

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra biologických a lékařských věd

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉČBY ANTIEPILEPTIKY U DĚTÍ

Diplomová práce

Adverse effects of epilepsy medication in children

Zpracovala: Karolína Arnošová

Vedoucí práce: doc. MUDr. Josef Herink, DrSc.

2020

Prohlášení

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a jsou v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Hradci Králové

Poděkování

Děkuji doc.MUDr. Josefu Herinkovi DrSc. za rychlé a věcné připomínky a za ochotné a vstřícné vedení mé práce. MUDr. Marice Talábové děkuji za pomoc a ochotu při zpracovávání dotazníku na klinice ve FN HK. Největší dík patří mým rodičům, sestře a kamarádkám za podporu, které se mi dostávalo po celou dobu studia.

Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra Biologických a lékařských věd

Kandidát Karolína Arnošová

Konzultant doc.MUDr. Josef Herink DrSc.

Název práce Nežádoucí účinky léčby antiepileptiky u dětí

Cílem této diplomové práce bylo zjistit nejčastěji používaná antiepileptika v dětské epileptologii, jejich nežádoucí účinky a výsledky porovnat s epileptologií dospělých. V teoretické části je popsána etiopatogeneze, patofyziologie, klinická manifestace, typy záchvatů a epileptické syndromy. Stejně tak jsou popsána i specifika léčby epilepsie u dětí, a to jak farmakoterapie, tak i nefarmakologické možnosti léčby. Ve studii byla přesně polovina pacientů léčena monoterapií a druhá polovina kombinovanou terapií léčiv, což neodpovídá původní hypotéze, předpokládající převahu monoterapie. Nejčastěji používanými antiepileptiky u dětí byly valproát (62,5 %), lamotrigin (25 %) a topiramát s levetiracetamem (shodně 18,75 %), což odpovídalo pracovní hypotéze. Hypotéza předpokládající vyšší výskyt nežádoucích účinků u kombinované terapie byla potvrzena. Nejčastějším nežádoucím účinkem u dětí bylo ovlivnění celkové denní aktivity, vyskytující se u 83,33 % pacientů, i když s průměrným nejmírnějším ohodnocením. Dalšími nejčastějšími nežádoucími účinky byly poruchy pohybových funkcí (68,75 %), ovlivnění kognitivních funkcí (56,25 %) a zvýšená podrážděnost (56,25 %). Právě zvýšená podrážděnost se kvůli časté incidenci a vysokému průměru zátěžových bodů (20 ZB na pacienta) ukázala jedním z nejzávažnějších nežádoucích účinků.

Abstract

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Biological and medicinal sciences

Candidate Karolína Arnošová

Consultant doc.MUDr. Josef Herink DrSc.

Title of thesis Adverse effects of epilepsy medication in children

The aim of this thesis was to determine the most commonly used antiepileptics in children, its adverse effects and to compare these results with the adult epileptology. In the theoretical part there are etiopathogenesis, pathophysiology, clinical manifestation, types of the seizures and epileptic syndromes described. The specifics of epilepsy treatment in children, not only pharmacotherapy, but also non-pharmacological treatment options, were documented as well. In the study there was exact half of patients treated with monotherapy and the other half with combined therapy which is not in line with the original hypothesis that assumed a predominance of monotherapy. The most commonly used antiepileptics in children were valproate (62,5 %), lamotrigine (25 %), topiramate and levetiracetame (both in 18,75 %). The hypothesis assuming a higher incidence of adverse effects in combination therapy has been confirmed. The most common adverse effects in children were the effects on total daily activity, occurring in 83,33 %, even with the mildest score on average. Other common side effects were impaired locomotor function (68,75 %), cognitive impairment (56,25 %) and increased irritability (56,25 %). Due to the frequent incidence and high diameter of stress points (20 SP per patient), increased irritability proved to be one of the most serious side effects.

Obsah

ÚVOD.....	7
TEORETICKÁ ČÁST	8
1 Epileptické záchvaty u dětí	8
1.1 Etiopatogeneze epilepsie.....	8
1.2 Patofyziologie epilepsie.....	10
1.3 Klinická manifestace.....	11
1.4 Typy záchvatů.....	12
1.4.1 Parciální (fokální, ložiskové)	12
1.4.2 Generalizované záchvaty	13
1.5 Epileptické syndromy	15
1.5.1 Idiopatické fokální epilepsie	15
1.5.2 Symptomatické fokální epilepsie	15
1.5.3 Idiopatické generalizované epilepsie (IGE) s věkově vázaným nástupem	16
1.5.3.1 Benigní novorozenecké záchvaty.....	16
1.5.3.2 Myoklonická epilepsie v dětství.....	16
1.5.3.3 Epilepsie s febrilními záchvaty	16
1.5.3.4 Epilepsie s myoklonicko-astatickými záchvaty	17
1.5.3.5 Epilepsie s myoklonickými absencemi	17
1.5.3.6 Epilepsie s dětskými absencemi.....	17
1.5.3.7 Juvenilní absence	17
1.5.3.8 Juvenilní myoklonické epilepsie	18
1.5.3.9 Epilepsie s tonicko-klonickými záchvaty po probuzení.....	18
1.5.4 Symptomatické generalizované epilepsie podle věku výskytu.....	18
1.5.4.1 Westův syndrom.....	18
1.5.4.2 Lennox-Gastautův syndrom	19
2 Specifika léčby epilepsie u dětských pacientů.....	19
2.1. Farmakoterapie	21

2.1.1	Mechanismy účinků antiepileptik	21
2.1.2	Antiepileptika (AE).....	23
2.1.2.1	Antiepileptika I. Generace	23
2.1.2.1.1	Etosuximid (ESM)	23
2.1.2.1.2	Fenobarbital (PB).....	24
2.1.2.1.3	Fenytoin (PHT)	24
2.1.2.2	Antiepileptika II. generace	25
2.1.2.2.1	Karbamazepin (CBZ).....	25
2.1.2.2.2	Klonazepam (CZP).....	25
2.1.2.2.3	Kyselina valproová (VPA).....	26
2.1.2.3	Antiepileptika III. generace.....	26
2.1.2.3.1	Felbamát (FBM).....	26
2.1.2.3.2	Gabapentin (GBP).....	26
2.1.2.3.3	Lamotrigin (LTG)	27
2.1.2.3.4	Levetiracetam (LEV)	27
2.1.2.3.5	Oxkarbazepin (OXC)	27
2.1.2.3.6	Pregabalin (PGB)	28
2.1.2.3.7	Tiagabin (TGB).....	28
2.1.2.3.8	Topiramát (TPM)	28
2.1.2.3.9	Vigabatrin (VGB).....	29
2.1.2.3.10	Zonisamid (ZNS)	29
2.1.2.3.11	Eslikarbamazepin acetát (ESL)	29
2.1.2.3.12	Lakosamid (LCS).....	30
2.1.2.3.13	Perampanel (PER).....	30
2.1.2.3.14	Rufinamid (RUF)	30
2.1.2.3.15	Brivaracetam (BRV)	31
2.1.2.3.16	Stiripentol (STR).....	31
2.1.3	Další možnosti léčby	31

2.1.3.1	Chirurgické řešení	31
2.1.3.2	Adrenokortikotropní hormon a steroidy.....	32
2.1.3.3	Pyridoxin	32
2.1.3.4	Stimulace nervus vagus.....	32
2.1.3.5	Ketogenní dieta	33
2.2	Tabulka 1 Srovnání antiepileptik volby podle epileptického typu/syndromu u dětí a u dospělých ^{7,32,40,52,55,66,67}	34
2.3	Tabulka 2 Nevhodná antiepileptika podle epileptického typu/syndromu ^{7,33,35,52,55,67} 35	
PRAKTICKÁ ČÁST		36
3	Cíle výzkumu a hypotézy	36
4	Charakteristika vyšetřovaných pacientů	36
5	Metodika výzkumu	38
6	Analýza výsledků.....	39
6.1.	Rozložení terapie ve vyšetřovaném souboru	39
6.2	Celkové zhodnocení dotazníku	42
6.3	Zhodnocení dotazníku v závislosti na terapii.....	44
7	Diskuze	48
8	Závěr	52
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY		53
SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK.....		57
PŘÍLOHY		60

ÚVOD

Epilepsie postihuje asi 0,5-1 % populace (cca 50 milionů lidí; což přibližně odpovídá incidenci 24-50/100 000 za rok), nejvíce děti a starší osoby. Řadí se mezi nejstarší chronická onemocnění a jedno z nejčastějších neurologických onemocnění, které postihuje populaci bez ohledu na pohlaví, věk nebo geografické omezení. Většina epileptických záchvatů se však objevuje před 18. rokem života. Jejich příčinou jsou změny v mozkové aktivitě způsobené nadměrnými elektrickými výboji v mozku. Výboje mohou postihovat mozek parciálně (na jednom místě) nebo generalizovaně (po celém mozku).¹ Nejčastější formou generalizované epilepsie je juvenilní myoklonická epilepsie s maximem mezi 12–18 rokem a až 10% podílem na všech typech záchvatů.² WHO dále uvádí, že až 10 % populace prodělá během života alespoň jeden záchvat, to však ještě neznamená, že u všech bude epilepsie skutečně diagnostikována. Vlastní diagnóza je definována výskytem minimálně dvou a více nevyprovokovaných záchvatů. Asi 70 % pacientů odpovídá na farmakoterapii; po dvou letech bez záchvatu je možné uvažovat o vysazení medikace.¹ Vedle farmakoterapie je velmi důležité dodržovat životosprávu. Některé epilepsie (např. epilepsie s tonicko-klonickými záchvaty po probuzení) ani nutně farmakoterapii nevyžadují a stačí pouze důkladné dodržování režimových opatření (spánkový režim, vyhýbání se alkoholu, hypoventilaci, fotostimulace).³⁻⁵

Před nasazením farmakoterapie si lékař musí být jistý diagnózou epilepsie. Vlastní výběr antiepileptika je určován typem záchvatů, bezpečnostním profilem léku, dávkovacím režimem a také lékovou formou odpovídající věku pacienta.⁶ Léčbu nejprve začínáme nasazením monoterapie v co nejnižší možné dávce a jejím pomalým titrováním do co nejnižší dávky, která má efekt a nezpůsobuje žádné, nebo pouze minimální, NÚ. V případě její neúčinnosti se přidává další antiepileptikum. Při užití kombinované terapie máme sice vyšší šanci, že bude účinná, ale zároveň je zde i vyšší riziko nežádoucích účinků a lékových interakcí, na které je třeba si dávat pozor.^{2,7} V terapii dětí je důležité mít na paměti, že požadovaná dávka léčiva se mění s rostoucí hmotností a v průběhu vývoje se objevují i farmakokinetické změny. Obecně je známo, že starší děti požadují vyšší dávky léčiva než dospělá populace.^{3,5,8}

V případě farmakorezistentní epilepsie je potřeba co nejdříve zvážit chirurgickou terapii., která dosahuje úspěchu až u 80 % pacientů.^{9, 10}

TEORETICKÁ ČÁST

1 Epileptické záchvaty u dětí

Epilepsie je komplexní označení stavů se zvýšenou excitabilitou neuronů.³ Je popsáno kolem 40 epileptických syndromů, a to jak maligní (katastrofické) mozkové encefalopatie, které jsou věkově vázané a zpravidla končí fatálně, tak i benigní syndromy, které v některých případech nevyžadují ani léčbu.⁴ Příčinou záchvatu jsou změny v mozkové aktivitě neuronů způsobené nadměrnými elektrickými výboji v mozku. Tyto změny jsou časově limitovány.¹¹ Samotné onemocnění nemusí být diagnostikováno ve všech případech, protože mnohdy se jedná pouze o ojedinělé nebo specifickými podněty vyprovokované záchvaty (např. děti s febrilními záchvaty, posttraumatické epilepsie). Další problém může představovat rozlišení epileptického záchvatu od neepileptického, což je někdy velice složité, protože příznaky bývají podobné. Diferenciace je však velmi důležitá, až polovina dětí s podezřením na epilepsii, jí nakonec netrpí.¹¹ Případné nasazení medikace nepřináší jen zbytečnou zátěž organismu, ale i zbytečná – někdy i drastická – omezení aktivit oproti zdravému jedinci.¹²

1.1 Etiopatogeneze epilepsie

Jedná se o multifaktoriální onemocnění, které ovlivňují vnitřní i vnější faktory. Mezi vnější faktory se zejména řadí genetická predispozice k onemocnění a mezi vnitřní, endogenní, faktory se řadí buď ohraničené poškození mozku (např. absces, krvácení, infarkt nebo nádory atp.) nebo difuzní, bilaterální nebo multifokální poškození mozku (např. trauma, perinatální a perinatální encefalopatie, neuroinfekce, alkoholismus, abúzus drog, difuzní cerebrální hypoxie atp.).⁴

Mezinárodní liga proti epilepsii (ILAE) dělí epilepsie podle etiologie na strukturální a idiopatickou. V případě strukturální etiologie je přítomna strukturální abnormalita, viditelná při neurozobrazovacím vyšetření, která, společně s klinickým hodnocením pacienta, je nejpravděpodobnější příčinou pacientových problémů. Strukturální etiologie může být genetického původu, důsledkem infekce nebo metabolického onemocnění. Záchvaty mohou vyústit z genetické mutace, kde jsou základními příznaky geneticky podmíněné nemoci a závěr, že se jedná o geneticky podmíněnou epilepsii, může vycházet z rodinné historie určitého autozomálně dominantního onemocnění. Častá bývá infekční etiologie, kde záchvaty přímo souvisí s neuroinfekcí, kde se pak objevují jako její typický příznak (meningitida, encefalitida). Záchvaty mohou být také příznakem metabolického onemocnění

(např. pyridoxin dependentní epilepsie). Autoimunní záchvaty vznikají na podkladě autoimunně zprostředkovaného zánětu CNS. ¹³

Mezi rizikové faktory, které zvyšují riziko rozvoje, dekompenzace nebo relapsu záchvatů, patří pozitivní rodinná historie, vysoká teplota, mentální postižení, předčasné narození, ale i noncompliance, spánková deprivace, náhlá abstinence alkoholu a drog a prokonvulzivní vliv některých léků (xantiny, antipsychotika). ^{4,14} Děti představují rizikovou skupinu i proto, že v dětství se na incidenci epileptických záchvatů podílí často úrazy mozku. ⁵ Dvakrát zvýšené riziko záchvatů se objevuje u dětí, jejichž matky v těhotenství užívaly alkohol a kouřily. Riziko rekurence křečí zvyšuje incidence záchvatu v útlém věku, délka první epizody záchvatu, nízká teplota během prvního záchvatu, pozitivní rodinná historie pro febrilní křeče u první linie příbuzných a krátký rozestup mezi vzestupem teploty a začátkem záchvatu. ¹⁴

Podle věku dítěte rozlišujeme několik odlišných období. Novorozenecké období (od narození do 3. měsíce života), kojenecké a batolecí období (od 4. měsíce do 4. roku), dětské období (do 12 let) a juvenilní období (do 18 let). ^{5,12,15}

Novorozenecká prevalence záchvatů je asi 1,5 % a jejich výskyt je úzce spojen s nízkou porodní váhou a nízkých gestačním věkem. ^{3,11} U novorozeneckých záchvatů jsou hlavními etiopatogenetickými faktory hypokalcémie, hypoglykemie, hypoxicko-ischemická encefalopatie, vrozené metabolické poruchy, hyperbilirubinemie, trauma, intrakraniální krvácení atd. ^{5,16}

Nejčastější příčinou záchvatů u kojenců do 4 let bývají infekce CNS, kongenitální defekty nebo vrozené metabolické vady. Křeče jsou často vázány i na vysokou horečku. ^{3,16}

Dětské příhody do 12 let jsou většinou vázány na metabolická onemocnění a podkladem mohou být i traumata nebo infekce CNS. ^{3,16}

Adolescentní záchvaty se často vyskytují jako abstinenční příznak při vynechání drog či alkoholu, ale příčinou může být i trauma, nádor CNS nebo infekce CNS. ¹⁶

Úmrtnost u dětských pacientů s epilepsií je až 10krát vyšší v porovnání se zdravou dětskou populací. ¹⁴ Příčiny úmrtí mohou a nemusí souviset s onemocněním. Ve srovnání se zdravou populací je u epileptiků až 19krát vyšší riziko utonutí. Úmrtí přímo spojená s epilepsií zahrnují náhlou smrt epileptiků (SUDEP), status epilepticus (SE) a sebevraždu. ¹⁷ Až u 18 % úmrtí epileptiků se uvádí náhlá smrt epileptiků a řadí se tím na první místo nejčastějších úmrtí epileptiků spojených přímo s epilepsií. ¹⁸ SUDEP je definována jako

náhlá, nečekaná smrt nesouvisející s traumatem nebo s utopením, a ani post mortem se neodhalí specifický důvod úmrtí. Rizikovými faktory SUDEP jsou začátek onemocnění ve velmi nízkém věku, dlouhé trvání, refrakce epilepsie, ¹⁷ nekompensované epilepsie, polyterapie antiepileptiky a riziko úmrtí se zvyšuje úměrně s přetrváváním onemocnění až do dospělosti. ¹⁷

^{13,18} Časná úmrtí nemusí být nutně důsledkem záchvatu, ale i již existujícího neurologického postižení, např. nádoru mozku. ¹⁴

1.2 Patofyziologie epilepsie

Hlavním inhibičním transmittersem v CNS je kyselina gama-aminomáselná (GABA) a její deficit narušuje rovnováhu mezi inhibičními a excitačními transmittersy. Mezi hlavní excitační transmittersy se řadí glutamát a aspartát. U epileptiků se nachází vyšší hodnoty glutamátu v mozku a také vyšší denzita glutamátových a kainátových receptorů. Patologická paroxysmální neboli záchvatovitá, aktivita vzniká na podkladě porušení rovnováhy inhibičních a excitačních neurotransmitterových systémů, které jsou za fyziologického stavu rovnovážně regulovány. Při nerovnováze vzniká nedostatek inhibičních stimulů nebo naopak nadbytek stimulů excitačních. To má za následek zvýšenou excitabilitu mozkových neuronů. ¹⁹

