prolékaře.cz | 2.7.2025

Aktualita z mezinárodního kongresu EEC 2024

Záchvaty plodí záchvaty – co vše má na svědomí nekontrolovaná epilepsie?

Druhé ze sympozií podpořených v průběhu kongresu European Epilepsy Congress (EEC) společností Angelini Pharma nabídlo vhled do úzce provázaných a vzájemně souvisejících dopadů nekontrolované epilepsie na všech úrovních – od buněčné až po společenskou a ekonomickou.

Důsledky záchvatů na úrovni buněk a neuronové sítě

Prof. Matthew Walker z Institute of Neurology, University College London, Velká Británie, nastolil úvodem otázku, zda jsou už pouhé izolované a krátké záchvaty epilepsie schopny navodit trvalé změny v mozku. *„O těch dlouhodobých je to známo – v literatuře najdeme data, že z experimentálních myší, jejichž mozek byl vystaven nepřetržité stimulaci o frekvenci 20 Hz, jich čtvrtina vyvinula status epilepticus do hodiny a 90 % do dvou hodin. Tedy že po určité době stimulace podobné záchvatům došlo k akutním změnám v excitabilitě neuronů i v konektivitě neuronové sítě,"* uvedl prof. Matthew.

Zdůraznil, že k akutním změnám v mozku však dochází již při kratších epizodách nadměrné aktivity. Studium tzv. kindlingu, jevu, který spočívá v progresivním zesilování odpovědi neuronu na opakovanou stimulaci, ukázalo, že u myší, které podstoupily podprahovou stimulaci mozku, tedy takovou, která nezpůsobuje záchvat, se postupně navyšovala odpověď neuronů, až došlo ke spontánním záchvatům nezávislým na stimulaci.

„Mechanizmus poškození neuronů souvisí s hromaděním reaktivních forem kyslíku v důsledku stresu vyvolaného pokračujícím nebo opakujícím se záchvatem. Nastává energetické selhání v důsledku mitochondriální dysfunkce, dochází k uvolnění cytochromu c a aktivaci kaspáz," uvedl prof. Matthew. Dlouhodobými důsledky nekontrolovaných záchvatů jsou zvýšená excitabilita sítě a změny v synapsích, změny inhibičních mechanizmů (narušení transportu chloridů) a změny interneuronální populace. Nekontrolované záchvaty pak prostřednictvím změn na buněčné úrovni negativně ovlivňují kognici a celkové zdraví mozku.

Důsledky záchvatů ve struktuře mozkové hmoty a v jejích funkcích

Dr. Marian Galovic z Univeritäts Spital Zürich, Švýcarsko, se úvodem svého sdělení podělil o své oblíbené přirovnání: *„Záchvaty jsou jako blesky při bouřce, které vidíme – aniž bychom však spatřili, co všechno se v odehrává uvnitř temného bouřkového mraku na tmavé noční obloze…"*

Pro demonstraci toho, jaký vliv může mít epilepsie na objem mozku, uvedl případ svého relativně mladého 40letého pacienta. Po prodělání čtyřdenního febrilního onemocnění se cítil unavený a pozoroval u sebe jistou změnu povahových rysů – začal být více agresivní. Při svém prvním konvulzivním záchvatu upadl v sanitce do bezvědomí a byl přijat na jednotku intenzivní péče pro nově vzniklý status epilepticus, který odezněl až po dvou měsících. Během nich mu byly podávány protizáchvatové léky (antiseizure medications; ASMs), sedativa a byl na ketogenní dietě.

„Protože příčina stavu nebyla známa, provedli jsme řadu vyšetření, mimo jiné i opakovanou magnetickou rezonanci mozku – poprvé 15. den hospitalizace, podruhé o dva týdny později. To, co jsme viděli, bylo ohromující. Během té doby došlo u pacienta k úbytku šedé hmoty o 13 %, s rozsáhlým postižením zejména kortexu."

