruše funkce jater je doporučeno nepřekračovat počáteční dávku 25 mg 2× denně a maximální dávku 75 mg 2× denně. Brivaracetam je od uvedení na trh evropských zemí stále častěji používán, dobře snášený ASM s vysokými počty respondérů. U pacientů s dobrou účinností LEV, ale nežádoucími behaviorálními a psychickými vedlejšími účinky, lze změnou na BRV, kterou je možné uskutečnit ze dne na den (over-night switch), až u 80 % pacientů dosáhnout stejné nebo lepší účinnosti a lepší snášenlivosti (Hirsch et al., 2018). Brivaracetam může být účinný i u pacientů, kteří v minulosti již užívali LEV a dobře ho snášeli, ale dostatečně nekontroloval jejich záchvaty. Z nežádoucích účinků se nejčastěji vyskytují ospalost a závratě; méně často nechutenství, nauzea, zvracení, zácpa, únava, celková slabost, nespavost, podrážděnost, úzkost, deprese. Brivaracetam je vhodným ASM do racionální polyterapie ať už s některým z blokátorů sodíkového kanálu nebo s ASM s jiným mechanismem účinku. Nedává smysl jeho kombinace s LEV.

Kanabidiol (anglicky cannabidiol, **CBD**) obsažený v léčivém přípravku registrovaném u nás pod názvem Epidyolex®, perorální roztok, byl registrován Evropskou lékovou agenturou (EMA) jako „orphan drug“ (lék pro vzácná onemocnění) v roce 2019. Patří do velké skupiny látek zvaných kanabinoidy, které se v přírodě vyskytují pouze v rostlinách konopí. Kanabidiol je po tetrahydrokanabinolu (THC) druhým nejdůležitějším z nich. Chemicky jsou CBD a THC blízké příbuzné, CBD ale nemá na rozdíl od THC psychoaktivní účinky, protože přímo nestimuluje kanabinoidní receptory CB1 a CB2. Působí na receptor GPR55, receptory TRPV, serotoninové receptory 1A a 3A a má protizánětlivé účinky. Kanabidiol prokázal antikonvulzivní účinnost jak u experimentálních modelů (Rosenberg et al., 2015), tak u pacientů s epileptickými vývojovými encefalopatiemi – Lennox-Gastautovým syndromem a syndromem Dravetové (Devinski et al., 2015) a jinými vzácnými epilepsiemi, např. u pacientů s tuberózní sklerózou, Aicardiho syndromem, Dooseho syndromem, CDKL5 deficitem a epilepsií spojenou s duplikací 15. chromozomu (Devinski et al., 2018). Je

rozpuštěný v tucích, relativně špatně se vstřebává po perorálním podání, což je možné 4–5× zlepšit jeho užíváním s tučným jídlem. Významně se metabolizuje játry. Z nežádoucích vedlejších účinků byly během randomizovaných, placebem kontrolovaných studií pozorovány útlum, ospalost, nechutenství, průjem, elevace transamináz – zejména při současném užívání s valproátem, při podávání vysokých dávek CBD a elevovaných transaminázách již před zahájením léčby. Některá léčiva mají s CBD významné lékové interakce. Induktory jaterního isoenzymu CYP3A4 (např. karbamazepin) snižují plazmatické koncentrace CBD. Inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol) hladiny CBD zvyšují. Při podávání CBD současně s klobazamem dochází k obousměrným farmakokinetickým interakcím. Podle jedné studie u zdravých dobrovolníků může docházet k (trojnásobnému až čtyřnásobnému) zvýšení hladin N-desmethylklobazamu (aktivního metabolitu klobazamu). Navíc byla pozorována zvýšená expozice 7-OH-CBD (aktivního metabolitu CBD), jehož plocha se pod křivkou koncentrace v krvi (AUC) zvýšila o 47 %. Zvýšené systémové hladiny těchto látek mohou vést k posílení účinku na záchvaty, ale i k nárůstu účinků nežádoucích. Současné podávání CBD a klobazamu zvyšuje výskyt somnolence a sedace.

Přípravek Epidyolex® je indikován k adjuvantní léčbě záchvatů spojených s Lennox-Gastautovým syndromem nebo syndromem Dravetové v použití společně s klobazamem u pacientů ve věku 2 let a starších. Epidyolex není dle databáze SÚKL hrazen ze zdravotního pojištění při poskytování ambulantní zdravotní péče. Vzhledem k registrovaným indikacím a nákladnosti je nyní léčba CBD omezena převážně jen na centra vysoce specializované péče pro farmakorezistentní epilepsie a je nutné schválení zdravotnickým zařízením a schválení žádosti o úhradu pojišťovnou.