Patofyziologie se různí u fokálních a generalizovaných epilepsií. U fokálních epilepsií se uplatňuje iniciální inzult v iritační zóně. ⁴ Iritiční zóna je oblast v mozku, se zvýšenou excitabilitou a generuje se zde patologická, epileptická aktivita, která je však nedostatečně synchronizována k tomu, aby vyvolala klinický záchvat. ³ Iniciální inzult je vyvolán exogenními (ohraňčené i neohraňčené poškození mozku) i endogenními faktory (genetické faktory). ²⁰ Iniciální inzult vede k poškození neuronů a změnám extracelulární tekutiny. Taková reorganizace pak vede k narušení fyziologické rovnováhy mezi inhibičními a excitačními mechanismy a vznikají neurony, které patologicky reagují buď zcela spontánně, nebo na podprahové podněty, které by u zdravého mozku záchvat nevyvolaly. ⁴ Nevyváženost inhibičních a excitačních mechanismů vede k vytvoření epileptického fokusu neboli epileptické zóny. Působením iniciálního inzultu tedy vzniká epileptogenní zóna (zóna počátku záchvatu), ze které je generován klinický záchvat, a to v případě, že dojde k propojení určitého kritického množství neuronů, které pracují dostatečně synchronizovaně. Následně se záchvat může šířit i do dalších částí mozku, než kde se nachází primární epileptogenní zóna. ³

U generalizovaných epilepsií vzniká záchvat v případě poškození endogenních systémů mozku, zejména purinových a peptidových modulačních mechanismů, jako je např. adenosinový systém. Tyto systémy většinou zastaví epileptickou aktivitu, která vzniká kvůli abnormálnímu chování mozkové kůry nebo kmenových struktur. V případě selhání těchto inhibičních mechanismů vzniká většinou časově omezený záchvat, který bývá spontánně zastaven. Vzácně se vyskytne status epilepticus, velice závažný a život ohrožující stav, o kterém mluvíme, pokud po 30 minutách pacient nenabude samovolně vědomí a záchvat pokračuje nebo se opakuje. ⁴

1.3 Klinická manifestace

Klinické projevy záchvatu závisí na tom, kde se nachází zóna počátku záchvatu a jak daleko aura, podle které může epileptik poznat, že přichází záchvat a může, nebo nemusí, podle toho reagovat. ^{1,3} Aura se vyskytuje asi u 10 % případů těsně před záchvatem a může se různě projevovat. Manifestace aury zahrnuje senzitivní (porucha čítí – mravenčení, brnění, svrbění) i sensorické (zrakové, sluchové, čichové, chuťové) symptomy. ²¹ Projevy epilepsie se dělí na motorické, senzitivní a sensorické, vegetativní, psychické a nespecifikované. Tyto symptomy pak mohou i nemusí být provázeny poruchou vědomí. ³

Motorické projevy se projevují na obličeji, trupu nebo na končetinách a jedná se o **klonické** projevy (záškuby, které v průběhu mění frekvenci i amplitudu), **tonické** projevy (napnutí končetin s pádem na zem), **atonické** projevy (ztráta svalového tonu a pád na zem), **hypermotorické** projevy (opakující se masivní až násilné pohybové automatizmy trupu a končetin) a patří sem i **pohyby axiálního svalstva** (otáčení hlavy, očí) a **automatismy**, do kterých spadají mimovolní oroalimentární pohyby (polykání, pomlaskávání, žvýkání) nebo hyperkinetické pohyby (chytání předmětů, ohmatávání a svlékání se). ^{3,4,22}

Mezi senzitivní projevy se řadí brnění, znecitlivění, pocit elektrického proudu a sensorické se dále dělí na vizuální iluze (blýskání, blikání), akustické iluze (bzučení, hučení, hlasy, tóny), chuťové iluze (kyselá, slaná, hořká, kovová chuť) a čichové iluze (zápachy, vůně). ³

Nejčastěji se objevující vegetativní projevy jsou bušení srdce, pocení, mydriáza, zblednutí, zčervenání, slinění, pomočení, manipulace s genitáliemi nebo epigastrické senzace jako dyskomfort zahrnující nauzeu a bolesti žaludku, které se mohou šířit směrem vzhůru, pocit prázdného žaludku, zvracení, škytání. ^{3,4}

Psychické symptomy se projevují strachem, úzkostí, iluzí již prožitého (délavu), pocitem vnuceného myšlení, snovými stavy nebo i halucinacemi. ³

Jako nespecifické projevy se bere někdy jen strnutí, civění, neobvyklý pocit v těle, hlavě.³

Porucha vědomí může být kvalitativní (dezorientace, zmatenost) nebo totální – kvantitativní (bezvědomí).⁴

Výše uvedené platí většinou pro děti starší tří let. U mladších jsou záchvaty těžko rozpoznatelné a klasifikovatelné, jelikož jsou často nezřetelné, projevují se netypicky a jsou obtížně diferencovatelné od normálních motorických a behaviorálních projevů. Také je nesnadné správně zhodnotit stav vědomí, bdělosti a vnímavosti k zevním podnětům a vzhledem k chybějícímu subjektivnímu popisu příznaků a aury je prakticky nemožné klasifikovat záchvaty na generalizované a fokální.³

1.4 Typy záchvatů

1.4.1 *Parciální (fokální, ložiskové)*

Parciální záchvaty začínají v ohraničené části mozku jedné hemisféry.³ Dělí se na idiopatické (geneticky podmíněné) fokální a symptomatické, přičemž idiopatická epilepsie se vyvíjí u jinak zdravého dítěte a symptomatická na podkladě diagnostikované abnormality CNS.²³ Projevy závisí na tom, kde se nachází epileptogenní zóna.³ Ta může být v temporálním, frontálním, parietálním nebo okcipitálním laloku.²³ Každý parciální záchvat se může rozšířit na druhou hemisféru a dochází tak k jeho sekundární generalizaci, který bývá obtížně rozeznatelná od záchvatu generalizovaného primárně, přičemž ovšem toto odlišení je klíčové pro nasazení správné terapie.¹⁶ Parciální záchvaty se rozlišují se na záchvaty jednoduché a komplexní. U **jednoduchých** parciálních záchvatů zůstává vědomí zachováno a mezi typické symptomy patří vegetativní projevy jako bolesti žaludku, šířící se směrem do krku, změny frekvence srdce, dechu, zčervenání, mydriáza, slinění nebo i pomočení.³ Mohou se vyskytovat i motorické symptomy, kterými může být postižena jakákoli část těla v závislosti na tom, kde se nachází epileptogenní zóna.¹¹ Většinou se projevují na jedné polovině těla, nejvíce pak na obličeji a horních končetinách.¹⁶ Někdy se objeví pouze naklonění hlavy nebo odchýlení oční osy směrem k poraněné části hlavy.⁵ Dalšími nápadnými projevy jsou změny chování a zpomalení nebo vymizení aktivity dítěte. Časté jsou i čichové, sluchové a chuťové iluze a výjimkou nejsou ani psychické projevy.³ Mezi psychické projevy se řadí prožití snových stavů, iluze již prožitého, derealizace a nepoznávání známého. Záchvat způsobuje poruchy vnímání, pozornosti, řeči, kognitivních funkcí a vyvolává emoce jako strach, úzkost, depresi.¹⁶ Patologická paroxysmální aktivita může zůstat lokální, ale někdy se šíří v rámci mozkové kůry, což vede k zapojování různých svalových skupin, v závislosti na lokalizaci, do

záchvatu. Takovému šíření s propagací do dalších částí mozku se říká jacksonský záchvat. **Komplexní** parciální záchvat trvá od třiceti sekund do tří minut a je charakterizován neschopností reagovat normálním způsobem na vnější podněty a následnou amnézií.¹¹ Nemocný je na pohled nepřítomen, zmatený, v obličeji se objevují emoce jako strach, úzkost, smích, tento stav samovolně odeznívá zpravidla do 15 minut po vlastním záchvatu. Typicky se objevuje i tonický stah krčního svalstva s otočením hlavy. U komplexního typu záchvatů předchází vlastní poruše vědomí stav označovaný jako aura. V zásadě se jedná o krátkodobé a individuálně variabilní sensorické vjemy a psychické pocity.¹⁶ Charakteristické jsou tzv. automatismy, stereotypní motorická činnost vyskytující se i ve stavu porušeného vědomí, které jsou při každém záchvatu stejné a patří mezi ně mlaskání, žvýkání, mnutí rukou, zapínání a rozepínání knoflíků oděvu apod.^{11,16}

Každý parciální epileptický záchvat může šířit přes mozkový kmen a odtud přes talamokortikální systém do obou mozkových hemisfér, kde vytváří několikafázový **sekundárně generalizovaný** záchvat, jehož léčba – jak již bylo naznačeno – se odlišuje od primárně generalizovaných záchvatů, a proto je jejich rozlišení klíčové pro zahájení farmakoterapie. Typické jsou změny chování, které pozoruje i okolí pacienta a předchází záchvat o několik hodin nebo klidně i dní. Tyto změny jsou označovány jako prodromy. Fáze takového záchvatu pak zahrnuje prodromy, auru, vlastní záchvat a postparoxysmální období, které je spojeno s únavou, bolestmi hlavy, spavostí, zmateností a agresivitou.¹⁶

1.4.2 Generalizované záchvaty

Stejně jako fokální se i generalizované záchvaty dělí na idiopatické a strukturální (symptomatické). Idiopatické se potom dále rozlišují na idiopatické s věkovou vazbou, idiopatické bez věkové vazby.¹⁶ U primárně generalizovaných záchvatů začíná paroxysmální aktivita v obou hemisférách, i když ne nutně rovnoměrně a charakteristická je pro ně ztráta vědomí. Patří sem absence (záchvaty bez křečí), myoklonické záchvaty, klonické záchvaty, tonické záchvaty, tonicko-klonické záchvaty a atonické záchvaty.³

Absence neboli také malé epileptické záchvaty, jsou nejméně nápadné formy generalizovaných záchvatů, které jsou v dětství velice typické.⁵ Jedná se o krátkodobou poruchu vědomí následovanou amnézií.⁵ Dítě se zahledí a zarazí aktuální činnost. Absence většinou po pár sekundách odeznívají, dítě se vrací zpět k činnosti, kterou provádělo před záchvatem, který registruje podle výpadku kontextu nebo reakce okolí (neodpovídá na oslovení atp.). Někdy může být zahledění doprovázeno i drobnými motorickými symptomy (záškuby víček či jiných obličejových svalů) nebo drobnými orálními automatismy.^{5,16}

Další velmi častou formou epilepsie u dětí jsou záchvaty **myoklonické**, které se projevují rychlými a krátkými záškuby jednotlivých svalů nebo svalových skupin v různé lokalizaci.¹¹ Vyskytují se jednotlivě nebo opakovaně a bez ztráty vědomí.^{3,16}

Klonické záchvaty jsou vždy spojeny se ztrátou vědomí.¹⁶ Jedná se o rytmické křeče většinou končetin s měnící se frekvencí a amplitudou.¹¹ Frekvence záškubů je menší než u myoklonického typu.¹⁶

Tonické záchvaty jsou další častou formou generalizovaného záchvatu u dětských pacientů a častou příčinou pádů epileptiků. Jedná se o svalový spasmus obličejového a trupového svalstva se současnou flexí horních a extenzí dolních končetin.¹⁶

Nejznámější typ záchvatů se objevuje okolo 2. – 3. roku a nazývá se **tonicko-klonický** záchvat,⁶

při kterém klonická fáze následuje po tonické.^{3,13} Záchvat může začínat náhle bez varování nebo může předcházet aura, což signalizuje sekundárně generalizovaný záchvat.³ Charakteristickým uvedením tonické fáze záchvatu bývá výkřik, způsobený tonem dýchacích svalů, a pád následovaný postupnou cyanózou, salivací a areflexií zornic. Poté následuje klonická fáze se zvýšením krevního tlaku a srdeční frekvence, během které může dojít k pokousání jazyka a uvolnění svěračů, tedy inkontinenci.^{11,16} Záchvat obvykle trvá asi 2 minuty a končí svalovou hypotonií a bezvědomím. V pozáchvatové fázi se objevují svalové bolesti, dítě je unavené, zmatené a usíná.^{3,11} Přibližně po 15 minutách sice porucha vědomí ustupuje, přetrvává však zmatenost a únava. Generalizované tonicko-klonické záchvaty se mohou kumulovat.¹⁶ V případě kumulace záchvatů může pak tento stav přetrvávat 30 minut a déle, včetně poruchy vědomí. Jedná se o nebezpečný, život ohrožující, epileptický stav (status epilepticus), s mortalitou okolo 20 %. I když se u dětí vyskytuje častěji než u dospělých, tak dětská mortalita je nižší.³ Při pádu se postižený často poraní, proto je důležité z okolí eliminovat prvky, které by zranění mohly způsobit.¹⁶

Atonické záchvaty se můžou projevit pouze drobnými potížemi (např. poklesem hlavy), může však dojít k pádu z důvodu ztráty tonu posturálních svalů. Jejich trvání není delší než několik sekund a nemusí nutně dojít ani ke ztrátě vědomí.⁷ Diagnostické rozlišení tonických a atonických záchvatů může být někdy obtížné.¹⁶

Nejčastější generalizovanou epilepsií u dětí je juvenilní myoklonická epilepsie, která začíná u časně dospívajících a představuje až 10 % všech případů.²

1.5 Epileptické syndromy

Věk a stupeň vývoje nervového systému se podílí na typu epileptického záchvatu a epilepsie se v tomto ohledu dělí na syndromy s věkovou vazbou a syndromy bez věkové vazby. Oba typy se dále rozlišují na benigní s obecně příznivou prognózou, které mnohdy spontánně odezní bez nutnosti léčby a maligní, u kterých je to naopak. Syndromy Westův a Lennox-Gastautův patří do skupiny syndromů s věkovou vazbou, vznikají na podkladě **epileptické encefalopatie**, což znamená, že jejich paroxysmální aktivita ovlivňuje a poškozuje vývoj a mozkové funkce jedince.³

1.5.1 Idiopatické fokální epilepsie

Řadí se sem benigní dětská epilepsie s centrotemporálními hroty (tzv. rolandická) a dětská epilepsie s okcipitálními hroty.³ Nejčastější idiopatickou parciální epilepsií v dětství je **Rolandická epilepsie**.²⁴ Obecně vykazuje velmi dobré tendence k spontánnímu vymizení, a pokud nejsou záchvaty moc časté, tak není nutná léčba. Častěji se vyskytuje u chlapců. Typicky se objevuje ve věku od 4–10 let, obvykle s vazbou na spánek.²⁵ K vlastním záchvatům dochází krátce po usnutí nebo naopak brzy před probuzením.²³ Symptomy závisí na lokalizaci epileptogenní zóny a patří mezi ně krátké klonické křeče jednotlivých svalových skupin v obličeji, záškuby horní končetiny, chrčení, polykání, slinění.¹⁵ Může a nemusí se vyskytovat aura v podobě parestezie v oblasti ústní dutiny.²³ Dalším typem je **Benigní epilepsie s okcipitálními hroty** (Panayiotopoulosův syndrom a Gastautův syndrom). Ta začíná mezi 3-14 lety.²³ Panayiotopoulosův syndrom (PS) s časným počátkem je druhý nejčastěji věkově vázaný fokální epileptický syndrom. Nejčastěji se vyskytuje u dětí ve věku 4–5 let.²⁵ Typické jsou pro něj dlouhé noční záchvaty s deviací očí, zvracením a vegetativními projevy.²³ Nejčastějším vegetativním projevem je bledost, může být přítomna tachykardie, mydriáza a porucha termoregulace. Gastautův syndrom (GS) má maximum výskytu ve věku 8–9 let a označuje se jako okcipitální epilepsie s pozdním začátkem. Ve srovnání s PS má horší prognózu. Charakteristický je náhlý nástup a konec záchvatu. Mezi projevy GS dominují jednoduché halucinace charakteru pestrobarevných kruhů. Mezi dalšími častými projevy se objevuje stočení očí a výrazná bolest hlavy. Na rozdíl od PS se zvracení objevuje vzácně.²⁵

1.5.2 Symptomatické fokální epilepsie

Patří sem epilepsie temporálního laloku, frontálního laloku, parietálního laloku a okcipitálního laloku.²³ Vyskytují se spíše u dospělých.¹⁶ **Epilepsie temporálního laloku** je nejčastější formou symptomatické fokální epilepsie u dětí i dospělých.²³

Charakteristickým projevem je zástava činnosti s upřeným pohledem (tzv. *staring spells*) v kombinaci s automatismy v oblasti úst nebo horní končetiny. Postiktálně se typicky dostavuje zmatenost, únava a bolest hlavy. Aura se objevuje ve formě čichových nebo chuťových halucinací často v kombinaci s pocitem prožitého.²³ Epilepsie temporálního laloku obvykle trvá déle než minutu.³ Od absence se liší délkou záchvatu, postiktálními změnami a aurou.²³

1.5.3 Idiopatické generalizované epilepsie (IGE) s věkově vázaným nástupem

IGE tvoří téměř 1/3 všech epilepsií, jsou typicky vázané na věk nebo probuzení a mezi časté vyvolávající faktory patří fotostimulace a spánková deprivace. Jedná se o ty epilepsie, kde chybí strukturální léze na CNS, která by mohla být podkladem onemocnění a chybí i metabolická nebo jiná patologická abnormalita, jsou zřejmě geneticky podmíněné. Řadí se sem tyto podjednotky: benigní idiopatické novorozenecké záchvaty (benigní idiopatické novorozenecké křeče BINNC a benigní familiární novorozenecké křeče BFNNC), myoklonická epilepsie v dětství (MEI), epilepsie s febrilními záchvaty (EFS+), epilepsie s myoklonicko-astatickými záchvaty (EM-AS), epilepsie s myoklonickými absencemi (MAE), epilepsie s dětskými absencemi (CAE), juvenilní myoklonická epilepsie (JME), juvenilní absence (JAE) a epilepsie s generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty po probuzení.²⁶

1.5.3.1 Benigní novorozenecké záchvaty

Tyto záchvaty se dále dělí na benigní idiopatické novorozenecké křeče (BINNC) a benigní familiární novorozenecké křeče (BFNNC), patří mezi syndromy s dobrou prognózou a vznikají u jinak zdravých dětí. Typicky se objevují klonické křeče a někdy apnoe. BINNC se většinou vyskytují mezi 4. a 6. dnem života a s mírnou převahou u chlapců. BFNNC se vyskytují mezi 2. a 3. dnem života.^{5,15}

1.5.3.2 Myoklonická epilepsie v dětství

Tato forma se vyskytuje mezi 6. měsícem až 3. rokem života a hlavním provokačním faktorem je fotostimulace. Vědomí nebývá porušeno a psychomotorický vývoj dětí je normální. Vyskytují se krátké, pár sekund trvající, myoklonické záškuby v sériích nebo jednotlivě a většinou v bdělém stavu.²⁶