Dr. Galovic proto provedl studii týkající se možné akcelerace „stárnutí mozku" u pacientů s fokální epilepsií oproti jejich vrstevníkům ve 3 věkových kategoriích: 18–<35 let, 35–<55 let a 55–<75 let [1]. U 75 % pacientů s fokální epilepsií byl zaznamenán úbytek šedé hmoty a rychlost „stárnutí mozku" ve všech věkových kategoriích byla ve srovnání se zdravými vrstevníky více než dvojnásobná. *„Epilepsie je tedy progresivní onemocnění, přičemž nejvíce se dynamika změn projevila v nejstarší ze sledovaných věkových kategorií,"* konstatoval přednášející.

Bez nadsázky katastrofální důsledky pro mozkovou kůru má podle sdělení Dr. Galovice refrakterní status epilepticus. *„Oproti pacientům s izolovanými záchvaty byl úbytek šedé hmoty v čase 80násobně rychlejší, dokonce byl 20násobně rychlejší než u pacientů s Alzheimerovou nemocí. Byla to ta nejrychlejší atrofie mozku, jakou jsem kdy viděl,"* zdůraznil Dr. Galovic.

Hypotetický model stárnutí mozku u pacientů s epilepsií podle Dr. Galovice vychází z primární epileptogeneze – na základě genetických faktorů a faktorů prostředí, precipitujících poranění a poškození způsobených záchvaty. Ale i následná progresivní neurodegenerace má pravděpodobně svou sekundární epileptogenezi v podobě dysfunkce sítě, záchvatů, úrazů hlavy a také vlivu užívaných léků.

„Zdá se, že to, co považujeme za úspěch léčby pacientů s epilepsií, tedy snížení frekvence záchvatů, má jen malý vliv na proces zrychleného stárnutí mozku," uvedl Dr. Galovic citát z publikace Jerryho Shiha [2]. Pro zastavení degenerace neuronů se jeví být přínosem chirurgická léčba – u většiny pacientů, kteří ji podstoupili, se proces výrazně zpomalil.

Chirurgický výkon však není vhodný pro každého pacienta, proto Dr. Galovic zdůraznil potřebu léků, které by nejenom potlačovaly záchvaty, ale které by byly schopny modifikovat přirozený průběh epilepsie. S využitím poměrně složitého protokolu zahrnujícího i hodnocení biomarkerů získaných magnetickou rezonancí aktuálně v rámci konsorcia ENIGMA probíhá celosvětový sběr longitudinálních dat s cílem identifikovat mezi současnými protizáchvatovými léky takové, které mají potenciálně i neuroprotektivní vlastnosti. První výsledky je možno očekávat přibližně v horizontu roku až dvou let.

Důsledky záchvatů na úrovni jednotlivce a společnosti

Prof. Adam Strzelczyk z Zentrum der Neurologie und Neurochirurgie, Goethe Universität Frankfurt am Mein, Německo, na závěr

prolékaře.cz | 2.7.2025

sympozia přidal řadu dat ilustrujících zátěž, kterou přináší nekontrolovaná epilepsie pacientovi i společnosti.

JAKÉ JSOU NÁKLADY?

Před více než dvěma roky byla provedena studie [3], která porovnávala přímé i nepřímé náklady u různých typů onemocnění mozku. *„Epilepsie z ní vyšla jako poměrně ‚levná', ale je tomu opravdu tak?"* zamyslel se prof. Strzelczyk. Upozornil, že v té době většina studií posuzovala hlavně pacienty bez záchvatů, tedy cca 60–70 % nemocných, kteří jsou schopni normálního osobního i pracovního života a mají nízké náklady na léčbu, především proto, že nepotřebují hospitalizace.

Před dvěma lety byla v Německu provedena nová multicentrická průřezová studie nákladů soustředěná na dospělé pacienty s epilepsií a faktory, které je ovlivňují [4]. *„Mezi přímými náklady, tedy tím, co je spojeno s léčbou, dominují dvě položky – protizáchvatové léky a hospitalizace. Tyto dvě položky spolu úzce souvisejí – pokud bychom moderní léky používali u pacientů dříve, snížili bychom počet hospitalizací, a tím i celkové náklady,"* uvedl prof. Strzelczyk.

Ještě důležitějším zjištěním je, že bezmála tři čtvrtiny nákladů vynaložených v souvislosti s epilepsií v Německu činí náklady nepřímé. *„Ty plynou mj. z toho, že lidé v produktivním věku kvůli svému onemocnění nemohou pracovat nebo pracují jen na částečný úvazek,"* konstatoval prof. Strzelczyk.