Psychologická náklonnost lidí k léčivým přípravkům rostlinného původu a marketingová propagace vedly k velkému zájmu pacientů a jejich blízkých o CBD, a také k jeho syntetické výrobě. V současné době lze přes internet objednat a koupit desítky různých přípravků se syntetickým CBD, ve kterých je však koncentrace nízká a kvalita zpracování nezaručená.

Nová naděje pro pacienty s farmakorezistentní epilepsií

Cenobamát, [(1R)-1-(2-Chlorophenyl)-2-(tetrazol-2-yl) ethyl] carbamat, širokospektrý ASM, v současné době registrovaný v USA pod obchodním názvem Xcopri®, v Evropě pod obchodním názvem OntozryTM, pro přidatnou léčbu pacientů s fokálními epileptickými záchvaty. Mechanismus účinku tohoto léku je stále předmětem zkoumání. Kromě blokády sodíkového kanálu se předpokládá, že posiluje inhibici modulací GABAA receptorů. Řada center v evropských zemích včetně ČR se zúčastnila klinických studií s cenobamátem jako přídatnou terapií u pacientů s farmakorezistentními fokálními i generalizovanými záchvaty. Studie s fokálními záchvaty byly již ukončeny a potvrdily jeho účinnost, včetně výjimečně vysokého procenta pacientů zcela bez záchvatů, při podávání 100, 200 a 400 mg/den i dostatečnou bezpečnost v přídatné léčbě (Kraus et al., 2019). Studie se záchvaty generalizovanými dále běží a na jejich vyhodnocení je nutné ještě počkat.

Cenobamát se podává obvykle 1× denně, u vyšší denní dávky může být lépe tolerován v režimu 2× denně. Dávka se postupně pomalu titruje na cílovou denní udržovací 200–400 mg/den. U pacientů s lehkým až středním jaterním selháním je maximální denní dávka 200 mg/den.

Podle výsledků studie YKP3089 se nežádoucí vedlejší účinky, pro které byla účast ukončena, vyskytly u 5 % pacientů na placebo a u 11 % na 100 mg, 14 % na 200 mg a 21 % na 400 mg cenobamátu na den (Kraus et al., 2019). Mezi nejčastější nežádoucí účinky patřila ospalost, závratě, bolest hlavy, únava a diplopie. U tří z 437 pacientů se po podání cenobamátu objevila hypersenzitivní reakce, z toho u jednoho byla tato reakce závažná (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS). Respondérů (pokles frekvence záchvatů o ≥ 50 %) bylo během 12týdenní udržovací fáze ve skupině placebo 27 %, cenobamátu 100 mg/den 41,5 %, 200 mg/den 56,5 % a 400 mg/den 63 %. Bez záchvatů z nich bylo 1 % na placebo, 4 %, 11 % a 21 % na cenobamátu v dávce 100 mg, 200 mg a 400 mg/den, což jsou nejlepší dosažené výsledky v klinických studiích s ASM v přídatné léčbě fokálních záchvatů za posledních 25 let.

Precizní léčba geneticky podmíněných epilepsií

U vzácných epilepsií podmíněných genetickými mutacemi jsou kromě standardních ASM často používány léčivé přípravky ze skupiny „orphan drugs“ (stiripentol, felbamát, kanabidiol, retigabin), z nichž některé musejí být dováženy individuálně, protože nejsou v ČR registrované.

Jsou také indikovány léčivé přípravky, které zasahují na úrovni receptorové, kanálové dysfunkce způsobené patogenní variantou genové mutace. Některé byly dříve používány v jiných indikacích. Například fenfluramin (Fintepla®, orální roztok) v minulosti indikovaný k redukci nadváhy, nyní účinný u dětí se syndromem Dravetové nebo Lennox-Gastautovým. Everolimus (Votubia®, Afinitor®, Certican®) a sirolimus (Rapamycin®) používané jako imunosupresiva u transplantovaných pacientů mají prokázanou účinnost u přibližně 1/3 pacientů s farmakorezistentní epilepsií na podkladě tuberózní sklerózy, ale i u pacientů s fokálními kortikálními dysplaziemi. Jejich účinnost u těchto pacientů je dána zásahem do abnormní mTOR kaskády řízení množení buněk (Franz et al., 2018).

Podobně mohou být používány u pacientů s těžkými vývojovými epileptickými encefalopatiemi podmíněnými mutacemi GRIN2A memantin a dextrometorfan, u KCNT1 (gain of function) chinidin a u KCNA2 4-amidopyridin (Fampridine®).