1.5.3.3 Epilepsie s febrilními záchvaty

Jedná se o geneticky podmíněné onemocnění a od obyčejných febrilních křečí liší nástupem onemocnění (před 6. měsícem) a trváním i po 5. roce. Typicky se vyskytují febrilní křeče

v kombinaci s dalším typem záchvatu a záchvaty nejsou vázány na teplotu, jak je tomu u klasických febrilních křečí. ²⁶ Prognóza je příznivá a trvalé podávání antiepileptik po záchvatu není nutné. ¹⁵

1.5.3.4 Epilepsie s myoklonicko-astatickými záchvaty

Tzv. Dooseho syndrom je obtížné rozeznatelný od Lennox-Gaustatova syndromu, oproti kterému chybí tonické záchvaty a prognóza je příznivější (až 50 % pacientů dosahuje bezzáchvatového stádia s normálním psychomotorickým vývojem) a dále od atypické benigní parciální epilepsie. ^{15,23} Před nástupem onemocnění je typický normální vývoj nervové soustavy a normální MRI. Začíná se rozvíjet mezi 7. měsícem až 6. rokem života. U postižených dětí jsou symetrické myoklonické záchvaty následovány ztrátou svalového tonu (tzv. myoklonicko-astatický záchvat). Až u třetiny pacientů se vyskytuje status epilepticus, který může trvat až několik dní. ²⁶

1.5.3.5 Epilepsie s myoklonickými absencemi

Rozvíjí se od prvních měsíců života a vrcholí kolem 7. roku, postihuje hlavně chlapce. Typicky se vyskytuje porucha kontaktu, záškuby končetin s tonickou kontrakcí a perorální myoklonie. Záchvaty se v průběhu dne typicky opakují a jednotlivý záchvat trvá až 60 sekund. Po rozvoji absence dochází až u 50 % pacientů ke změně chování. ²⁶

1.5.3.6 Epilepsie s dětskými absencemi

Dětské neboli pyknoleptické, absence začínají ve věku 3–12 let s vrcholem kolem 6. roku u jinak normálně zdravého dítěte. Absence se mohou vyskytnout opakovaně několikrát za den (pyknolepticky = nahuštění záchvatů v určité části dne) a ovlivňovat výkon dítěte ve škole. ^{23,24} Typickými projevy je kráká, několik sekund trvajících, porucha kontaktu dítěte, neodpovídání, často přerušování právě prováděné aktivity. Postparoxysmálně se dítě vrací do normálu a pokračuje v přerušované činnosti. Neurologický nález je normální a stejně tak i psychomotorický vývoj. Spouštěcími faktory může být stres, spánková deprivace i zvýšená dechová frekvence. U adolescentů může být absence doprovázena generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty. ²³

1.5.3.7 Juvenilní absence

Absence u adolescentních dětí tvoří asi 10 % všech idiopatických generalizovaných epilepsií a začínají typicky u dětí ve věku 9–13let bez vazby na pohlaví. Oproti dětským absencím jsou delší, mají výrazně pozdější nástup a jednotlivé absence se vyskytují sporadicky. ^{25,27,28} U většiny pacientů se vyskytuje generalizovaný tonicko-klonický záchvat a někdy

i myoklonické křeče. ²⁵⁻²⁷ Provokujícími faktory je hypoventilace, spánková deprivace a fotostimulace. ²⁸ Po 40. roce života se frekvence výskytu absencí snižuje. ²⁶

1.5.3.8 Juvenilní myoklonické epilepsie

U většiny pacientů se začíná projevovat mezi 12. a 18. rokem a typicky se objevují ráno po probuzení prudké záškuby horních končetin, které mohou a nemusí být symetrické. ²⁷⁻²⁹ Někdy se myoklonické záškuby projeví jen drobnými myokloniemi prstů. ²⁶ Často se vyskytují za doprovodu generalizovaných tonicko-klonických křečí (v 90 %), méně často u absencí (33 %). Spouštěčem záchvatu je předchozí spánková deprivace, fotosenzitivita či nadměrná konzumace alkoholu. ^{23,26-28} Prognóza této formy epilepsie je relativně dobrá, ale léčba, vzhledem k až 90% výskytu relapsů při jejím vysazení, bývá celoživotní. Velice důležité je dodržovat životosprávu, vyvarovat se spánkové deprivaci a alkoholu. ^{26,27,29}

1.5.3.9 Epilepsie s tonicko-klonickými záchvaty po probuzení

Vyskytují se několik minut až dvě hodiny po probuzení a bez vazby na denní dobu (i u odpoledního odpočinku). ^{12,28-30} Maximum výskytu je mezi 17. a 19. rokem, častěji u chlapců. ²⁹ Vyvolávajícími faktory jsou opět spánková deprivace či abúzus alkoholu. ^{12,26,28,29,31} U alkoholiků se mohou záchvaty vyskytnout jako projev abstinčního syndromu. Jelikož jsou téměř všichni pacienti vysoce citliví na spánkovou deprivaci a abúzus alkoholu, tak někdy není farmakoterapie nutná, stačí pouze dodržovat životosprávu a vyhýbat se rizikovým faktorům. ²⁹

1.5.4 Symptomatické generalizované epilepsie podle věku výskytu

Do této skupiny epilepsií se řadí Westův syndrom a Lennox-Gastautův syndrom.

1.5.4.1 Westův syndrom

Jedná se o nejčastější symptomatickou, maligní encefalopatii s mentální retardací a nepříznivou prognózou. Typickými příznaky jsou – vedle mentální retardace – infantilní spasmy a hysarytmie. K diagnostice je nutná přítomnost alespoň dvou z výše uvedených příznaků. U nejmenších dětí ve věku 4–12 měsíců (častěji chlapců) se typicky vyskytují infantilní spasmy projevující se silnou flexí krku a trupu spolu s končetinami a jejich natahovací fáze se podobá úlekové reakci. ^{11,16} Často se však objeví pouze méně nápadné příznaky jako rychlé dýchání, zčervenání, nystagmus, usmívání se nebo stočení očí směrem nahoru. ⁵ Při záchvatu jsou děti typicky neklidné a pláčou, po záchvatu jsou unavené. ¹¹ Záchvaty trvají několik sekund, objevují se typicky v sériích, klidně i stokrát denně a vyskytují se nejčastěji po probuzení. Vlastní příčinou onemocnění je často mozková

abnormalita (např. tuberkulózní skleróza). Spouštěcím faktorem může být i vakcinace. 20 % dětí umírá do 5 let.^{15,16}

1.5.4.2 Lennox-Gastautův syndrom

Lennox-Gastautův syndrom je označován za nejhůře léčitelnou epilepsii vůbec, navíc se špatnou prognózou. Jedná se o souhrn různých epileptických záchvatů, dominují tonické spasmy, absence, ale i astatické záchvaty nebo myoklonie. Vyskytuje se u dětí ve věku 1-8 let, častější je u dívek a opět je typická mentální retardace pacienta.^{12,16,23}

2 Specifika léčby epilepsie u dětských pacientů

Rozhodnutí, zda nasadit farmakologickou léčbu, je před začátkem terapie podstatná. Lékař musí být přesvědčen, že se skutečně jedná o diagnózu epilepsie. Jak jsem uvedla již dříve, tak až polovina dětí, u kterých existuje podezření na epilepsii, jí nakonec netrpí a záchvat byl vyvolán pouze mimořádnými okolnostmi (např. intoxikace, silný emoční podnět). Pro začátek terapie je nutné zvážit poměr rizik a přínosů pro pacienta a vzít v potaz přání pacienta a rodiny.^{7,9,17} Mezi rozhodující faktory, které je nutné zvážit před nasazením léčby, patří riziko rekurence záchvatu, typ záchvatu, riziko spojené s dalším záchvatem, riziko SUDEP, vliv na získání řidičského průkazu a u žen je důležité zvážit vliv antiepileptik a záchvatů na těhotenství.¹⁷

Po vyhodnocení, že terapie bude pro pacienta přínosná, se nabízí další otázka, a to konkrétně výběr léčiva. Nutné je zvážit bezpečnostní profil léčiva a také dostupnou lékovou formu s přijatelným dávkovacím režimem, vhodnou pro dětské pacienty. To je u dětí zvláště důležité, protože často u pediatrické populace chybí dostatek informací o dlouhodobých účincích antiepileptik na růst a vývoj a také krátkodobý efekt na změny chování, intelekt a spánek.^{6,7}

Léčba by měla být individualizována a antiepileptikum zvoleno podle typu záchvatu. Správnou charakterizací epilepsie se daří vyhýbat vyvoláním záchvatů zvolením nesprávného antiepileptika (např. karbamazepinu v případě myoklonických záchvatů u idiopatické generalizované epilepsie).¹⁷

Farmakoterapie začíná nasazením léčiva v malé dávce a jeho pomalým postupným titrováním do co nejnižší efektivní udržovací dávky tak, aby se minimalizoval výskyt nežádoucích účinků.^{2,7,9,17} Asi u 50 % pacientů monoterapie stačí k dosažení kompletně bezzáchvatového stavu.³² Pokud monoterapie selže, ale v začátku terapie byl zaznamenán účinek, tak je vhodné do terapie přidat další vhodné antiepileptikum, a to s odlišným mechanismem účinku.

Dosáhne-li se kompletní kontroly záchvatů v průběhu dalších 2–3 měsíců, začíná se postupně vysazovat první léčivo a je zde znovu snaha o léčbu monoterapií. Pokud první léčivo bylo od začátku neúčinné, nahradí se za jiné léčivo. V případě, že i to selže, zkouší se kombinace dvou léčiv s rozdílnými mechanismy účinku. U polyterapie se řeší otázky farmakodynamických interakcí mezi léčivy, kumulace toxicity a zvýšené riziko nežádoucích účinků.^{3,7,17,32} U některých pacientů dosáhneme kontroly záchvatů až při kombinaci třech různých antiepileptik. Pokud nedojde ke zlepšení ani po dvou vhodných trojkombinacích, jedná se o farmakorezistentní epilepsii a nejúspěšnější terapií je epileptochirurgický zákrok.^{3,9,33} O refrakterní, případně farmakorezistentní, epilepsii se jedná u méně než 15 % pacientů a je spojena s vyšší morbiditou i mortalitou. Chirurgická terapie, při které dochází k odstranění, méně často odpojení, epileptogenní tkáně, by měla být co nejdříve zvážena.⁹ Okolo 80 % pacientů dosáhne po chirurgické resekci požadovaného výsledku.¹⁰

K dosažení optimální kontroly záchvatu je potřeba i určení nejlepší dávky. U dětí je to velice důležité, protože požadovaná dávka se časem mění s rostoucí hmotností a v průběhu ontogenetického vývoje se objevují i farmakokinetické změny. Výsledkem nezralosti biotransformačních enzymů a renální exkrece je u novorozenců prodloužená doba eliminace. Aktivita enzymů se však s rostoucím věkem rychle zvyšuje a pár týdnů po porodu dosahují hodnot vyšších, než tomu je u dospělých. Starší děti tedy obecně požadují relativně vyšší dávky než dospělí pacienti. Okolo 15. roku se farmakokinetika dostává na úroveň dospělých, a proto se někdy mohou objevit nežádoucí účinky i po předchozím výborném tolerování léčby. Pro správné úpravy dávkování je potřeba pečlivého monitorování klinické odpovědi a měření sérových hladin léčiva.^{3,5,8}

Správnou compliancí dosáhneme odpovědi na antiepileptika až u 70 % pacientů a compliance je tedy pro účinnost léčby klíčová.^{1,17} V případě porušení dávkovacího režimu a režimových opatření může dojít k exacerbacii záchvatu. V případě non-compliance však nemusí nutně jít o selhání léčby a pak ani není důvod ke změně terapie. Za selhání léčby se bere pouze záchvat vyvolaný nevyhnutelnou situací (menses, stres, nevyspaní).³²

O postupném vysazování léčby lze uvažovat nejdříve po 1–2ročním bezzáchvatovém období. Vysazovat by se mělo postupně jedno léčivo po druhém. Zvláštní pozornost by se, kvůli rebound fenoménu, měla věnovat vysazování benzodiazepinů nebo barbiturátů a postupovat by se mělo velice pomalu.^{3,33} Riziko relapsu záchvat je u dětských pacientů okolo 20 %. Vyšší riziko relapsu mají pacienti, kteří byli léčeni kombinovanou terapií a pacienti trpící

generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty. Nejvíce relapsu se objevuje v prvním roce od vysazení.¹⁷

Vedle farmakoterapie je důležité dodržovat životosprávu a hlavně compliance. K dekompenzaci epilepsie může dojít v případě porušení dávkového schématu, při vystavování se rizikovým faktorům (spánková deprivace, alkohol, hypoventilace, fotostimulace) a i při poklesu plazmatické koncentrace léčiv (v důsledku zvracení, průjmů, interakcí s ostatními léčivy). Pacient s epilepsií by měl mít pravidelný režim spánku, což znamená vyhýbat se odpoledním usínáním a probouzením se.³⁻⁵

2.1. Farmakoterapie

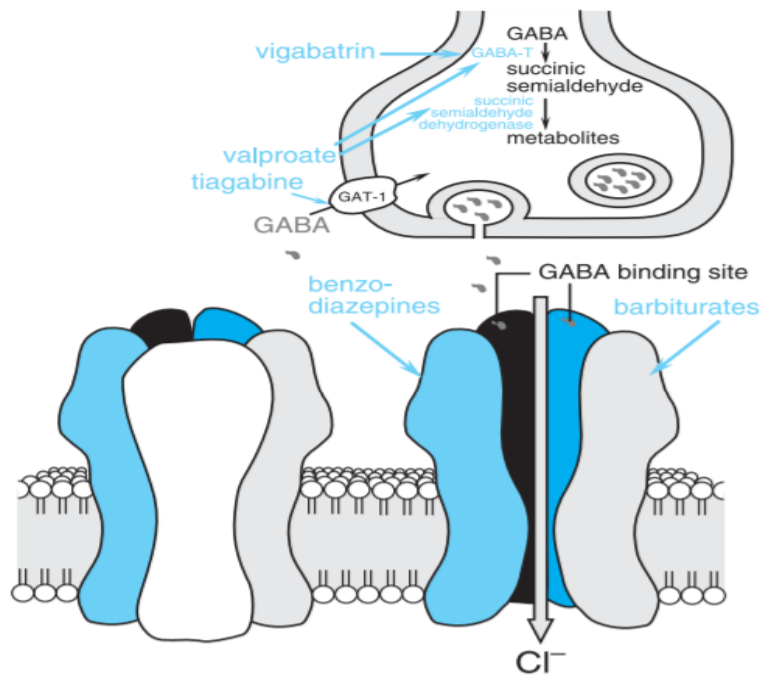
Ideální antiepileptikum by bylo takové, které by působilo proti všem typům záchvatů, a to bez nežádoucích účinků, bez interakcí s ostatními léčivy, v lékové formě vhodné pro všechny věkové skupiny pacientů a dávkovací režim by byl maximálně 1krát denně. Reálně však neexistují žádná léčiva, která by byla schopna léčit všechny typy epilepsie a všechna antiepileptika vykazují nežádoucí účinky, které mohou, ale nemusí, být velice závažné.^{2,4,6} Nežádoucí účinky se vyskytují až u 60 % pacientů a mezi nejčastější patří ty, které jsou na dávce závislé.^{34,35} K minimalizaci nežádoucích účinků je potřeba, jak jsem již dříve zmínila, co nejnižší možná iniciační dávka, pomalá titrace, a hlavně compliance pacienta.^{2,7,9,17}

2.1.1 Mechanismy účinků antiepileptik

Za záchvatovitost je zodpovědná nerovnováha mezi excitačními a inhibičními mechanismy. Excesivní elektrické výboje můžeme ovlivnit buď inhibicí excitačních, nebo naopak aktivací inhibičních mechanismů.

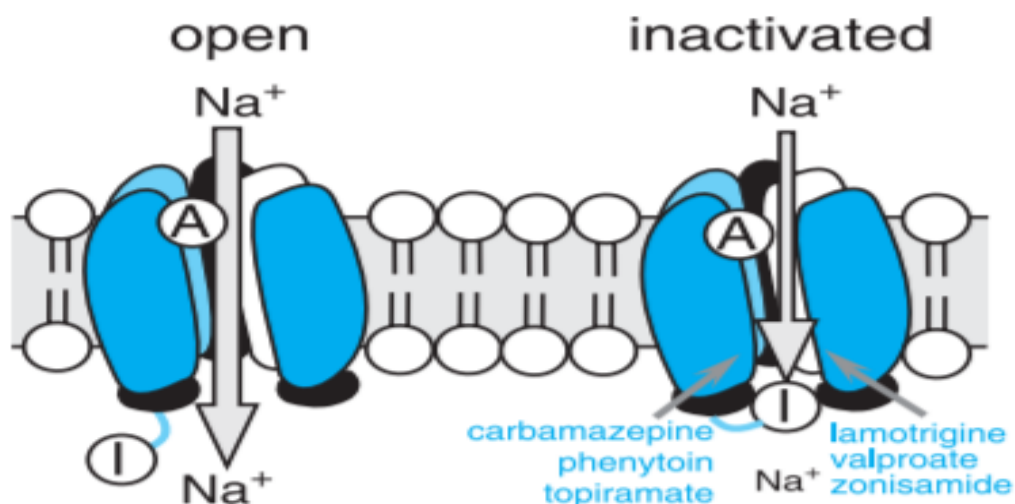
Mezi **inhibiční neurotransmitery**, podílející se na nervovém přenosu, patří kyselina γ -aminomáselná (GABA) a glycin. GABA je hlavním inhibičním neurotransmiterem a jejím prekurzorem je excitační neurotransmitter glutamát. Receptory GABA_A jsou spojeny s chloridovým kanálem, se kterým vytváří jakýsi komplex, kde jsou i alosterická místa pro pozitivní vazbu léčiv. Aktivací GABA_A-receptoru se zvyšuje vstup chloridu do buňky, a to vede k hyperpolarizaci, jejímž výsledkem je rychlá inhibice v CNS. Mechanismus antiepileptik spočívá ve snížení degradace GABA (tzn. nepřímý GABA-mimetický účinek) nebo v hyperpolarizaci stimulací GABA_A receptoru. Mezi GABA-mimetika patří *progabid*. *Barbituráty a benzodiazepiny* nejsou přímými agonisty, ale receptor alostericky modulují, to znamená, že zvyšují afinitu GABA k receptoru. Barbituráty prodlužují dobu otevření a benzodiazepiny zvyšují frekvenci otevírání Cl⁻ kanálu. *Gabapentin* zvyšuje dostupnost

glutamátu jako prekursoru v syntéze GABA; přesný mechanismus účinku však není dosud objasněn. Léčivo blokující zpětné vychytávání GABA je *tiagabin* a mezi inhibitory GABA-transaminazy patří *valproát* a *vigabatrin*.