JAK CENA OVLIVŇUJE VÝBĚR PROTIZÁCHVATOVÝCH LÉKŮ?

Mezinárodní i národní doporučení hovoří o tom, že léčba má být volena s přihlédnutím k potřebám konkrétního pacienta a jeho preferencím. Ale je tomu v případě léčby epilepsie skutečně tak?

„Německo představuje druhý největší farmaceutický trh na světě a spolková vláda pečlivě sleduje náklady na léčbu. Díky tomu máme k dispozici údaje, ze kterých vyplývá, že navzdory příchodu nových, nákladnějších, ale zároveň účinnějších léků celkové výdaje na léčbu epilepsie od roku 2010 kontinuálně klesají," uved prof. Strzelczyk, a pokračoval: *„Jak je to možné? Většina pacientů je dnes na začátku léčena lamotriginem a levetiracetamem, tedy molekulami, které již mají svá generika. Jen velmi malá část pacientů s epilepsií je časně léčena novějšími léky. Obávám se, že se u nás jedná o stejný příběh, jaký byl popsán v loňském roce v časopisu Epilepsia v komentáři nazvaném Selhání užívání nových průlomových léčebných postupů u epilepsie."*

Ve zmíněném komentáři [5] se mj. píše, že v roce 2020 byly ve Spojených státech amerických uvedeny na trh dva nové ASMs: cenobamát pro fokální epilepsii a fenfluramin pro Dravetův syndrom. Oba nabízejí výrazně lepší účinnost než stávající léčba. Přesto bylo po dvou letech od uvedení na americký trh léčeno cenobamátem nebo fenfluraminem < 5 % dospělých s fokální epilepsií / Dravetovým syndromem, a to navzdory vyšší účinnosti a toxicitě srovnatelné se stávající léčbou.

CO TO ZNAMENÁ PRO KVALITU ŽIVOTA NEMOCNÝCH?

„Pacienti s epilepsií mají oproti běžné populaci obecně nižší kvalitu života, obvykle se uvádí, že až o 10 bodů při hodnocení standardizovaným dotazníkem EQ5D," uvedl dále prof. Strzelczyk s tím, že snížení se netýká jen celkového hodnocení, ale i v jednotlivých doménách (fyzické fungování, emoční stav) a v každém z jejich ukazatelů. *„U pacientů s epilepsií, zejména u pacientů s refrakterním onemocněním, pozorujeme typicky zvýšenou míru úzkostí a deprese. Bohužel, situace se v tomto ohledu za poslední dvě nebo tři desetiletí prakticky nemění,"* připomněl prof. Strzelczyk.

JAK ČASTÉ JSOU PŘI ZÁCHVATECH ÚRAZY?

Tento – podle názoru prof. Strzelczyka poněkud opomíjený – problém byl podrobně zmapován v systematickém přehledu [6], jehož autoři se zabývali pacienty s generalizovanými konvulzivními záchvaty a status epilepticus a poukázali na přímou souvislost nejen s úrazy hlavy, ale také obratlů a ramene.

Celostátní populační kohortová studie provedená v Severní Makedonii [7] prokázala, že pacienti s epilepsií mají ve srovnání s věkově odpovídajícími kontrolami vyšší výskyt zlomenin celkově, i zlomenin vztažených specificky k některým lokalitám. Vyšší riziko jakékoli fraktury bylo signifikantně spojeno s přítomností komorbidit (např. deprese, cévní mozkové příhody či demence) a také s užíváním více než dvou ASMs.

„Pravděpodobně zdaleka ne všechny zlomeniny souvisejí s pády při záchvatech," poukázal prof. Strzelczyk na další studii [8], která sledovala 626 po sobě jdoucích tonicko-klonických záchvatů u 411 pacientů s video-EEG monitoringem.

„Všichni sledovaní pacienti tedy leželi na lůžku – navzdory tomu došlo při záchvatech u 7 z nich ke zlomenině obratle. V přepočtu na počet pacientů to představuje 1,7 %, v přepočtu na počet záchvatů 1,1 %," konstatoval přednášející.

ÚMRTNOST JE VYŠŠÍ – ALE O KOLIK?