Pro pacienty s GLUT1 deficiencí způsobenou mutací SLCA2 je léčbou volby ketogenní dieta, ASM nejsou účinné.

Některé mutace mají různé varianty, které působí na funkci např. sodíkového kanálu buď neutrálně, nebo ji zhoršují ve smyslu zvýšení (pak jsou na místě blokátory sodíkového kanálu) nebo snížení (pak jsou naopak blokátory sodíkového kanálu kontraindikovány).

Tato léčba je soustředěna v centrech, která jsou součástí evropské sítě pro vzácné epilepsie (EpiCARE) ve FN Motol/Nemocnice Na Homolce a FN u sv. Anny/FN Brno.

Režimová opatření a nefarmakologické možnosti

K úspěšné léčbě epilepsie a kvalitnímu životu s ní zpravidla nestačí jen správná farmakoterapie. Epilepsie zasahuje do všech

oblastí života jedince. Časté psychiatrické, kognitivní a behaviorální komorbiditativy zhoršují kvalitu života více než samotné záchvaty. Proto je důležitá péče komplexní, multidisciplinární. Neurolog má k dispozici jednoduché screeningové nástroje k zachycení deprese (NNDI-E), úzkosti (GAD-7), kognitivní dysfunkce (EpiTrack®). Složitější problémy řeší s klinickým psychologem, psychiatrem, specialisty jiných oborů, sociálním pracovníkem.

K adhezenci k léčbě přispívá aktivní účast lidí s epilepsií v procesu jejího managementu, včetně sdílení pravdivých informací. V současné době se stále více uplatňují moderní technologie v podobě aplikací k registraci záchvatů a jejich spouštěčů. V prevenci poranění, nehod pomáhají alarmany. Lékařům při rozhodování mohou pomoci nomogramy a algoritmy k rozhodování (např. <https://epipick.org/#/>, Asadi-Pooya et al., 2020) a v budoucnu větší zapojení umělé inteligence.

Přesto nelze zapomínat na nezastupitelnou úlohu terapeutického vztahu s lékařem, který poskytuje péči v kontinuitě časové a důvěřuje pacientovi, stejně jako pacient věří lékaři.

Retro i prospektivní studie v posledních letech naznačují, že fyzická aktivita a sport mohou být pro lidi s epilepsií prospěšné. Vedou ke zlepšení fyzické i psychické kondice, k redukci stresu a psychiatrických komorbidit. Mohou pomoci snížit počet záchvatů a případnou nadváhu, obezitu (Capovilla et al., 2016).

Sportování u lidí s kompenzovanou epilepsií nedoporučujeme omezit s výjimkou potápění, parašutismu a horolezectví. U lidí s nekompenzovanou epilepsií je vhodné posuzovat situaci individuálně se zohledněním typu záchvatů, jejich frekvence a případných spouštěčů.

Závěr

Novinky v léčbě epilepsií představují naději pro ty, u kterých se zatím nepodařilo dostat záchvaty pod kontrolu, ale i pro nově diagnostikované pacienty, u kterých může být léčba od začátku onemocnění účinná a bezpečná. Zcela novou možností je kauzální léčba epileptických vývojových encefalopatií, která brání progresivnímu poškození mozku geneticky znevýhodněných dětí.