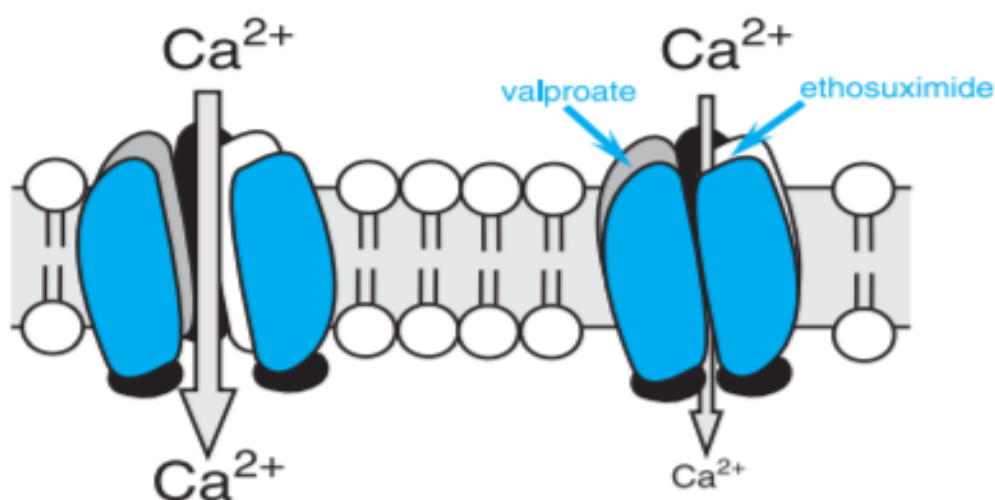


Obrázek 1 Zvýšená transmise GABA – GABA se naváže na alosterické místo → zvýšený influx Cl⁻ → hyperpolarizace → zastaví se šíření vzruchu²

Hlavním **excitačním neurotransmiterem** je glutamát. Největší důležitost se přikládá receptorům NMDA. Jedná se o ligandem otevírané iontové kanály, po jejichž stimulaci glutamátem dochází ke vstupu Na⁺ a Ca²⁺ do buňky a nastává tedy depolarizace. Ke stabilizaci excitačních výbojů na neuronálních membránách se využívá inhibice vazbou na napěťově řízené kanály, a to jak Na⁺, tak i Ca²⁺. Mezi glutamátové NMDA antagonisty patří *felbamát* a *valproát*. *Fenytoin*, *lamotrigin*, *valproát*, *karbamazepin* a *zonisamid* inhibují uvolňování glutamátu blokací Na⁺ kanálu. Za blokaci Ca²⁺ kanálů je zodpovědný *ethosuximid* a znovu *valproát*.^{2,20,36,37}



Obrázek 1 Stabilizace neuronální membrány vazbou na napětově řízené Na⁺ kanály – léčiva se naváží na napětově řízené Na⁺ kanály → blokáce vstupu Na⁺ do buňky → blokáce excitace²



Obrázek 2 Stabilizace blokáci napětově řízených Ca²⁺ kanálů – léčiva se naváží na napětově řízené Ca²⁺ kanály → nižší vstup Ca²⁺ → stabilizace neuronální membrány snížením aktivace Ca²⁺ kanálů²

2.1.2 Antiepileptika (AE)

Pouze u zhruba 20 % dětí se ani s kombinovanou terapií nedosáhne bezzáchvatového období. Léky se dělí do tří skupin na AE I. generace, AE II. generace a AE III. generace.³⁸

2.1.2.1 Antiepileptika I. Generace

2.1.2.1.1 Etosuximid (ESM)

Etosuximid působí stabilizaci neuronových membrán vazbou a blokáci napětově řízených Ca²⁺ kanálů T typu v talamických neuronech. Jedná se o lék volby u generalizovaných

absencí, ale je neefektivní u tonicko-klonických záchvatů. ^{2,35,37,39} V porovnání s valproátem má nižší riziko poruch pozornosti. ³⁸ Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou GIT problémy (anorexie, nauzea, zvracení, křeče, bolesti břicha, ztráta váhy, průjemy) a vyskytují se i účinky na CNS (letargie, závratě, ataxie, bolest hlavy). Idiosynkratická reakce může vyvolat vyrážku, agranulocytózu nebo aplastickou anemii. ^{2,17,39} Po čase se vytváří určitá tolerance na nežádoucí účinky. Mezi nimi se vzácněji objevuje i Parkinson-like syndrom nebo fotofobie. U pacientů s předchozí anamnézou psychiatrických poruch je zvýšené riziko roztřáskanosti, agitace, anxiety, agresivity a neschopnosti se koncentrovat. ²

2.1.2.1.2 Fenobarbital (PB)

Fenobarbital patří do skupiny barbiturátů, jedná se o nejstarší látku v terapii epilepsie a společně s tiopentalem jsou to poslední dva schválené barbituráty v terapii epilepsie. ^{2,35,37} Účinkuje mechanismem alosterické modifikace GABA_A receptoru tím, že prodlužuje dobu otevírání Cl⁻ kanálu. ^{34,37} Je účinný v terapii generalizovaných tonicko-klonických, včetně myoklonických, a i fokálních záchvatů. Neúčinný je na absence. Je poměrně dobře snášeným léčivem s nízkým finančním zatížením, ale u dětí je jeho použití limitováno kvůli velmi častému výskytu sedace a riziku behaviorálních a kognitivních změn (podrážděnost, apatie, insomnie, agresivita, poruchy učení a změny nálady). ^{2,17,38} Fenobarbital je silný enzymový induktor, takže je potřeba sledovat jeho lékové interakce. ²

2.1.2.1.3 Fenytoin (PHT)

Fenytoin působí blokádu vazbou na napěťově řízené Na⁺ kanály. ^{2,39} Je to lék první volby v léčbě fokálních i generalizovaných tonicko-klonických epilepsií a vykazuje srovnatelnou účinnost kontroly záchvatů jako CBZ. Kvůli riziku vyvolání absencí nebo myoklonů se použití v jejich terapii považuje za nevhodné. ^{38,39} Váže se na plazmatické bílkoviny, hlavně albumin, až z 90 %, a proto nemá lineární kinetiku, tzn., že pokud zdvojnásobíme dávku, tak koncentrace v krvi nebude dvojnásobná. Jedná se o silný enzymový induktor a je potřeba sledovat možné lékové interakce. ² Může být administrován i intravenózně, ale ne intramuskulárně, kvůli nebezpečí svalové nekrózy. Časté, na dávce závislé a idiosynkratické, nežádoucí účinky jsou ataxie a nystagmus. U dětí se může objevit hyperreaktivita a agrese. Dalšími vedlejšími účinky jsou GIT projevy, vyrážka, akné, hepatotoxicita a poruchy krve. Hirsutismus je velice nežádoucím projevem hlavně u mladých dívek. Nejčastějším projevem toxicity fenytoinu u dětí a adolescentů je gingivální hyperplazie, která se objevuje jako důsledek dlouhodobého užívání, důkladnou ústní hygienou jí však lze předejít. Fenytoin zvyšuje metabolismus vitamínu K a snižuje koncentraci bílkovin závislých na vitamínu K,

kteře jsou esenciální pro normální metabolismus Ca^{2+} v kostech. To má vliv na stavbu kostí. Poruchy CNS se mohou objevit jako důsledek dlouhodobého užívání fenytoinu.^{2,17,39}

2.1.2.2 Antiepileptika II. generace

2.1.2.2.1 Karbamazepin (CBZ)

Karbamazepin je nejčastěji užívaný lék v terapii dětských, ale stejně tak i dospělých, fokálních epilepsií. Účinný je i v léčbě generalizovaných tonicko-klonických záchvatů.^{35,38,39} V léčbě GTCS je více efektivní a lépe tolerován než fenobarbital, což vyplynulo ze studie, která uvádí, že fenobarbital byl vysazován častěji než karbamazepin.⁴⁰ Naopak nevhodný je u absencí a myoklonických typů záchvatů, které může zhoršovat. Účinkuje mechanismem prodloužení inaktivace napěťově řízených Na^+ kanálů.^{2,35,38,39} Jedná se o silný enzymový induktor, což znamená spoustu interakcí s ostatními léky metabolizovanými v játrech přes stejné izoformy cytochromu p450; při dlouhodobém užívání má tendence negativně ovlivňovat kostní metabolismus. Ve vysokých dávkách má účinek antidiuretického hormonu, a to může být problém s retencí tekutin u lidí se srdečním selháním. Karbamazepin by měl být předepisován v lékové formě s řízeným uvolňováním, protože se tak snižují nežádoucí účinky.¹⁷ Mezi nejčastější z nich patří dvojité a rozmazané vidění, bolest hlavy, závrať, únava, nauzea a zvracení. Dále se může objevit hyponatremie, hepatotoxicita, fotosenzitivita, leukocytopenie, aplastická anemie, agranulocytóza, hypersenzitivní reakce (vyrážka, splenomegalie, lymfadenopatie).^{2,17,35,39}

2.1.2.2.2 Klonazepam (CZP)

Klonazepam patří do skupiny benzodiazepinů, takže působí alosterickou modulací GABA na příslušném receptoru a zvyšuje frekvenci otevírání Cl^- kanálu. Je efektivní u generalizovaných epilepsií, a to absencí, myoklonických záchvatů a tonicko-klonických záchvatů, až potom, co léky první volby jsou nefunkční nebo netolerovány. Jeho užití je redukováno hlavně kvůli na dávce závislým nežádoucím účinkům, mezi kterými se vyskytuje sedace, ataxie a tolerance, to je také důvodem nevhodnosti dlouhodobé terapie. Idiosynkratickým projevem může být vyrážka nebo trombocytopenie. Kvůli toleranci je pak nutné zvyšování dávek a tím pádem se prohlubují vedlejší projevy. Až 50 % pacientů trpí exacerbací záchvatů po vysazení. Změny chování se vyskytují až u čtvrtiny pacientů a jsou pozorovatelné i po několika letech, proto je, zvláště u dětí, důležité pečlivě zvážit poměr risk-benefit. Užití nachází hlavně v parenterální lékové formě v terapii status epilepticus.^{17,35,38,39}

2.1.2.2.3 *Kyselina valproová (VPA)*

Valproát má široké využití (může být použit na všechny typy záchvatů) díky tomu, že působí různými mechanismy účinku, blokuje totiž jak Na^+ , tak i Ca^{2+} kanály, a ještě zvyšuje koncentraci GABA inhibicí GABA transaminázy.^{2,37,39} Je to lék volby u dětských fokálních i generalizovaných epilepsií, juvenilních myoklonických epilepsií, fotosenzitivních epilepsií a Lennox-Gastautova syndromu. U infantilních spasmů se jedná o lék druhé volby. Účinný je i v prevenci rekurence febrilních křečí. Kontraindikován je u pacientů s dysfunkcí jater.³⁹ Častými nežádoucími účinky je ovlivnění GIT (dyspepsie, zvracení, anorexie, nárůst hmotnosti) vyskytující se až u 16 % pacientů. Dalšími projevy, většinou závislými na dávce, jsou sedace, ataxie, tremor, závratě, únava, ztráta vlasů, amenorea. Vzácnou komplikací, hlavně u dětí mladších 3 let s kombinovanou terapií, může být fatální selhání jater.^{2,17,35,39} Dále se může rozvinout noční enuréza.³⁹ Užíváním valproátu s řízeným uvolňováním lze dosáhnout dávkování pouze jednou denně.¹⁷

2.1.2.3 **Antiepileptika III. generace**

2.1.2.3.1 *Felbamát (FBM)*

Účinkuje ovlivněním napětově řízených Na^+ a Ca^{2+} kanálů a bloádou NMDA receptorů.³⁵ Ani v jednom případě není indikován jako léčivo první volby. Jeho užití u dětí je omezeno pouze na Lennox-Gastautův syndrom a v ČR není registrován. Je doporučován pro pacienty s refrakterní epilepsií, u kterých jiné typy léčby selhaly nebo nebyly tolerovány a jejichž epilepsie je tak závažná, že benefity z léčby jsou pořád větší než rizika. Rizikem u felbamátu je aplastická anémie a selhání jater. Pečlivý monitoring hematologických a jaterních funkcí je nutný. Nežádoucími účinky jsou snížená chuť k jídlu, zvracení, nespavost, nauzea, závratě, somnolence nebo bolesti hlavy.^{7,35,39}

2.1.2.3.2 *Gabapentin (GBP)*

Mechanismus účinku gabapentinu není zcela znám. Používá se v přídatné terapii u dětí starších 3 let s parciálními záchvaty, a to bez nebo se sekundární generalizací. V monoterapii potom u dětí starších 12 let. Neváže se na bílkoviny krevní plazmy a nejsou známy žádné interakce s ostatními léčivy, díky čemuž je vhodný u pacientů s rizikem lékových interakcí. Dávkování 3x denně může být pro školní děti problematické, a i forma kapslí omezuje jeho použití u dětských pacientů. Na druhé straně nežádoucí účinky jsou mírné, a ne velmi časté. Patří mezi ně například únava, závratě, ataxie, zdvojené vidění a bolesti hlavy. GBP je spojován i s nárůstem váhy, a to hlavně ve vyšších dávkách.^{2,7,17,35,38,39} Vyhnout by se mu mělo v případě absencí a myoklonických záchvatů, které může vyvolávat nebo zhoršovat.³⁸

2.1.2.3.3 *Lamotrigin (LTG)*

Mechanismus účinku podobný karbamazepinu a fenytoinu čili působí blokací napěťově řízených Na⁺ kanálů a prodlužuje jeho inaktivaci. Působí i na Ca²⁺ kanály a snižuje aktivitu excitačních aminokyselin.^{2,35,39} Je používán v monoterapii, ale i jako přídatné léčivo v léčbě parciálních záchvatů i generalizovaných záchvatů, absencí, tonických nebo atonických záchvatů a Lennox-Gastautova syndromu.³⁹ Jako léčivo první volby se uplatňuje v terapii fokálních a generalizovaných tonicko-klonických záchvatů. Jako alternativní terapie se může použít u absencí, pokud etosuximid a valproát jsou nevhodné nebo špatně snášeny.³⁸ Je potřeba dávat pozor na jeho interferenci s valproátem, který zvyšuje jeho hladinu v krvi, proto je potřeba redukovat jeho dávky.^{17,39} Lamotrigin obvykle bývá dobře snášen. Mezi jeho nejčastější nežádoucí účinky patří závratě, ataxie, diplopie, nevolnost, zvracení a insomnie. Nejčastějším idiosynkratickým nežádoucím účinkem je vyrážka (až u 5 % pacientů), která se u dětí objevuje častěji než u dospělých. Vzácněji se může jednat o závažné reakce, které vedou ke Stevens-Johnsonovu syndromu (imunopatologická reakce v kůži, při níž dochází k edému, nekróze a zánětlivé infiltraci cév, postižení se objevuje na sliznicích ve dvou a více lokalitách).^{2,17,39,41} Riziko se zvyšuje s kombinací lamotriginu a valproátu nebo pokud je lamotrigin nasazen ve vyšších dávkách, což limituje jeho použití při nutnosti rychlého ovlivnění onemocnění.³⁸

2.1.2.3.4 *Levetiracetam (LEV)*

Váže se selektivně na synaptický vezikulární protein SV2A, ale jeho mechanismus účinku není úplně pochopen. Užití nachází v přídatné terapii u dětí od 1 měsíce, a to u fokálních i generalizovaných záchvatů. Od 12 let se používá v přídatné terapii myoklonických záchvatů s juvenilní myoklonickou epilepsií. Od 16 let věku je pak indikován i k monoterapii fokálních záchvatů, přesto se podává i mladším pacientům.^{35,38} Bývá velmi dobře tolerován. Mezi jeho nežádoucí účinky se řadí somnolence, závratě, tělesná slabost, ataxie, insomnie, změny chování a nálad (podrážděnost, deprese).^{2,17,39}

2.1.2.3.5 *Oxkarbazepin (OXC)*

Účinkuje stejným způsobem jako karbamazepin – blokací Na⁺ kanálů. Je indikován v léčbě parciálních záchvatů u dětí starších 4 let. Jeho výhodou ve srovnání s karbamazepinem je to, že má lepší bezpečnostní profil a tolik neovlivňuje jaterní enzymy, tudíž se objevuje méně lékových interakcí. Na rozdíl od karbamazepinu zde není nutnost monitorovat krevní hodnoty. Hyponatremie se objevuje častěji než u karbamazepinu, naopak alergické kožní reakce vzácněji. Nevhodný je u myoklonií a absencí, protože, stejně jako karbamazepin, je

může zhoršovat.^{2,17,39} U pacientů s předchozí hypersenzitivní reakcí na karbamazepin by měl být používán s opatrností vzhledem ke strukturální podobnosti těchto dvou léčiv.³⁸

2.1.2.3.6 Pregabalin (PGB)

Mechanismus účinku spočívá ve vazbě na $\alpha 2\delta$ podjednotku napětově řízených vápníkových kanálů v CNS a zároveň snižuje uvolňování excitačních neurotransmiterů do synaptické štěrby.^{35,37} Využívá se v přídatné terapii fokálních epilepsií, a to hlavně u refrakterních případů. Je velmi dobře tolerován a zatím nebyly popsány žádné idiosynkratické reakce a ani lékové interakce. Nejčastějšími nežádoucími projevy jsou závratě, únava, ataxie, tremor nebo diplopie. Hlavním problémem pro pacienty je nárůst váhy a periferní edémy.¹⁷ Opět by se mu mělo vyhnout v terapii myoklonů a absencí, které může zhoršovat.³⁸

2.1.2.3.7 Tiagabin (TGB)

Tiagabin inhibuje vychytávání GABA ze synaptické štěrby, čímž prodlužuje její účinek na synapsi.^{35,37} Používá se pouze v terapii fokálních záchvatů, konkrétně v add-on terapii u refrakterní epilepsie u pacientů od 12 let s nebo bez sekundární generalizace. Použití u generalizovaných záchvatů je limitováno rizikem vyvolání těchto záchvatů při použití tiagabinu. Nežádoucí účinky se objevují nejčastěji krátce po zahájení terapie a jsou to nejčastěji na úrovni CNS a projevují se sedací, bolestí hlavy, únavou a závratěmi. Občas se objevuje třes, průjem, podrážděnost, poruchy koncentrace, zmatenost a deprese.^{2,17}