Prof. Strzelczyk se v další části odkázal na historickou finskou práci [9], ve které byli dlouhodobě sledováni vstupně mladí pacienti s epilepsií. V průběhu 40 let zemřel každý desátý pacient s kryptogenní epilepsií – zato však 30 % těch se symptomatickým onemocněním. Nejčastějšími příčinami úmrtí u nich byly status epilepticus (12 %), utonutí (18 %), ale především SUDEP (55 %).

„Víme, že riziko SUDEP roste přímo úměrně s refrakteritou epilepsie a že bezzáchvatovost naopak jeho riziko snižuje," uvedl prof. Strzelczyk. Připomněl také, že SUDEP postihuje často mladé pacienty, je proto mezi neurologickými příčinami na druhém místě co do počtu ztracených let života – před ním je pouze cévní mozková příhoda.

CO JE DŮLEŽITÉ PRO SAMOTNÉ PACIENTY?

To, co znepokojuje osoby s epilepsií nejvíce, však není riziko předčasné smrti. Prof. Strzelczyk připomněl výsledky šetření [10], podle kterých jsou z pohledu každodenních obav pacientů nejdůležitější otázky, zda budou moci řídit vozidlo, zda si uchovají práceschopnost, zda je nebudou postihovat záchvaty a zda nebude mít jejich léčba nežádoucí účinky.

Když pak byli pacienti v jiné studii [11] dotázáni, podle jakých atributů by se rozhodovali při volbě nově předepsané léčby, kterou dosud neužívali, na prvním místě bylo jednoznačně osvobození od záchvatů těsně následované zachováním kognice.

Literatura

1. Galovic M, van Dooren VQH, Postma TS et al. Progressive cortical thinning in patients with focal epilepsy. JAMA Neurol 2019; 76(10): 1230–1239. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.1708.

2. Shih J. Solid evidence for a thin hypothesis. Epilepsy Curr 2020; 20(1): 19–21. doi: 10.1177/1535759719892226.

3. Olesen J, Gustavsson A, Svensson M et al; CDBE2010 study group; European Brain Council. The economic cost of brain disorders in Europe. Eur J Neurol 2012; 19(1): 155–162. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03590.x.

4. Willems LM, Hochbaum M, Zöllner JP et al. Trends in resource utilization and cost of illness in patients with active epilepsy in Germany from 2003 to 2020. Epilepsia 2022; 63(6): 1591–1602. doi: 10.1111/epi.17229.

5. Klein P, Krauss GL, Steinhoff BJ et al. Failure to use new breakthrough treatments for epilepsy. Epilepsia 2023; 64(6): 1458–1465. doi: 10.1111/epi.17564.

prolékaře.cz | 2.7.2025

6. Grzonka P, Rybitschka A, De Marchis GM et al. Bone fractures from generalized convulsive seizures and status epilepticus-A systematic review. Epilepsia 2019; 60(5): 996–1004. doi: 10.1111/epi.14738.
7. Babunovska M, Jovanovski A, Boskovski B et al. Fractures in people with epilepsy: a nationwide population-based cohort study. Epilepsia Open 2023; 8(3): 1028–1037. doi: 10.1002/epi4.12776.
8. Frey K, Zöllner JP, Knake S et al. Risk incidence of fractures and injuries: a multicenter video-EEG study of 626 generalized convulsive seizures. J Neurol 2020; 267: 3632–3642. doi: 10.1007/s00415-020-10065-5.
9. Sillanpää M, Shinnar S, Long-term mortality in childhood-onset epilepsy. N Engl J Med 2010; 363: 2522–2529. doi: 10.1056/NEJMoa0911610.
10. Schwab C, Wadle NE, Knake S et al. Patients' knowledge about epilepsy-related risks, morbidity, and mortality: a multicenter cohort study from Germany. Epilepsy Behav 2021; 124: 108343. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.108343.
11. Rosenow F, Winter Y, Leunikava I et al. Relative importance of clinical outcomes and safety risks of antiseizure medication monotherapy for patients and physicians: Discrete choice experiment eliciting preferences in real-world study "VOTE". Epilepsia 2022; 63: 451–462. doi: 10.1111/epi.17137.

MUDr. Michaela Bachratá
Care Comm s.r.o.