

Jaké možnosti nám dnes poskytují protizáchvatové léky?

MUDr. Dana Vyskočilová

Neurologická klinika 3. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

Cenobamát (CNB) je indikovaný k přidatné léčbě fokálních záchvatů u dospělých pacientů s epilepsií bez adekvátní kontroly navzdory předchozí léčbě nejméně dvěma protizáchvatovými léky. V terapeutických dávkách účinkuje nejspíše prostřednictvím pozitivní alosterické modulace receptorů GABAA na nebenzodiazepinovém vazebném místě a také přednostní inhibicí perzistentních sodíkových proudů a posílením deaktivovaného stavu napěťově řízených sodíkových kanálů. Četné klinické zkušenosti s CNB svědčí pro vysokou účinnost ve smyslu dosažení bezzáchvatovosti, a to i u pacientů dosud farmakorezistentních. Současně se CNB zdá být lékem dobře tolerovaným s minimem nežádoucích účinků, a to i u starších pacientů. Pozornost při jeho užívání nicméně musí být věnována případným farmakokinetickým a farmakodynamickým interakcím a pozvolné titraci při zahájení léčby. Kontraindikován je u pacientů se vzácným familiárním výskytem krátkého QT intervalu. Jeho doporučené dávkování je 200–400 mg užívané v jedné denní dávce. Článek přináší dvě kazuistiky z praxe epileptologické ambulance FTN Praha.

Klíčová slova: epilepsie, cenobamát, doplňková léčba, starší pacient.

What options do anti-seizure medications provide us today?

Cenobamate (CNB) is a third generation anti-seizure medication with a dual mechanism of action indicated for the adjunctive treatment of focal-onset seizures in adult patients with epilepsy inadequately controlled despite prior treatment with at least two anti-seizure drugs. In therapeutic doses, it most likely acts through positive allosteric modulation of γ -aminobutyric acid type A (GABAA) receptors at the non-benzodiazepine binding site, as well as preferential inhibition of persistent sodium currents and enhancement of the deactivated state of voltage-gated sodium channels. Numerous clinical experiences with cenobamate testify to its high effectiveness in terms of achieving seizure freedom, even in patients who are still drug-resistant. At the same time, CNB appears to be a well tolerated drug with a minimum of adverse events, even in elderly patients. However, attention must be paid to potential pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions and gradual titration when starting treatment. It is contraindicated in patients with a rare familial occurrence of a short QT interval. Its recommended dosage is 200–400 mg/d taken in one daily dose. The article presents two case reports from the practice of the epileptology outpatient clinic of FTN Prague.

Key words: epilepsy, cenobamate, adjunctive treatment, elderly patient.

Zásady léčby epilepsie zůstávají v podstatě stále stejné a řídí se platnými standardy. Správný výběr léku, dobře zvolená iniciační dávka a rychlost titrace, další zvyšování dávky s průběžným hodnocením

efektu a bezpečnosti až do vymizení záchvatů nebo dosažení maximální tolerované dávky (MTP). Cílem terapie epilepsie je vymizení záchvatů, což zásadně zlepšuje kvalitu života pacientů. Pokud epileptické

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2025;26(4):338–341

<https://doi.org/10.36290/neu.2025.061>

Článek přijat redakcí: 20. 5. 2025

Článek přijat k publikaci: 4. 8. 2025

MUDr. Dana Vyskočilová

dana.vyskocilova@ftn.cz

záchvaty přetrvávají, hrozí u nemocných riziko předčasného úmrtí (obecně je 2–3× vyšší než u běžné populace), výskytu psychiatrických komorbidit (anxieta, deprese) či nežádoucích účinků vyplývajících z většího množství užívaných protizáchvatových léků. Podle starších publikací dosáhneme kompenzace prvním podávaným lékem přibližně v 50 %, druhým lékem v dalších asi 15 % a třetím lékem v dalších 5 % případů; přitom zhruba 30 % pacientů je refrakterních na léčbu protizáchvatových léků (anti-seizure medications, ASM) (Kwan, 2000; Olafsson, 2005). Toto paradigma však už zcela neplatí. Na samém začátku cesty pacienta je důležité určit správně etiologii epilepsie, abychom mohli pacientovi sdělit konkrétní prognózu. Podstatné změny doznala nabídka léků proti epilepsii. Velký rozmach nastal v devadesátých letech 20. století, dnes se pohybujeme v řádu několika desítek dostupných přípravků (red 2022).

Mění se rovněž doporučení pro terapii epilepsie podle typu záchvatů. K poslední aktualizaci doporučení v Česku došlo v roce 2021, avšak spíše v souvislosti s lepší tolerancí než s větší účinností nových léků (Epistop, 2021).