2.1.2.3.8 Topiramát (TPM)

Topiramát se díky svému vícečetnému mechanismu považuje za širokospektré antiepileptikum. Účinkuje inhibicí Na^+ kanálu, inhibicí excitační neurotransmise zprostředkovanou glutamátovými receptory, inhibicí karboanhydrázy a zvyšováním postsynaptické dostupnosti GABA.^{2,35,39} Užití nachází v terapii dětí od 2 let u fokálních nebo primárně generalizovaných záchvatů, a to jak v monoterapii, tak i v polyterapii, převážně u refrakterních forem.^{7,17,38,39} Účinný je i v léčbě Lennox-Gastautova syndromu.^{7,39} Díky tomu, že se neváže na plazmatické bílkoviny, tak vykazuje lineární farmakokinetiku a minimální interakce s ostatními léčivy.¹⁷ Nejzávažnějšími, a na dávce závislými nežádoucími účinky, jsou CNS nežádoucí účinky jako závratě, ospalost, bolest hlavy, nervozita, kognitivní poruchy a poruchy řeči. Riziko výskytu se zvyšuje při rychlé titraci dávky. U asi 40 % pacientů se objevuje nezávažná ztráta váhy. Dalšími vedlejšími projevy může být anorexie, ledvinové kameny a metabolická acidóza.^{2,17,39} Zatím nebyly hlášeny žádné idiosynkratické reakce.¹⁷

2.1.2.3.9 *Vigabatrin (VGB)*

Vigabatrin je analogem GABA a účinkuje ireversibilní inhibicí GABA-transaminázy čili inhibicí enzymu, zodpovědného za degradaci GABA.^{35,39} Používá se jako lék volby u infantilních spasmů, zejména pokud je podkladem tuberózní skleróza. Menší efektivnost vykazuje u primárně generalizovaných tonicko-klonických epilepsií a může zhoršovat myoklonie nebo absence. Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky jsou závratě, sedace a bolest hlavy, ale často se na ně vytváří tolerance.^{7,17,39} U asi 10 % pacientů se mohou objevit změny nálad, podrážděnost, deprese a vzácně i psychotické symptomy. Velmi vzácné jsou alergické kožní reakce.¹⁷ Pro dlouhodobou léčbu je nevhodný, protože až u 50 % pacientů se vyskytují nereverzibilní vady zorného pole. Vysazování vigabatrinu je nutno provádět postupně, aby se předešlo záchvatům z vysazení léku.^{17,39}

2.1.2.3.10 *Zonisamid (ZNS)*

Jeho mechanismus není úplně pochopen. Účinkuje více mechanismy a mezi známé patří blokace karboanhydrázy, T-typu Ca^{2+} kanálů a prodlužování inhibice Na^+ kanálů. Indikován je v přídatné terapii fokálních záchvatů u dospělých, ale v ČR se používá často ve stejné indikaci i u dětí. Díky jeho dlouhému poločasu je možné dávkování pouze 1krát denně. Je dobře snášen a mezi jeho nejčastější nežádoucí účinky patří somnolence, ataxie, ztráta chuti k jídlu a závratě. Pomalou titrací se snižuje riziko výskytu vedlejších projevů.^{17,35,39}

2.1.2.3.11 *Eslikarbamazepin acetát (ESL)*

Hlavním mechanismem účinku je interakce s napětově řízenými Na^+ kanály. Je indikován k přídatné terapii fokálních epilepsií. Jeho výhodou je dobrý bezpečnostní profil, absence významných interakcí s ostatními léčivy a možnost podání v jediné denní dávce.^{42,43} Zařazení tohoto léčiva do armamentária AE by mohlo být přínosné u dětí s fokálními záchvaty, které uspokojivě nereagují na předchozí monoterapii nebo kombinovanou terapii.⁴⁴ U dětí ve věku 2–7 let a u adolescentů ve věkovém rozmezí 12–17 let bylo zjištěno snížení frekvence záchvatů. Pro děti ve věku 7–11 let byl účinek léku nedostatečný.⁴⁵ Až u 80 % pacientů se projeví některý nežádoucí účinek.⁴³ Jako nejčastější se objevují somnolence, bolest hlavy a nauzea.⁴² Dalšími nežádoucími projevy mohou být závratě, diplopie, anemie, depresivita, palpitate, infekce močových cest a poruchy koordinace.^{42,43} Oproti oxkarbamazepinu je zde nižší riziko hyponatremie.¹⁷ Při změnách v léčbě s tímto lékem se nutno sledovat INR a sérové koncentrace lipidů, a to z toho důvodu, že eslikarbamazepin snižuje sérové koncentrace statinů a může ovlivňovat koncentraci warfarinu.^{42,45}

2.1.2.3.12 *Lakosamid (LCS)*

Působí mechanismem oddalování reaktivace Na⁺ kanálů a jedná se o efektivní a dobře tolerované léčivo. Užitek nachází v přídatné terapii fokálních záchvatů, ať u s nebo bez sekundární generalizace, u dětí již od útlého věku.^{43,46} Doporučené dávkování je 2krát denně. Pro terapii status epilepticus je dostupný i v intravenózní lékové formě.⁴² Vedlejší projevy se objevují až u 60 % pacientů.⁴³ Nejzávažnějším nežádoucím účinkem se jeví být prodlužování PR intervalu.⁴² Nejčastějšími vedlejšími projevy pak jsou závratě, bolesti hlavy, diplopie, nauzea, zvracení, nystagmus nebo slabost. Jeho použití společně s dalším blokátorem Na⁺ kanálů je nevhodné kvůli pravděpodobnému prohlubování nežádoucích účinků.^{17,42,43}

2.1.2.3.13 *Perampanel (PER)*

Perampanel je selektivním nekompetitivním antagonistou AMPA glutamátových receptorů. Účinkuje potlačením excitace v mozku, ke které po aktivaci AMPA dochází. Až z 95 % se váže na bílkoviny plazmy, takže jeho farmakokinetika není lineární.^{42,43,47} Původně byl určen pro přídatnou terapii refrakterní parciální epilepsie a také generalizovaných tonicko-klonických záchvatů u pacientů od 12 let.^{38,43,47} V roce 2018 FDA rozšířila indikaci už pro děti od 4 let.⁴³ Hlavní jeho výhodou je poměrně nízký výskyt kognitivních nežádoucích účinků, bezpečnostní profil a použití jediné denní dávky.^{42,43,47} Nežádoucí účinky se vyskytují u dětí starších 12 let častěji (až v 70 %), než u těch mladších.⁴³ Nejzávažnějšími vedlejšími projevy jsou psychogenní změny (změny nálad, agresivita, podrážděnost), které se vyskytují závisle na dávce a až u 14 % dětí. Mezi další časté nežádoucí účinky patří nárůst hmotnosti, únava, ataxie nebo rozmazané vidění. Vzácně se mohou objevit sebevražedné sklony. Častěji se nežádoucí účinky vyskytují v prvních šesti týdnech léčby a u pacientů s psychogenními poruchami.^{17,38,42,43}

2.1.2.3.14 *Rufinamid (RUF)*

Účinek spočívá v prodlužování doby setrvání Na⁺ kanálu v inaktivovaném stavu. Poskytuje efektivní a dobře tolerovanou možnost v přídatné terapii fokálních záchvatů u dětí již od útlého věku. Zvláště účinný je v léčbě Lennox-Gastautova syndromu. O jeho použití lze uvažovat v případě farmakorezistentní epilepsie. Efekt na myoklonie nebyl prokázán. Bývá velice dobře tolerován a nežádoucí účinky bývají pouze mírné, proto se často využívá u dětských refrakterních epilepsií. Nejčastější nežádoucí účinky jsou bolest hlavy, závratě, únava a nauzea.^{38,48,49}

2.1.2.3.15 *Brivaracetam (BRV)*

Brivaracetam je analogem levetiracetamu, takže mechanismus účinku je podobný – váže se na synaptický vezikulární protein SV2A s až 30krát větší afinitou oproti levetiracetamu. Částečně ovlivňuje i inhibici napětově řízených Na⁺ kanálů. Je indikován k přídatné léčbě i k monoterapii fokálních záchvatů u dětí již od 4 let. Vysoce účinný je i u sekundárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů. Jeho hlavní výhodou je jeho bezpečnostní profil, účinnost a jeho dostupnost v enterální i parenterální formě. Je možné ho nasadit v cílové dávce, tedy bez nutnosti titrace. Ve srovnání s levetiracetamem má méně nežádoucích účinků, včetně behaviorálních. Mezi nejčastější nežádoucí účinky se řadí únava, ospalost, závratě a bolesti hlavy. Vzácněji se může objevit podrážděnost, deprese, anxieta, nauzea, zvracení, agrese a sebevražedné sklony.^{42,43,50}

2.1.2.3.16 *Stiripentol (STR)*

Jedná se o sirotčí léčivo působící jako přímý alosterický modulátor GABA-A receptorů. Používá se v přídatné terapii společně s valproátem nebo klobazamem v terapii těžké myoklonické epilepsie v časném dětství (syndrom Dravetové). Vyvolává především redukci délky záchvatů. Zahájení kombinované léčby je nutné co nejdříve, protože právě frekvence a délka záchvatů mají vliv na pozdější psychomotorický vývoj. Stiripentol zvyšuje hladiny valproátu a klobazamu, proto je dobré, po jeho nasazení, jejich dávku snížit a vyhnout se tak nežádoucím účinkům. Nejčastějšími nežádoucími účinky stiripentolu je ospalost, zpomalení mentálních funkcí, ataxie, diplopie, nechutenství, snížení hmotnosti, nauzea a bolesti břicha.^{51,52}

2.1.3 *Další možnosti léčby*

2.1.3.1 **Chirurgické řešení**

Resekční chirurgie je nejúčinnějším řešením pro pacienty s farmakorezistentními formami epilepsie a se záchvaty na podkladě strukturální fokální léze u jinak zdravého mozku. Předpokladem k resekčnímu řešení je kromě farmakorezistence i očekávané zlepšení kvality života a riziko nepřevyšující přínos. Nejdůležitější je správně identifikovat a poté kompletně odstranit část mozku, která je za záchvaty zodpovědná (epileptogenní zónu) bez toho, aby byly narušeny kognitivní, motorické a sensorické funkce. Existuje rozpor mezi tím, jak velkou část je třeba resekovat. Na jednu stranu je to co největší část mozku tak, aby se zajistilo, že bude odebrána celá epileptogenní léze, a tím se zajistilo remise záchvatů. V rozporu s tím je však potřeba zasáhnout co nejméně, aby nebyly poškozeny funkce mozku. U mladších dětí se v případě nejtěžších, katastrofických forem přistupuje i k hemisferektomii

nebo multilobární resekci. Nejčastějším způsobem chirurgického řešení epilepsie je temporální resekce. Bezzáchvatového stavu po operaci se dosáhne u 60–70 % pacientů. Přínosem je nejenom snížení frekvence nebo redukce záchvatů u farmakorezistentní epilepsie před adolescencí, ale i v případě katastrofických dětských epilepsií. V pediatrické terapii epilepsie může být operaci nákladově efektivnější než farmakoterapie. Úmrtnost při těchto typech operací je okolo 1 %.^{3,53–56}

2.1.3.2 Adrenokortikotropní hormon a steroidy

Používají se hlavně v léčbě Westova syndromu, ale i u refrakterních epilepsií jako je Lennox-Gastautův syndrom a Landau-Kleffnerův syndrom. U infantilních spasmů se uvádí účinnost ACTH až 75 % a u Lennox-Gastautova syndromu až 60 %. Jako vedlejší účinek se může projevit hypertenze, infekce, hypokalemie, hyperglykemie a srdeční selhání.^{39,55,57,58}

2.1.3.3 Pyridoxin

Pyridoxin dependentní epilepsie je autozomálně recesivní vrozené onemocnění metabolismu a jeho diagnostika by měla být zvažena při neztížitelných křečových stavech u dětí do 2 let. K jeho diagnostice se podá intravenózně pyridoxin v průběhu záchvatů. Diagnóza je potvrzena, pokud se dostaví pozitivní odpověď. V případě, že diagnóza není potvrzena, a tudíž není podána správná léčba, to může vést k encefalopatii, mentální retardaci a neztížitelné epilepsii. Dodávání pyridoxinu je nutné po celý život. Ideální udržovací dávka není taková, která dosáhne bezzáchvatového stavu, ale taková, která nebude pro pacienta toxická a umožní co nejlepší možný psychomotorický vývoj.^{39,59}

2.1.3.4 Stimulace nervus vagus

Podkožní implantace generátoru do levého prostoru subklavikuly, kde stimuluje nervus vagus. Tato metoda nachází užití u pacientů (jak dospělých, tak dětských), s refrakterní epilepsií, nejčastěji komplexních parciálních záchvatů, u kterých není vhodný resekční zákrok. Stimulací nervus vagus dochází k desynchronizaci elektrických epileptogenních výbojů a při jeho dlouhodobém ovlivňování dochází ke zvyšování koncentrace GABA v mozkomíšním moku. Výsledkem je redukce záchvatů až o 50 % a zlepšení kvality života až u 84 % pacientů. V porovnání s farmakoterapií nebyly u vagové stimulace prokázány vedlejší účinky jako kognitivní poruchy, hepatotoxicita a hematotoxicita. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou chrapot až u 66 % a kašel u 45 %. Mezi další nežádoucí účinky se řadí bolest v krku, dušnost, bolest svalů, paralýza hlasivek. Vzácně se může vyskytnout paréza dolních lících svalů nebo kardiální zástava.^{54,60–62}

2.1.3.5 Ketogenní dieta

Ketogenní dieta je nefarmakologickým přístupem k léčbě refrakterní epilepsie a je založena na příjmu vysokého podílu tuků a zároveň velmi omezeném přísunu cukrů (90 % kalorií je dodáváno z tuků). Její efektivita je srovnatelná s účinkem některých antiepileptik a výsledkem je hlavně snížení frekvence záchvatů. U 30 % pediatrických pacientů dosáhneme až 92 % redukce záchvatů. U 75 % epileptiků dosáhneme účinku v průběhu 14 dní a již po měsíci je možné začít redukovat antiepileptickou léčbu. Pokud ke zlepšení nedojde do tří měsíců od začátku léčby, považuje se to jako selhání a dieta má být vysazena. Mezi častými vedlejšími projevy v prvních dnech ketogenní diety se nejčastěji objevují GIT projevy (gastroezofageální reflex, obstipace, průjem, vomitus), dehydratace, acidóza, hypoglykemie a ospalost. Častým časným vedlejším účinkem je i hyperlipidemie, kdy se cholesterol zvýší až o 130 % (postupem času se dostane na normální hladinu). Mezi pozdní pak patří nefrolitiáza (u cca 6 % pacientů), zácpa (kvůli nízkému příjmu vlákniny), zpomalení růstu (kvůli nízkému příjmu bílkovin), hyperurikémie, hypokalcémie, osteopenie, osteoporóza. Ojedinele se může projevit kardiomyopatie, prodloužení QT intervalu a pankreatitida. Se sníženým příjmem sacharidů souvisí i omezený příjem ovoce, zeleniny a obilovin, proto je vhodná adekvátní vitamínová a minerálová suplementace (především vitamín B, C a vápník). Efektivnost tohoto typu léčby se po určité době snižuje a obecně se nedoporučuje dietu dodržovat déle než 2 roky (pokud neredukovala záchvaty až o 90 %).^{61,63-65}

2.2 Tabulka 1 Srovnání antiepileptik volby podle epileptického typu/syndromu u dětí a u dospělých ^{7,32,40,52,55,66,67}

V závorce uvedeny alternativní léky volby.

Typ epilepsie/syndromu	Pediatričtí pacienti	Dospělá populace
Fokální	OXC, (LTG, CBZ, PHB, VPA, TPM, PHT)	LTG, LEV, CBZ, PHT, VPA, ZNS (GBP, OXC, PHB, TPM) V populaci od 60 let se jako první volba užívá GBP, LTG (CBZ, CLB)
GTCS	OXC, LTG (CBZ, VPA, PHB, PHT, TPM)	LEV, LTG, VPA (CBZ, ESL, GBP, OXC, PHB, TPM, ZNS)
Absence	ESM, LTG (VPA)	ESM, LTG (VPA, LEV, TPM)
Myoklonie	LEV, VPA (LTG)	VPA, LEV (LTG)
Westův syndrom	ACTH, VGB (KKS, LEV, VPA, TPM)	
Lennox-Gastautův syndrom	LTG, TPM, VPA (CLB, FBM, LEV, RUF, ketogenní dieta)	
Myoklonicko-astatická epilepsie (Dooseho syndrom)	BDZ, VPA (ESM, KKS, LTG, ketogenní dieta)	
Těžká myoklonická epilepsie v časném dětství (syndrom Dravetové)	CLB, VPA (LEV, STR, TPM, ketogenní dieta)	
Dětské absence	ESM, VPA (LTG)	
Juvenilní absence	LTG, VPA (ESM, LEV, TPM, ZSN)	
Juvenilní myoklonická epilepsie	LTG, LEV, VPA (TPM)	
Epilepsie pouze s GTCS	LEV, LTG (TPM, VPA, ZNS)	
Benigní parciální epilepsie s rolandickými hroty (BERS)	STM, VPA (CBZ, GBP)	
Landau-Kleffnerův syndrom	Steroidy, LTG, VPA, (LEV, STM)	
Syndrom s kontinuálními hroty a vlnami ve spánku (CSWS)	Steroidy, CLB, VPA, LTG, ESM	

Zkratky: ACTH – adrenokortikotropní hormon, BDZ – benzodiazepiny, CBZ – karbamazepin, CLB – klobazam, ESL – eslikarbamazepin acetát, ESM – etosuximid, FBM – felbamát, GBP – gabapentin, KKS – kortikosteroidy, LEV – levetiracetam, LTG – lamotrigin, OXC – oxkarbamazepin, PGB – pregabalin, PHB – fenobarbital, PHT – fenytoin, RUF – rufinamid, STR – stiripentol, TGB – tiagabin, TPM – topimarát, VGB – vigabatrin, VPA – valproát, ZNS – zonisamid

2.3 Tabulka 2 Nevhodná antiepileptika podle epileptického typu/syndromu^{7,33,35,52,55,67}

Typ epilepsie/syndromu	Léky nevhodné, potenciálně zhoršující záchvaty
Fokální	-
GTCS	CBZ, GBP, OXC, PHT, PGB, TGB, VGB (v případě absencí a myoklonů)
Absence	CBZ, GBP, PHT, PGB, OXC, TGB, VGB
Myoklonie	CBZ, GBP, PHT, PGB, OXC, TGB, VGB
Lennox-Gastautův syndrom	CBZ, GBP, OXC, PGB, TGB, VGB
Myoklonicko-astatická epilepsie (Dooseho syndrom)	CBZ, OXC
Těžká myoklonická epilepsie v časném dětství (syndrom Dravetové)	CBZ, GBP, LTG, OXC, PHT, PGB, TGB, VGB
Dětské absence	CBZ, GBP, OXC, PHT, PGB, TGB, VGB
Juvenilní absence	CBZ, GBP, OXC, PHT, PGB, TGB, VGB
Juvenilní myoklonická epilepsie	CBZ, GBP, OXC, PHT, PGB, TGB, VGB
Epilepsie pouze s GTCS	TGB, VGB
Landau-Kleffnerův syndrom	CBZ, OXC
Syndrom s kontinuálními hroty a vlnami ve spánku (CSWS)	CBZ, OXC, VGB

Zkratky: viz tabulka 1

PRAKTICKÁ ČÁST

3 Cíle výzkumu a hypotézy

Hlavním cílem práce bylo ověřit spektrum nežádoucích účinků léků, získané poznatky porovnat s dospělou populací a zjistit, jak se liší spektrum a kombinace antiepileptik u dětských pacientů od dospělé populace.