LITERATURA

1. Asadi-Pooya AA, Beniczky S, Rubboli G, Sperling MR, Rampp S, Perucca E. A pragmatic algorithm to select appropriate antiseizure medications in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2020; 61(8): 1668–1677. doi: 10.1111/epi.16610. Epub 2020 Jul 22. PMID: 32697354.
2. Capovilla G, Kaufman KR, Perucca E, Moshé SL, Arida RM. Epilepsy, seizures, physical exercise, and sports: A report from the ILAE Task Force on Sports and Epilepsy. *Epilepsia* 2016; 57(1): 6–12. doi: 10.1111/epi.13261. Epub 2015 Dec 10. PMID: 26662920.
3. Centellas MF. Effectiveness and tolerability of perampamil in adolescents and adults as a first add-on therapy. An observational multicentre study. 71st Annual Meeting of the American Epilepsy Society, Washington, DC, USA. (2017, 12).
4. Devinsky O, Verducci C, Thiele EA, Laux LC, Patel AD, Filloux F, Szaflarski JP, Wilfong A, Clark GD, Park YD, Seltzer LE, Bebin EM, Flaminio R, Wechsler RT, Friedman D. Open-label use of highly purified CBD (Epidiolex®) in patients with CDKL5 deficiency disorder and Aicardi, Dup15q, and Doose syndromes. *Epilepsy Behav* 2018; 86: 131–137. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.05.013. Epub 2018 Jul 11. PMID: 30006259.
5. Devinsky O, Marsh E, Friedman D, Thiele E, Laux L, Sullivan J, Miller I, Flaminio R, Wilfong A, Filloux F, Wong M, Tilton N, Bruno P, Bluvstein J, Hedlund J, Kamens R, Maclean J, Nangia S, Singhal NS, Wilson CA, Patel A, Cilio MR. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol* 2016; 15(3): 270–8. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00379-8. Epub 2015 Dec 24. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2016; 15(4): 352. PMID: 26724101.
6. Franz DN, Lawson JA, Yapici Z, Ikeda H, Polster T, Nabbout R, Curatolo P, de Vries PJ, Dlugos DJ, Voi M, Fan J, Vauray A, Pelov D, French JA. Everolimus for treatment-refractory seizures in TSC: Extension of a randomized controlled trial. *Neurol Clin Pract* 2018; 8(5): 412–420. doi: 10.1212/CJP.0000000000000514. PMID: 30564495; PMCID: PMC6276348.
7. Hirsch M, Hintz M, Specht A, Schulze-Bonhage A. Tolerability, efficacy and retention rate of Brivaracetam in patients previously treated with Levetiracetam: A monocenter retrospective outcome analysis. *Seizure* 2018; 61: 98–103. doi: 10.1016/j.seizure.2018.07.017. Epub 2018 Jul 29. PMID: 30118932.
8. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment outcomes inpatients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: a 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol* 2018; 75: 279–86.
9. Klein P, Laloyaux C, Elmoufti S, Gasalla T, Martin MS. Time course of 75%-100% efficacy response of adjunctive brivaracetam. *Acta Neurol Scand* 2020; 142(2): 175–180. doi: 10.1111/ane.13287. Epub 2020 Jun 9. PMID: 32432339; PMCID: PMC7422720.
10. Krauss GL, Klein P, Brandt C, Lee SK, Milanov I, Milovanovic M, Steinhoff BJ, Kamin M. Safety and efficacy of adjunctive cenobamate (YKP3089) in patients with uncontrolled focal seizures: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, dose-response trial. *Lancet Neurol*. 2020; 19(1): 38–48. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30399-0. Epub 2019 Nov 14. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2020 Mar; 19(3): e3. PMID: 31734103.
11. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser, W, Mathern G, Moshe SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51(6): 1069–1077.
12. Liguori C, Izzi F, Manfredi N, D'Elia A, Mari L, Mercuri NB, Fabio P. Efficacy and tolerability of perampamil and levetiracetam as first add-on therapy in patients with epilepsy: A retrospective single center study. *Epilepsy Behav* 2018; 80: 173–176. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.01.001. Epub 2018 Feb 3. PMID: 29414548.
13. Marušić P, Ošlejšková H, Brázdil M, Brožová K, Hadač J, Horvorka J, Komárek V, Kršek P, Rektor I, Tomášek M, Vojtěch Z, Zárubová J. Nové klasifikace epileptických záchvatů a epilepsií ILAE 2017. *Neurol. praxi* 2018; 19(1): 32–36. doi: 10.36290/neu.2018.075
14. Marušić P, Zárubová J. Antiepileptika ve Farmakologie 2018. Grada Publishing. 228–242.
15. Rosenberg EC, Tsien RW, Whalley BJ, Devinsky O. Cannabinoids and Epilepsy. *Neurotherapeutics* 2015; 12(4): 747–68. doi: 10.1007/s13311-015-0375-5. PMID: 26282273; PMCID: PMC4604191.
16. Volná K, Kočvarová J, Zárubová J, Krijtová H, Novotná I, Tomášek M, Rektor I, Eliáš M, Doležalová I, Fábera I, Pail M, Kalina A, Martinkovič L, Šulc V, Brázdil M, Marušić P. Efektivita a tolerance perampamilu – multicentrická studie. 31. český a slovenský neurologický sjezd, 22.–25. 11. 2017.
17. Zárubová J, Marušić P. Epilepsie dospělých s přetrvávajícími záchvaty – jak postupovat. *Neurol. praxi* 2019; 20(4): 307–311. doi: 10.36290/neu.2019.133
18. Zárubová J. Farmakoterapie epilepsií z pohledu neurologa, epileptologa. *Klin Farmakol Farm* 2019; 33(2): 30–35.