Práce z roku 2007 se zaměřila na systematické přidávání léků u souboru 155 pacientů s epilepsií trvající déle než pět let, kteří předtím nebyli kompenzováni. Autoři dosáhli u 28 % pacientů stavu bez záchvatů (první lék 17 %, druhý lék 14 %, třetí lék 15 %) (Luciano, 2007). S každým dalším lékem je tedy možné dospět k určitému úspěchu.

Snášelnost nových ASMs je obvykle lepší, než v případě starších léků, avšak je potřeba si uvědomit, že se objevují také nové nežádoucí účinky, na které jsme dosud nebyli zvyklí (např. behaviorální a psychické nežádoucí účinky).

Jedním z nejnovějších přírůstků do rodiny protizáchvatových léků je cenobamát. Jeho uvedení na trh ve Spojených státech amerických bylo schváleno americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) v listopadu 2019 pod firemním názvem Xcopri a na evropský trh vstoupil v březnu 2021 po schválení Evropskou lékovou agenturou (EMA) pod názvem Ontozry. Lék má duální mechanismus účinku, předpokládá se, že v terapeutických dávkách účinkuje nejspíše prostřednictvím

pozitivní alosterické modulace receptorů GABAA na nebenzodiazepinovém vazebném místě a také přednostní inhibicí perzistentních sodíkových proudů a posílením deaktivovaného stavu napěťově řízených sodíkových kanálů (Brázdil, 2022)

Plnit si sny i přes nepřízeň osudu, kazuistika

Paní Jitka, 52 let, výška 168 cm, hmotnost 97 kg

Matka pacientky zemřela na generalizaci gynekologického karcinomu v 58 letech, přičemž prodělala ischemickou CMP v 52 letech. Otec pacientky spáchal v 45 letech sebevraždu otravou neopioidními analgetiky.

Pacientka bydlí sama, má přítele, je bezdětná, pracuje jako administrativní pracovníce, v práci je spokojená. Nikdy neměla žádnou alergickou reakci.

Ve 34 letech prodělala operaci melanomu stehna vpravo.

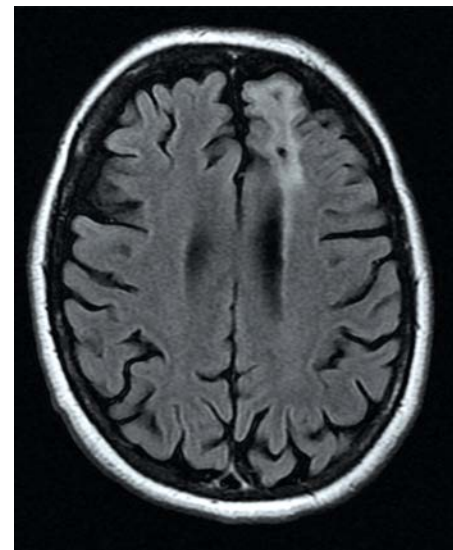
V 37 letech musela podstoupit další operaci, lymfadenektomii v oblasti pravého třísla, tehdy byla nalezena nádorová infiltrace melanomu v jedné uzlině.

V 38 letech následovala operace metastázy maligního melanomu v mozku vlevo frontálně o velikosti 6×3,5×4,5 cm. Tehdy bylo provedeno celotělové PET CT s negativním výsledkem.

V 39 letech byla hospitalizována na Neurologické klinice FTN pro nekonvulzivní epileptický status. Během epileptického statusu byla léčena VPA, LEV a PHE i.v. Domů byla propuštěna s medikací valproát 1 000 mg 1-0-1. Následně byla sledována ambulantně. Pacientka prodělala 2× fokální záchvat s poruchou vědomí (FIAS) během jednoho roku. Do medikace byl přidán lakosamid, na začátku 2×50 mg, titrace proběhla do dávky 2×150 mg, valproát zůstal ve stejné dávce 2×1 000 mg denně.

Ve 49 letech (od 6/2022) u pacientky nastalo zhoršení záchvatů. Byla opakovaně hospitalizována na Neurologické klinice FTN pro fokální epileptický paroxysmus s přechodem do BTCS. Během záchvatu byla popisována převážně tonická postura končetin, porucha řeči ve smyslu zárazu řeči, po záchvatu pacientka bývala dezorientovaná a měla oslabenou motoriku PHK.

Obr. 1. MRI paní Jitky; MRI, axiální FLAIR sekvence; zdroj Radiodiagnostické pracoviště, FTN, Praha



Pacientka své záchvaty popisovala následovně. Před záchvatem věděla, že záchvat přijde. Pociťovala tuhnutí v oblasti PHK, měla pocit, že se jí stáčí hlava doprava, což se opravdu během záchvatu stávalo. Mluvit nedokázala. Po záchvatu si stěžovala, že je velmi unavená. Záchvaty se zhoršovaly stresem, nevyspaním, úplňkem, menstruací. Menstruace byla v poslední době nepravidelná, během roku 2023 nastala v 50 letech menopauza. Je nám známo, že endogenní hormonální změny mohou ovlivnit výskyt, tíži a frekvenci záchvatů a u pacientek s epilepsií se menopauza může dostavit i v dřívějším věku (Zárubová, 2024). Frekvence těchto záchvatů byla 6× ročně.