Předpokládám, že bude převládat monoterapie. Domnívám se, že v případě kombinované terapie bude významně vyšší výskyt NÚ. Domnívám se, že se v terapii dětí budou ve většině případů objevovat novější antiepileptika, tedy 3. generace. Myslím si, že v terapii dětí se nejčastěji setkám s lamotriginem, levetiracetamem, topiramátem nebo valproátem, jelikož mají široký záběr účinnosti.

4 Charakteristika vyšetřovaných pacientů

Experiment probíhal ve Fakultní nemocnici Hradec Králové v období 12/2018–2/2019. Zapojilo se celkem 16 respondentů s průměrným věkem 12,9 let, kteří se léčí s epilepsií. V 25 % se jednalo o dívky a v 75 % o chlapce. Průměrný věk chlapců (11,8) byl o 4,2 roky nižší než u dívek (16). Nejmladším pacientem byl 8letý chlapec a nejstarší pacientkou byla 18letá dívka. Všichni pacienti užívali v době šetření antiepileptickou léčbu déle než 12 měsíců, u 9 došlo v průběhu terapie ke změně. Podrobnou charakteristiku všech pacientů zobrazuje tabulka 3, podle které také vidíme, že se ve většině případů jednalo o epilepsii sekundární. Primární epilepsie se vyskytuje u 6 pacientů, konkrétně u Ž1, Ž4, M2, M7, M10 a M11. V ostatních případech se jedná o epilepsii sekundární.

Tabulka 3 Charakteristika vyšetřovaného souboru

	Pohlaví	Věk	Diagnóza	Osobní anamnéza	Farmakologická anamnéza
Ž1	Ž	13	GTCS	-	VPA
Ž2	Ž	16	GTSC + absence	Bilaterální kontuze	LMT
Ž3	Ž	17	Fokální motorické	Astrocytom difuzní grade 2 Heterozygot pro Leidenskou mutaci (trombofilní stav)	LMT + GBP
Ž4	Ž	18	Generalizované absence + atonie	-	LMT

M1	M	11	GTCS	Enterovirová meningoencefalitis	TPM + LEV
M2	M	9	Absence	-	ETS
M3	M	10	Generalizované atonie, absence, levostranné křeče	Prematurita Dětská mozková obrna (levostranná hemiparéza)	TPM + LTG + RFN + LCS
M4	M	8	Generalizované myoklonie	Dětská mozková obrna (spastická diapauza)	VPA
M5	M	13	Kojenecké křeče, generalizované záchvaty s křečemi	Dětská mozková obrna (kvadruspastická paréza) Psychomotorická retardace Oční vada	VPA + LEV
M6	M	14	GTCS	Dětský autismus Psychomotorická retardace	LMT + VPA
M7	M	11	GTCS	-	VPA
M8	M	16	GTCS	Mentální retardace ADHD syndrom Chromozomální vada – delece chromozomu 18 Rozštěp patra	VPA + TPM
M9	M	12	Generalizované atonie s poruchou vědomí + fokální komplexní (bez poruchy vědomí)	Vývojová dyspraxie Suspektní autismus	VPA + LEV
M10	M	12	Generalizované atonie	ADHD syndrom	VPA
M11	M	12	Generalizované absence	ADHD syndrom Aspergerův syndrom	VPA
M12	M	14	Juvenilní myoklonická epilepsie (absence, atonie, myoklonie)	ADHD syndrom Borelióza (5 a 14 let)	VPA + BRV

5 Metodika výzkumu

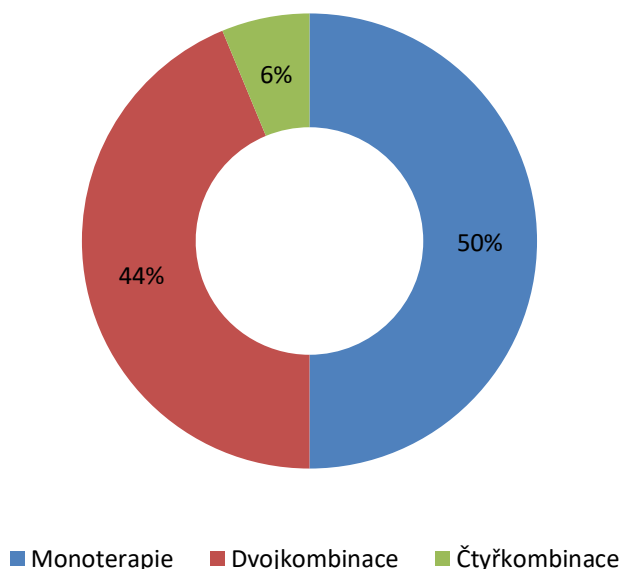
Šetření bylo založeno pouze na vyplnění nestandardizovaného (vlastního) dotazníku. Respondenti, popř. zákonní zástupci, vyplňovali dotazník pouze s ošetřující lékařkou ve FN HK bez mé přítomnosti. Pacienti byli seznámeni s použitím dat i s účelem práce v Informaci pro rodiče (viz. příloha 1). Pacienti byli označeni číselným kódem tak, aby žádným způsobem nemohlo dojít k identifikaci jedince. Dotazník byl složen ze čtyř částí. V úvodní obecné části jsou pouze informace o pacientovi, jeho onemocnění a terapii. Druhá část dotazníku (část A) obsahuje informace o dosavadním průběhu nemoci, kontrole onemocnění a faktorech ovlivňujících výskyt záchvatů. Následující část B se zabývá nežádoucími účinky z nervového systému. Zobrazuje vliv na zrakové funkce, řeč, pohybový aparát, sedaci, bolesti hlavy, podrážděnost, deprese, kognitivní funkce i na denní aktivity. V části C je vyobrazeno ovlivnění trávicí soustavy, hematopoetické soustavy, ledvin, kůže, nárůst nebo úbytek tělesné hmotnosti a alergie. Ke všem bodům je přiřazen určitý počet zátěžových bodů podle závažnosti. Dotazník je *in extenso* uveden v příloze 2.

Získaná data byla zpracována v programu Microsoft Excel a výsledky demonstrovány pomocí grafů a tabulek. Pro vyjádření výsledků byl použit průměr nebo procenta. K prezentování výsledků byla rovněž použita střední chyba průměru (S. E. M.). Chí kvadrátový test byl použit k testování hypotéz a zkoumá, zda je mezi dvěma danými znaky významný vztah. H_1 předpokládá, že jeden znak koreluje absolutně s druhým. H_0 pak naopak říká, že mezi znaky není žádný vztah. V případě, že byl výsledek chí kvadrátového testu nižší, než hladina významnosti $\alpha = 0,05$ (5 %), bude nulová hypotéza zamítnuta a znamená to, že zkoumaný vztah mezi znaky je výrazný. V opačném případě byla hypotéza H_1 zamítnuta a nulová přijata.

6 Analýza výsledků

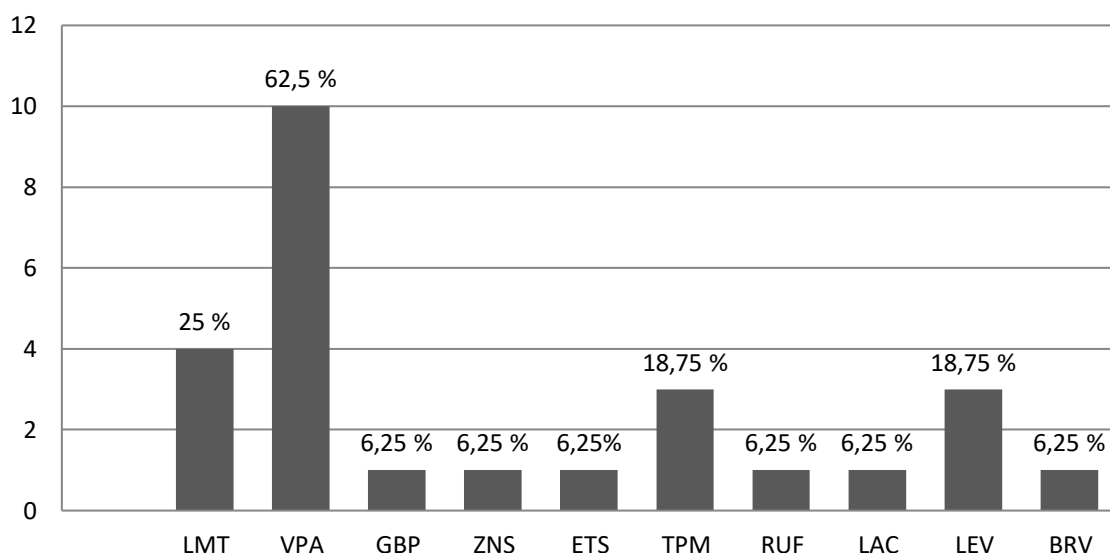
6.1. Rozložení terapie ve vyšetřovaném souboru

50 % dětských pacientů bylo léčeno monoterapií, tzn. 8 případů. V drtivé většině kombinací převládala dvojkombinace, a to v 7 případech, což odpovídá 43,75 % probandů z celkového množství. Pouze u jednoho chlapce se vyskytla čtyřkombinace léčiv, to odpovídá 6,25 % z celého souboru pacientů. Rozložení terapie ve vyšetřovaném souboru zobrazuje graf 1. Graf 2 zobrazuje procentuální rozložení léčiv v obou typech terapie. V monoterapii se nejčastěji uplatnil valproát, který se řadí do 2. generace antiepileptik a léčilo se jím 5 pacientů, což odpovídá 62,5 % ze souboru monoterapií. V monoterapii dvou pacientů (25 %) se objevil lamotrigin a u jednoho (12,5 %) etosuximid. Kombinace valproátu s levetiracetam se objevila u dvou chlapců, jinak se kombinace ve všech případech lišily. Opakovaně se však v kombinaci objevoval lamotrigin, topiramát a valproát.



Graf 1 Rozložení monoterapie a kombinované terapie ve vyšetřovaném souboru

Monoterapie se objevila ve stejném počtu případů, jako kombinovaná terapie čili oba typy léčby se vyskytly u přesně 50 % pacientů. To se potvrdilo i statistickým výpočtem, kdy vyšla hodnota p rovna jedné, což znamená, že statistika je přesně ve středu teoretického rozdělení. Hypotéza H^1 , a tedy předpoklad, že se ve větší míře bude vyskytovat monoterapie, byla neplatná.



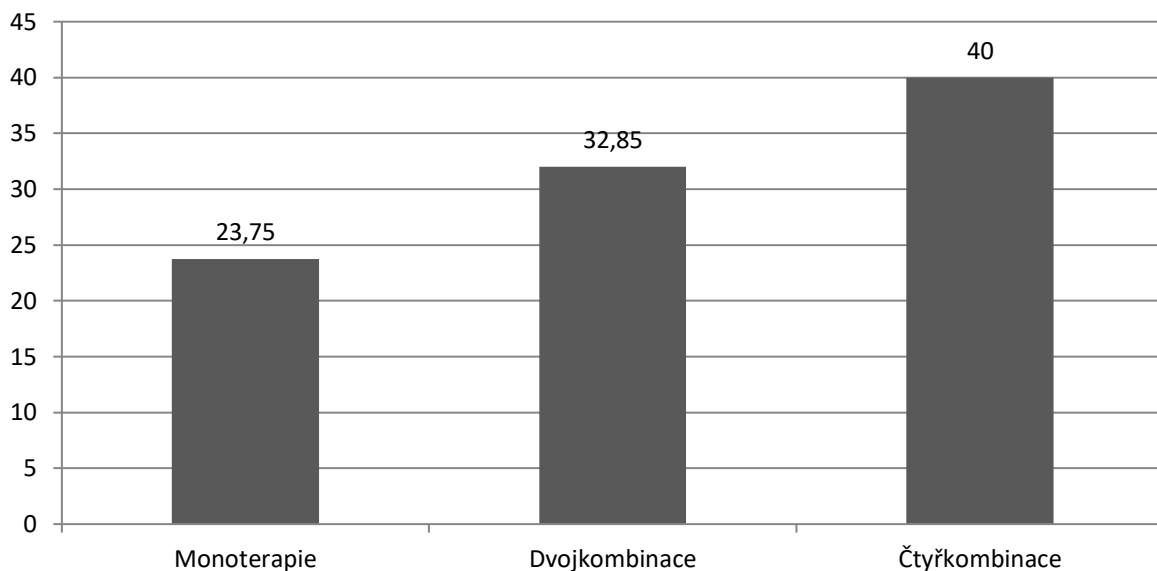
Graf 2 Výskyt jednotlivých AE ve vyšetřovaném souboru

V grafu 2 je zobrazen výskyt jednotlivých antiepileptik v terapii celého vyšetřovaného souboru. Nejčastěji se vyskytujícím léčivem byl valproát, a to u deseti pacientů (62,5 %), následovaný lamotriginem, který se objevil u čtyř dětí (25 %). V terapii tří pacientů (18,75 %) se objevil levetiracetam a také topiramát.

Tabulka 3 Použité kombinace léčiv

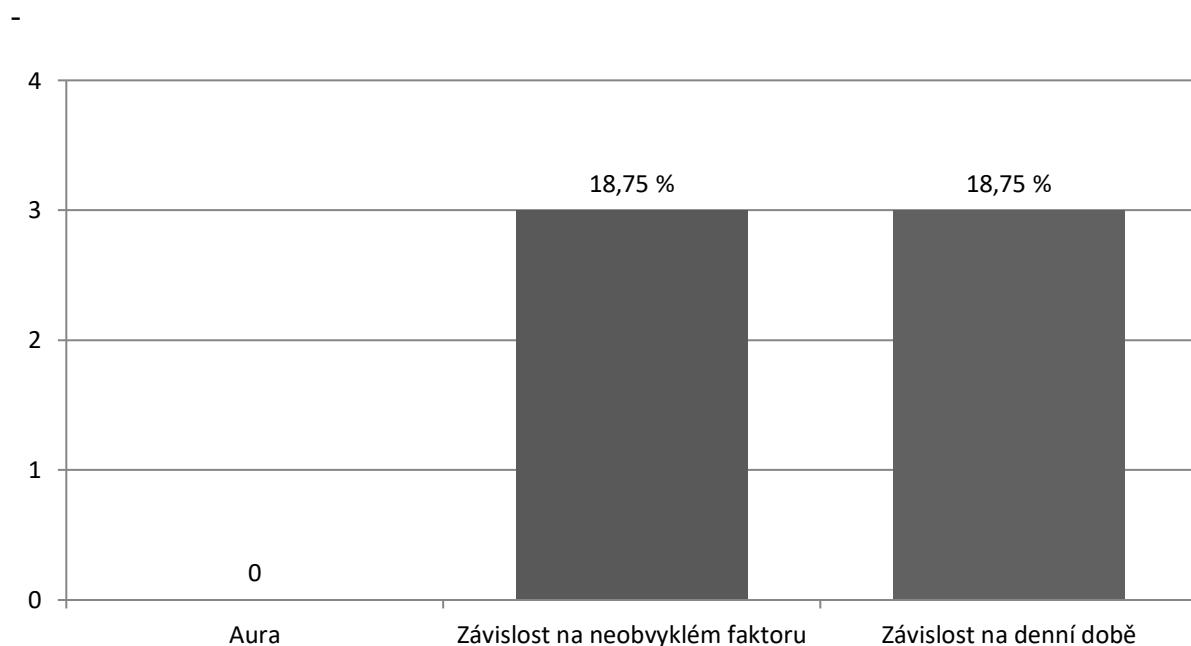
ZNS + GBP	1
VPA + TPM	1
VPA + LMT	1
VPA + LEV	2
VPA + BRI	1
TPM + RVF + LMT + LAC	1
TPM + LEV	1

Graf 3 zobrazuje korelaci výskytu záchvatů v podobě zátěžových bodů u monoterapie a kombinovaných terapií. Ukazuje se, že se zvyšujícím se počtem léčiv se zvyšuje i počet zátěžových bodů a tedy záchvatů. Bezzáchvatového stavu se nedosáhlo ani v jednom případě. V celém vyšetřovaném souboru spadá na jedno dítě průměrně 28,75 zátěžových bodů. Ve skupině pacientů léčených monoterapií připadá na jednoho pacienta průměrně 23,75 bodů (2 záchvaty za 2 roky). U dvojkombinací to je 32,85 bodů (2–3 záchvaty za rok) na jednoho probanda. Na pacienta se čtyřkombinací léčiv připadá 40 zátěžových bodů (1 záchvat za půl roku).



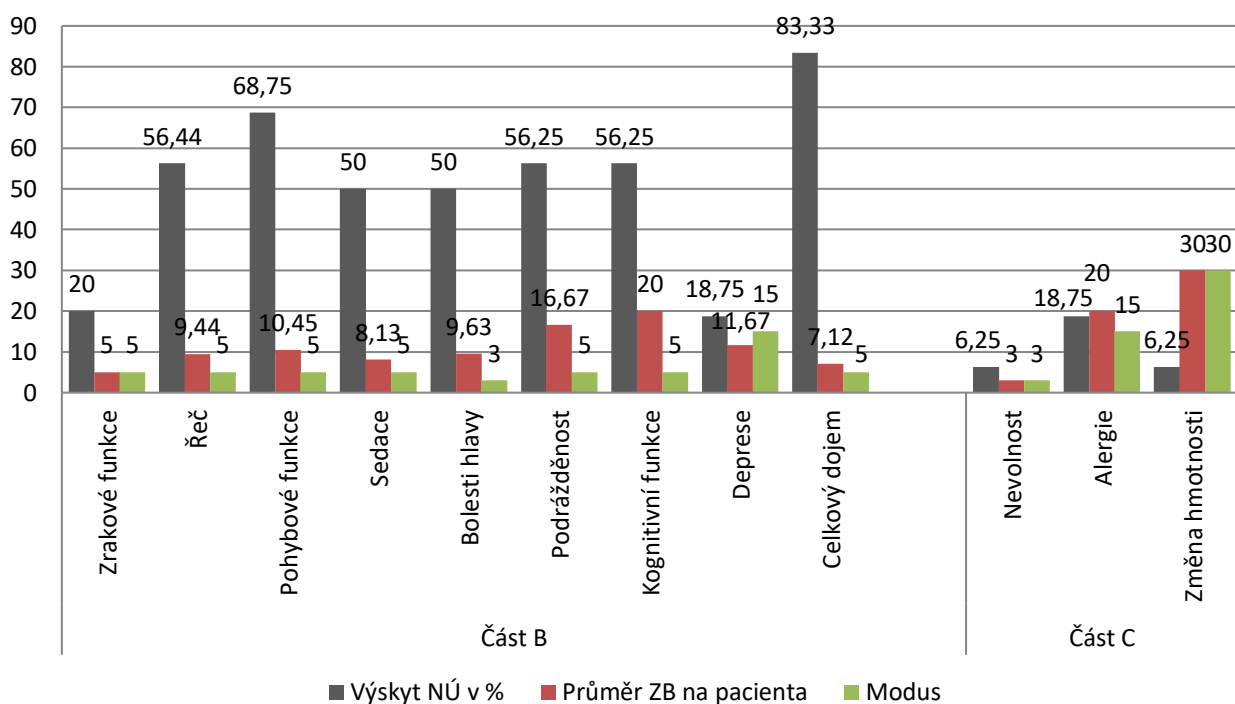
Graf 3 Průměr ZB podle výskytu záchvatů na jednoho probanda v monoterapii a kombinované terapii

Graf 4 zobrazuje, že ani u jednoho pacienta záchvatu nepředchází aura. U tří dětí jsou záchvaty vázány na neobvyklý faktor (ve dvou případech na stres a v jednom na horečku). U dalších tří dětí je vazba na denní dobu a záchvaty se ve všech třech případech vyskytují večer.



Graf 4 Výskyt aury a závislost EZ na různých faktorech

6.2 Celkové zhodnocení dotazníku



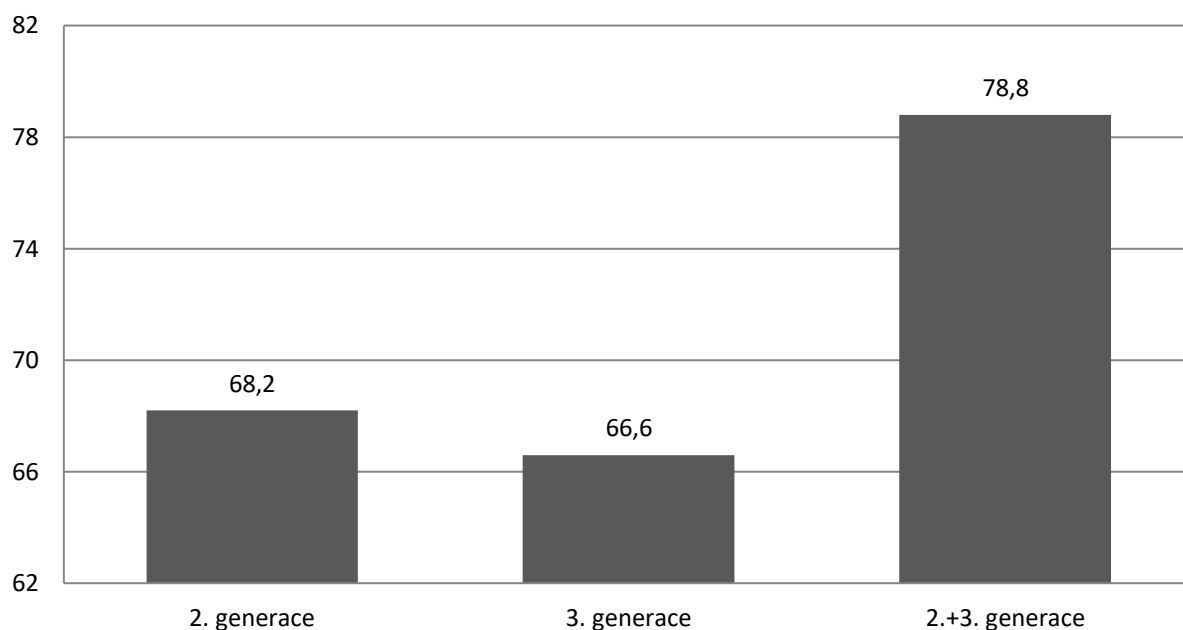
Graf 5 Zhodnocení NÚ celého vyšetřovaného souboru

Tabulka 4 Celkové zhodnocení dotazníku

Část B		Výskyt v %	Průměr ZB na pacienta	Modus	S.E.M.
	Zrakové funkce	20,00	5,00	5	0,00
	Řeč	56,25	9,44	5	2,86
	Pohybové funkce	68,75	10,45	5	2,47
	Sedace	50,00	8,13	5	1,32
	Bolesti hlavy	50,00	9,63	3	3,05
	Podrážděnost	56,25	16,67	5	5,27
	Kognitivní funkce	56,25	20,00	5	4,56
	Deprese	18,75	11,67	15	6,67
	Celkový dojem	83,33	7,13	5	1,42
Část C	Nevolnost	6,25	3,00	3	0,00
	Alergie	18,75	20,00	15	5,00
	Změna hmotnosti	6,25	30,00	30	0,00

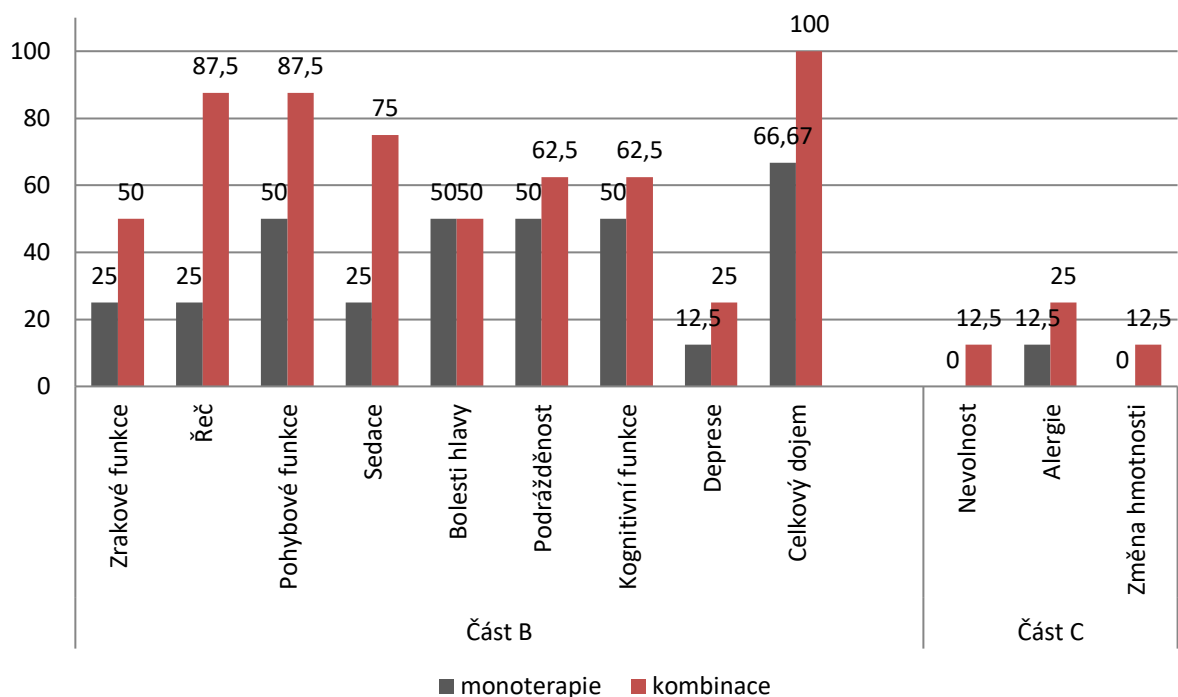
Tabulka 4 a graf 5 zobrazují, že NÚ z části B výrazně převyšovaly nad NÚ z části C. 83,33 % dotazovaných zaznamenalo, a tím jako nejčastější NÚ označilo, vliv na denní aktivitu (skleslost, obavy z dalšího záchvatu nebo pocity napětí a stres). Průměrově vychází 7,13 ZB na jednoho pacienta. Velmi časté pocity napětí a stresu s nejvyšší hodnotou 30 bodů byly zaznamenána pouze u jednoho pacienta. Nejčastější bylo ovlivnění vyskytující se zřídka, ohodnocené pěti body. Druhým nejčastěji se vyskytujícím nežádoucím účinkem byl vliv na pohybové funkce, který byl zaznamenán u 68,75 % respondentů. U tohoto NÚ připadalo průměrně 10,45 ZB na jedno dítě. 25 bodů byla nejvyšší zaznamenaná hodnota a zaznamenali ji dva dotazovaní. Nejčastější hodnotou, kterou zapsalo sedm probandů, bylo opět 5 bodů (pouze drobné nejistoty). O třetí místo tabulky se dělí vliv na řeč, podrážděnost a vliv na kognitivní funkce. U všech byl zjištěn výskyt u 56,25 %. S ohledem na průměr ZB na jednoho se jako závažnější jeví vliv na kognitivní funkce s průměrem 20,00 ZB na jedince. Podrážděnost pak udává 16,67 ZB na jednoho probanda a u řeči to je 9,44 ZB na dítě. Sedace a bolesti hlavy se vyskytly u 50 % dotazovaných. U sedace byl průměr 8,13 bodů na pacienta. U bolestí hlavy pak 9,63 bodů. 20 % dotazovaných pozorovalo určitý vliv na zrakové funkce s průměrem 5 ZB na pacienta. Určité formy deprese zaznačilo 18,75 % pacientů s průměrem 11,67 bodů na jednoho. NÚ z poslední části se vyskytovaly výrazně méně. Alergickou reakci v určité formě zaznamenalo 18,75 % pacientů a průměr ZB byl 20 na jednoho. Nevolnost a změnu hmotnosti zapsalo pouze 6,25 % a řadí se tak mezi nejméně časté NÚ u dětí. Za závažnější se pak může považovat změna hmotnosti, jelikož oproti 3 ZB na pacienta u nevolnosti, na ni připadá 30 ZB na jediného probanda.

6.3 Zhodnocení dotazníku v závislosti na terapii



Graf 6 Průměr ZB podle generací

Graf 6 zobrazuje průměr ZB na jedince v závislosti na generaci léčiva. Z druhé generace byl používán pouze valproát a na grafu můžeme vidět, že intenzita NÚ byla ve srovnání s 3. generací o něco vyšší. Z důvodu malého počtu probandů užívajících zástupce 1. generace (pouze jedno dítě užívalo etosuximid), jsem 1. generaci v grafu vynechala. Pacient užívající etosuximid dosáhl hodnoty 50 ZB v celkovém hodnocení. Profil kombinace léčiva z 2. a 3. generace byl, podle mého očekávání, horší, než užívání pouze léčiv z 3. generace. Procentuální výskyt jednotlivých NÚ u monoterapie a kombinované terapie v procentech je zobrazeno na grafu 7.



Graf 7 Výskyt NÚ v procentech u monoterapie a kombinované terapie

Kromě bolesti hlavy, která se vyskytla ve stejné míře jak u monoterapie, tak u kombinované terapie je na grafu zobrazeno, že se všechny NÚ vyskytly častěji v terapii kombinované. Statisticky významně se lišily ovlivnění řeči ($p=0,0117$), sedace ($p=0,0455$) a vliv na denní aktivitu ($p=0,0019$).

Tabulka 5 Zhodnocení NÚ u monoterapie

Monoterapie				
Část B		Výskyt v %	Průměr ZB na pacienta	S.E.M.
	Zrakové funkce	25,00	5,00	0,00
	Řeč	25,00	7,50	2,51
	Pohybové funkce	50,00	10,00	5,00
	Sedace	25,00	10,00	5,01
	Bolesti hlavy	50,00	11,50	4,91
	Podrážděnost	50,00	21,25	10,68
	Kognitivní funkce	50,00	10,00	2,89
	Deprese	12,50	5,00	0,00
	Celkový dojem	87,50	7,81	2,97
Část C	Nevolnost	0,00	0,00	0,00
	Alergie	12,50	30,00	0,00
	Změna hmotnosti	0,00	0,00	0,00

Tabulka 6 Zhodnocení NÚ u kombinované terapie

Kombinovaná terapie				
Část B		Výskyt v %	Průměr ZB na pacienta	S.E.M.
	Zrakové funkce	37,50	5,00	0,00
	Řeč	87,50	10,00	3,45
	Pohybové funkce	87,50	10,71	2,97
	Sedace	75,00	7,50	1,12
	Bolesti hlavy	50,00	7,75	4,91
	Podrážděnost	62,50	13,00	4,89
	Kognitivní funkce	62,50	28,00	5,82
	Deprese	25,00	15,00	10,03
	Celkový dojem	100,00	6,67	1,35
Část C	Nevolnost	12,50	3,00	0,00
	Alergie	25,00	15,00	0,00
	Změna hmotnosti	12,50	30,00	0,00

V tabulkách 5 a 6 vidíme srovnání výskytu jednotlivých NÚ u pacientů léčených monoterapií a kombinovanou terapií. Z tabulek vyplývá, že v případě kombinované terapie byl výskyt všech NÚ častější než v případě terapie jedním léčivem, což jsem také očekávala. Nejčastěji byl zaznamenán vliv na denní aktivitu, a to u obou typů terapie. U monoterapie vliv na denní aktivitu zaznamenalo 66,67 % pacientů s průměrem 7,81 ZB na jednoho a u kombinované terapie pak dokonce 100 % probandů s průměrem 6,67 ZB na jednotlivce. U 50 % pacientů léčených monoterapií se vyskytl vliv na pohybové funkce, kognitivní funkce, zvýšená podrážděnost a bolesti hlavy, z nichž jako nejzávažnější můžeme brát podrážděnost, na kterou připadá 21,25 ZB na jednoho pacienta. Vedle toho u bolestí hlavy bylo 11,50 ZB na jednotlivce a u vlivu na kognitivní funkce, stejně jako na pohybové, byl průměr na jednoho 10 ZB. Ovlivnění zraku, řeči a zvýšená sedace se vyskytly u dvou pacientů, což znamená u 25 % z vyšetřovaného souboru. Deprese a alergie v podobě atopického ekzému byla zaznamenána v obou případech u jednoho pacienta (12,5 % z celého souboru). U 87,50 % pacientů byl zaznamenán vliv na řeč a pohybové funkce s porovnatelným průměrem 10 ZB na jednoho jedince. 75 % pacientů pak zaznamenalo zvýšenou sedaci s průměrem 7,50 ZB na dítě. Zvýšenou podrážděnost s průměrným počtem ZB 13 a vliv na kognitivní funkce s průměrem 28 zaznamenalo 62,50 % dotazovaných. S průměrným počtem 28 ZB na jedince se vliv na kognitivní funkce dostává do špičky tabulky nejzávažnějších NÚ antiepileptik u dětí. Zvýšené bolesti hlavy zaznamenalo 50 % dětí s průměrem 7,75 ZB na jednoho. Vliv na zrak pozorovalo 37,50 % pacientů, kde připadalo 5 ZB na jedince. Deprese a alergie se vyskytly u čtvrtiny dotazovaných a zde průměr ZB činil u obou 15. Nevolnost a změna hmotnosti byly zaznamenány pouze u jednoho probanda čili u 12,5 % ze souboru pacientů léčených monoterapií. Zajímavé je, že nejméně častými a nejméně závažnými NÚ u dětí bylo ovlivnění trávicího traktu.

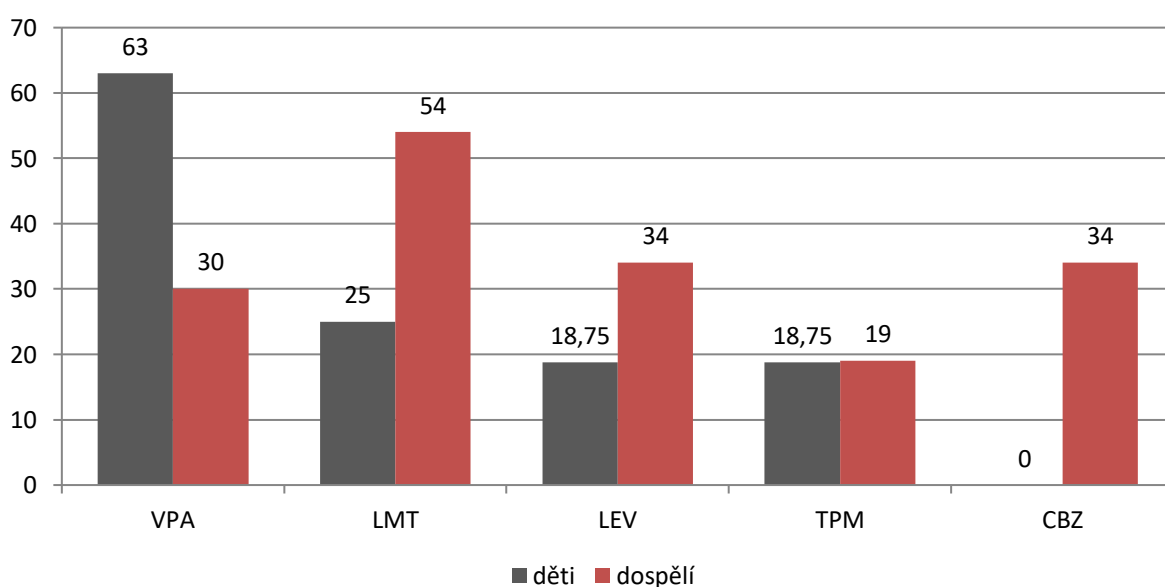
V tabulce 6 jsou zahrnuti pacienti léčení dvojkombinací léčiv a také jeden pacient se čtyřkombinací. Vzhledem k nedostačujícímu počtu dotazovaných léčených čtyřkombinací nebylo možno sestavit tabulku pro terapii čtyřmi léčivy zvlášť. Tento pacient však neměl nejvyšší počet ZB, jak by se dalo předpokládat. V jeho dotazníku bylo napočítáno 90 ZB, z toho nejvíce bodů bylo zaznamenáno u vlivu na pohybové (25 ZB) a kognitivní (25 ZB) funkce.