V roce 2022 po zhoršení záchvatů byla provedena MRI mozku (T2 FSE, FLAIR a DWI a 3D T1 sekvencí) nativně a po aplikaci k. i. Byly popsány pooperační změny frontálně vlevo s gliózou a kalcifikacemi. Neprokázána restrikce difuze. Nález stacionární. Bez nových ložisek (Obr. 1). Na EEG v roce 2022 byl abnormální nález, trvale pomalé vlny vlevo se superpozicí rychlejších aktivit s maximem F vlevo, kde byly i četnější epileptiformní grafoelementy (EPI GE), pozadí vpravo normální.

Postupně byla na kontrolách navýšena dávka lakosamidu (až na 200-0-300 mg), přidán perampnel 4 mg. Hladiny ASMs byly v terapeutickém rozmezí.

Nadále měla pacientka stavy tuhnutí a brnění PHK, které se šířily směrem k obličeji cca 2× za měsíc. V únoru 2024 byl přidán ke stávající léčbě cenobamát (Ontozry). Lék postupně titrován

tizáchvatovým lékem s vysokou účinností i u farmakorezistentních pacientů. Při správném používání by neměl být problém s jeho tolerabilitou. Důležitá je jeho pomalá titrace (12 týdnů i více) s iniciační dávkou 12,5 mg/den a navyšování dávky každé dva týdny – 25 mg/den, 50 mg/den, 100 mg/den, 150 mg/den, 200 mg/den, případně dále až do 400 mg/den pro dosažení optimálního účinku. Důvodem pro pomalou titraci je možný výskyt nežádoucích účinků. Respektování pomalé titrace je nutné při zahájení léčby z důvodu prevence rozvoje závažné hypersenzitivní reakce DRESS (rash, eozinofilie, lymfadenopatie a další systémová postižení), kterou známe i u jiných léčiv.

Současně tento lék vyžaduje od ošetřujícího lékaře znalost možných farmakokinetických a farmakodynamických interakcí (cenobamát je převážně metabolizován v játrech) a jejich respektování. K možným úpravám konkomitantní medikace již byla publikována řada doporučení (Carreño, 2024; Steinhoff, 2024). Při užívání CNB může být nutné snížit dávky fenytoinu, fenobarbitalu (a jeho proléčiva primidonu), klobazamu a podle svých zkušeností také lakosamidu.

Cenobamát a jeho metabolity jsou vylučovány primárně močí, proto se má používat s opatrností u pacientů s poruchou funkce ledvin.

Je třeba zdůraznit pozitivní přínos nových ASM včetně cenobamátu, které mají mnohem méně nežádoucích účinků, než ASM 1. a 2. generace.

Cenobamát v dostatečné dávce umožní v řadě případů nejen kontrolu záchvatů, ale i snížení ostatních ASM nebo jejich dávek. Čím dříve s přídatnou léčbou cenobamátem začneme, tím dříve můžeme získat efektivní léčbu epilepsie.

Dle svých zkušeností se cenobamát jeví jako účinný lék s dobrým bezpečnostním profilem i u seniorů (starších pacientů), nejedná se tedy o lék určený jen pro mladší a střední generaci.

LITERATURA

1. Brázdil M. Cenobamát. *Cesk Slov Neurol N*. 2022;85(5):417-420.
2. Carreño M, Gil-Nagel A, Serratosa JM, et al. Spanish consensus on the management of concomitant antiseizure medications when using cenobamate in adults with drug-resistant focal seizures. *Epilepsia Open*. 2024;9:1051-1058.
3. Kwan P, Brodie MJ. Early Identification of Refractory Epilepsy. *N Engl J Med*. 2000; 342: 314–319.
4. Luciano AL, Shorvon SD. Results of treatment changes in

patients with apparently drug resistant chronic epilepsy. *Ann Neurol*. 2007;62:375-381.

5. Olafsson E, Ludvigsson P, Gudmundsson G, et al. Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: a prospective study. *Lancet Neurol*. 2005;4:627-634.
6. Redakce. Cenobamát – splní nový protizáchvatový lék očekávání neurologů? *Remedia*. 2022;32.
7. Soubor minimálních diagnostických a terapeutických stan-

dardů u pacientů s epilepsií. EpiStop 2021. Available from: https://www.epistop.cz/archiv/15_o_epistopu/492_epistandardy 2021.

8. SPC přípravku Ontozry.
9. Steinhoff BJ, Ben-Menachem E, Klein P, et al. Therapeutic strategies during cenobamate treatment initiation: Delphi panel recommendations. *Ther Adv Neurol Disord*. 2024;17:1-10.
10. Zárubová J. Žena a epilepsie. EpiStop 2024. Perimenopauza a posmenopauza. C: 127-129.