Nejvíce ZB (145 ZB) bylo, u pacienta léčeného valproátem v monoterapii. Naopak nejméně napočítaných 15 ZB bylo u dítěte léčeného monoterapií lamotriginu, což odpovídá očekávání.

7 Diskuze

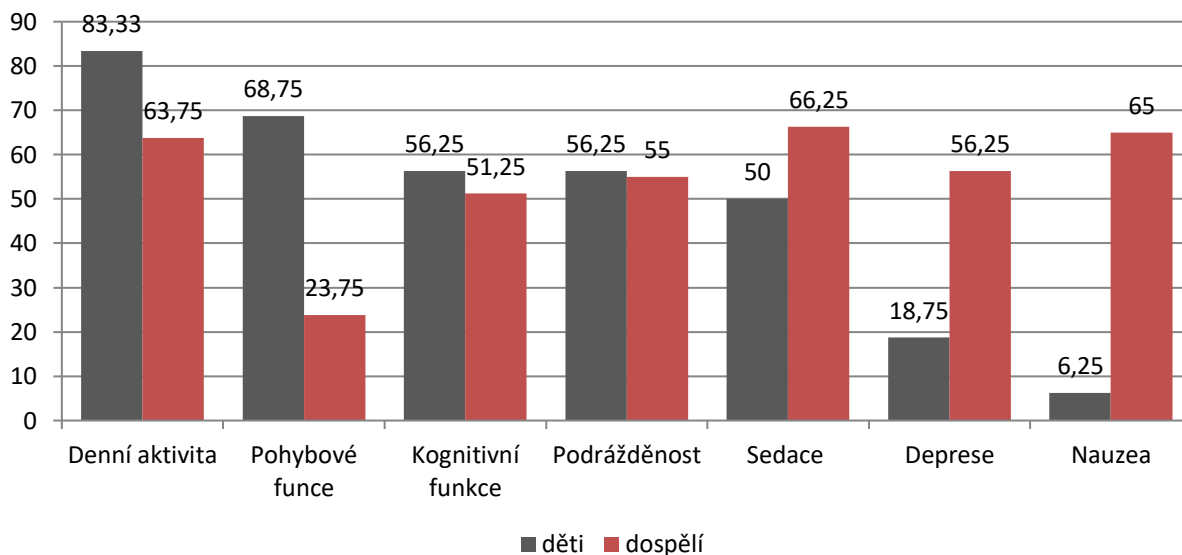
Kromě zjištění nejčastěji se vyskytujících NÚ u dětských pacientů s epilepsií a jejich srovnání s dospělou populací, bylo cílem této diplomové práce také porovnat nejčastěji používaná antiepileptika u dětských a dospělých epileptiků. Experiment probíhal ve FN HK v období 12/2018–2/2019. Zapojilo se celkem 16 respondentů s průměrným věkem 12,9 let, kteří se léčili s epilepsií déle než 12 měsíců. Vlastní dotazník byl složen ze čtyř částí. Každá odpověď byla zatížena určitým počtem ZB. Výsledky byly zpracovány v programu Microsoft Excel a prezentovány pomocí průměru, procent nebo S. E. M. (střední chyby průměru). Hypotézy byly testovány pomocí chí kvadrátového testu a statistická závažnost výsledků zhodnocena podle p-hodnoty.

Podle některých zdrojů je u 50 % pacientů možné dosáhnout kompenzace epilepsie pomocí monoterapie.³² To se potvrdilo i v této studii, kdy přesně polovina pacientů byla léčena monoterapií a kombinovaná terapie pak připadala na polovinu druhou. Statisticky vyšla hodnota p rovna jedné, což znamená přesný střed teoretického rozdělení. Nejčastěji používaným léčivem v dětské populaci byl valproát (v 62,5 %), na druhém místě potom lamotrigin (v 25 %) a o třetí místo se dělil topiramát s levetiracetamem (oba v 18,75 %). Kolegyně Kačenková ve své práci z roku 2013 uvádí, že v její studii u dospělých pacientů bylo monoterapií léčeno pouze 35 % pacientů a celkově nejčastěji používaným léčivem byl lamotrigin (v 54 %) následovaný karbamazepinem, levetiracetamem (oba v 34 %) a až na čtvrtém místě valproát (v 30 %). Srovnání terapie dětí a dospělých je zobrazeno na grafu 8.²⁰



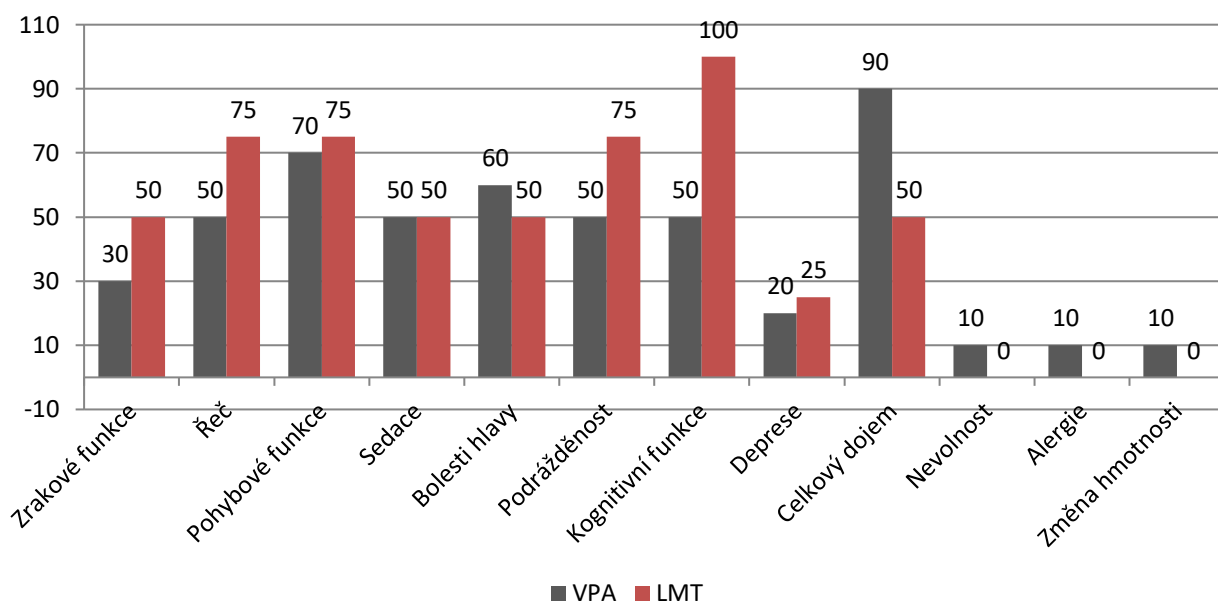
Graf 8 Procentuální srovnání použitých léčiv u dětských a dospělých pacientů

Podle některých zdrojů se NÚ vyskytují u 60 % pacientů léčených AE.⁶⁵ Moje studie ukázala, že se NÚ vyskytovaly u 100 % pacientů. Podle předpokladu se potvrdilo, že pacienti s kombinovanou léčbou trpěli více NÚ než pacienti s monoterapií. Statisticky významné pak bylo ovlivnění řeči, sedace a vliv na denní aktivitu. Výrazně častěji se objevovaly NÚ z části B čili NÚ z nervového systému. Nejčastěji udávaným NÚ u dětí bylo ovlivnění celkové denní aktivity, které zaznamenalo celkem 83,33 % dotazovaných, většina z nich vybrala odpověď s nejnižším počtem ZB, a tedy nejmírnější ovlivnění vyskytující se zřídka (tomu také odpovídá průměrná hodnota 7,13 ZB na jednoho). Druhým nejčastějším NÚ se ukázal být vliv na pohybové funkce, celkem u 68,75 % pacientů. Zde byl průměr ZB 10,45. Na třetí místo se, s výskytem u 56,25 % dětí, řadí ovlivnění řeči, podrážděnost, a ovlivnění kognitivních funkcí. Vzhledem k častému výskytu a vysokému počtu průměrných ZB na jednoho pacienta se jako nejzávažnější jevila právě podrážděnost. Tu uvedlo 56,25 % pacientů a průměr na jednoho byl 20 ZB (značně zvýšená podrážděnost, snadno se nechá vyprovokovat a vyskytují se občasné konflikty s okolím). Zvýšenou podrážděnost však můžeme přikládat také pubescentnímu věku pacientů. Podle Kolegyně Kačenkové se ve studii dospělých pacientů jako nejčastější NÚ objevila zvýšená sedace, a to u celkem 66,25 % s průměrnou hodnotou 11,98 ZB na jednoho (zvýšená únava se dostavuje i přes den, ale nijak významně neomezuje běžnou aktivitu). Druhé místo patří NÚ z GIT (65 %) s průměrem 5 ZB, jež se u dětí vyskytlo pouze v jednom případě (6,25 %) a s pouze 3 ZB. Nevolnost se u obou porovnávaných skupin vyskytuje zřídka. Na třetím místě, a s podobnou frekvencí výskytu jako u dětí, se řadí vliv na denní aktivitu (u 63,75 %). Od dětí se výrazně liší průměrnými ZB na jednoho. U dospělých byl průměr 25,59 ZB, což odpovídá středně závažnému až závažnému ovlivnění, které se vyskytovalo často až velmi často. Významný rozdíl v četnosti výskytu u dětí a dospělých byl také v případě deprese, která byla u dospělého vzorku přítomna v 56,25 % a s průměrem 10 ZB, kdežto u dětí pouze v 18,75 % s průměrnou hodnotou, srovnatelnou s dospělou populací, 11 ZB (odpovídá mírnému až střednímu ovlivnění). Graf 9 zobrazuje procentuální srovnání výskytu nejčastějších NÚ v dětské a dospělé populaci.²⁰



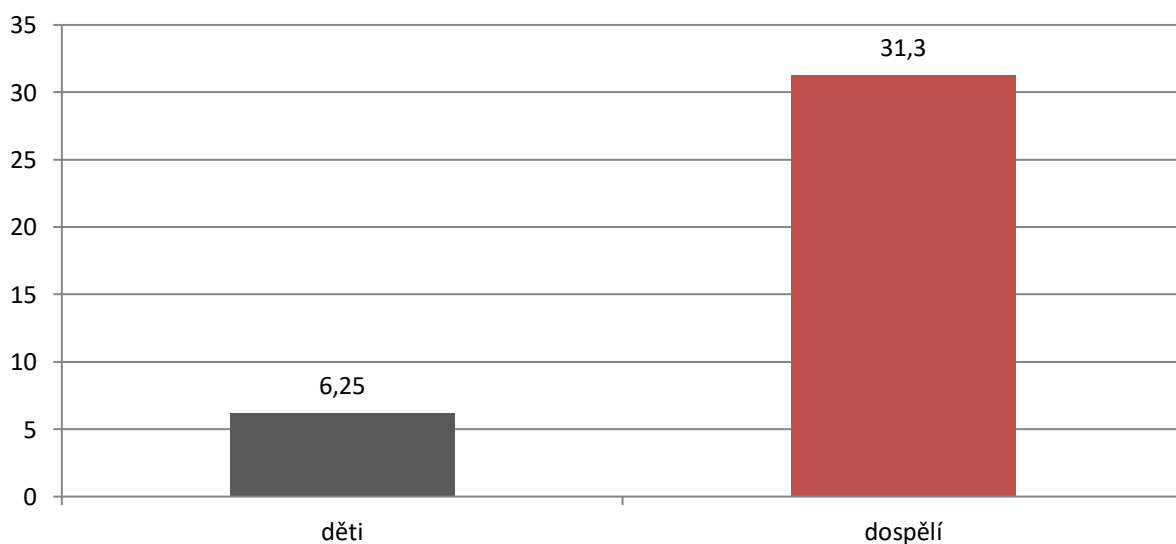
Graf 9 Procentuální srovnání výskytu nejčastějších NÚ u dětských a dospělých pacientů

ILAE ve své publikaci *Epilepsy 2017* mezi nejčastějšími NÚ valproátu uvádí ataxii, nárůst váhy a NÚ z GIT.¹⁷ V mé studii byly u pacientů léčených valproátem nejčastější vliv na denní aktivitu u 90 %, ataxie u 70 % a bolest hlavy u 60 %. 50 % pacientů s valproátem uvedlo ovlivnění řeči, zvýšenou sedaci, podrážděnost a ovlivnění kognitivních funkcí. Nárůst hmotnosti se, stejně jako NÚ z GIT, vyskytla pouze u jednoho pacienta s valproátem, což ale ve skupině 10 dětí odpovídá 10 %. Komárek ve své práci uvádí, že hlavním NÚ lamotriginu jsou kožní komplikace, které se vyskytují při příliš rychlé a nepřiměřené titraci udržovací dávky léčiva.⁶⁸ Podle Tyrlikové jsou, kromě vyrážky, dalšími nejčastějšími NÚ lamotriginu bolesti hlavy, závratě, poruchy zrakových funkcí, podrážděnost, zvýšená sedace, ataxie a NÚ z GIT, což víceméně odpovídá výsledkům mé studie.⁶⁹ U dětí jsem nejčastěji zaznamenala ovlivnění kognitivních funkcí, a to u 100 % pacientů. U 75 % se objevil vliv na řeč, ataxie a zvýšená podrážděnost. 50 % pak zaznamenalo vliv na zrakové funkce, zvýšenou podrážděnost a, stejně jako u valproátu, zvýšenou sedaci. Na grafu 10 je zobrazeno procentuální srovnání výskytu NÚ u dvou nejčastěji používaných léčiv – valproátu a lamotriginu. Statisticky významné byly rozdíly u ataxie ($p=0,005$), kognitivních funkcí ($p=0,004$), celkového dojmu ($p=0,0003$). Stejná hodnota p ($p=0,024$) pak vyšla při porovnávání NÚ z GIT, alergie a změny hmotnosti.



Graf 10 Procentuální srovnání výskytu jednotlivých NÚ u valproátu a lamotriginu

Změna hmotnosti ve studii u dětí byla zaznamenána pouze u jednoho chlapce (6,25 %) s hodnotou 30 ZB. Hodnota 30 ZB odpovídá změně tělesné hmotnosti o více než 10 % původní váhy za rok. Pacient byl léčen kombinací valproátu s topiramátem. Podle Fricke-Galinda je nárůst váhy velmi častým NÚ valproátu, na druhou stranu ale uvádí, že u topiramátu je častá ztráta hmotnosti.⁷⁰ Nárůst hmotnosti pouze u tohoto konkrétního pacienta tak může být u dětské populace výsledkem puberty a životního stylu jedince. U dospělých pacientů se změna hmotnosti vyskytla u 31,3 %. Na grafu 10 je zobrazen procentuální výskyt změny hmotnosti u dětí a dospělých.²⁰



Graf 11 Změna hmotnosti v procentech u dětí a dospělých

8 Závěr

Účelem studie bylo zjistit spektrum používaných antiepileptik a jejich NÚ u dětských pacientů a porovnání výsledků s dospělou populací. K šetření byl použit nestandardizovaný (vlastní) retrospektivní dotazník. Do studie bylo zapojeno 16 probandů z FN HK.

Právě polovina pacientů byla léčena monoterapií, druhá polovina kombinovanou terapií. Statisticky hodnota p rovna jedné tedy vyvrátila moji původní hypotézu, že bude v terapii dětských epileptiků převládat monoterapie. Ve srovnání s dospělou populací byla však snaha o monoterapii značně čtenější (v terapii dospělých pouze 35 % pacientů) ²⁰. V kombinované terapii se všechny NÚ vyskytly častěji než v případě monoterapie, a to u dětských i dospělých pacientů.

Nejčastěji používaným léčivem v dětské terapii epilepsií byl v naprosté většině valproát. Dále lamotrigin, levetiracetam a topiramát. Výsledky odpovídaly mému původnímu očekávání, jelikož tato AE mají široký záběr účinnosti. Kolegyně Kačenková u dospělých pacientů zjistila, že nejčastějším léčivem v terapii epilepsie byl ve většině lamotrigin, následovaný karbamazepinem, levetiracetamem, valproátem a topiramátem. ²⁰ Statisticky významný rozdíl pak vycházel v použití lamotriginu ($p=0,0357$) a valproátu ($p=0,0131$). Deset dětí mělo v terapii léčivo z druhé generace (VPA), stejně tak mělo deset dětí v terapii léčivo z třetí generace (LMT, LEV, TPM). Hodnota $p=1$ tedy vyvrací můj původní předpoklad, že se ve většině případů budou vyskytovat léčiva ze třetí generace.

Ovlivnění hematopoetické soustavy, hepatotoxicita ani nefrotoxicita nebyly zaznamenány u žádného pacienta. Nejčastějšími NÚ u dětí bylo celkové ovlivnění denní aktivity, vliv na pohybové funkce, ovlivnění řeči a zvýšená podrážděnost. Studie kolegyně Kačenkové uvádí, že u dospělých byla nejčastějším NÚ zvýšená sedace, ovlivnění GIT a celkové denní aktivity.

²⁰ Statisticky významně se pak u dětí a dospělých liší ovlivnění hmotnosti ($p=0,04$), celkové denní aktivity ($0,018$), zvýšená deprese ($p=0,006$), ovlivnění pohybových funkcí ($p=0,0004$), GIT ($p=0,00002$).

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- (1) Epilepsy. WHO | World Health Organization [online]. Copyright © [cit. 04.01.2020]. Dostupné z: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
- (2) O. McNemara, J. Pharmacotherapy of the Epilepsies. In *Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics*; Goodman, L. S., Brunton, L. L., Chabner, B., Knollmann, B. C., Eds.; McGraw-Hill: New York, 2011; pp 501–524.
- (3) Rektor, I.; Ošlejšková, H. Stručná epileptologie pro praxi. *Neurol.Prax.Supl. 2010* (11 (Supl.3)), 5–44.
- (4) Vlček, J.; Fialová, D. *Klinická farmacie*; Grada: Praha, 2010.
- (5) Klinické projevy a specifika léčby epileptických záchvatů v dětství a adolescenci - Zdraví.Euro.cz. Zdravotnictví a medicína - Zdraví.Euro.cz [online]. Dostupné z: <https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/klinicke-projevy-a-specifika-lecby-epilepticky-zachvatu-v-detstvi-a-adolescenci-447991>
- (6) Appleton, R. Antiepileptic Drug Treatment in Children. *The Pharmaceutical Journal 2015*. <https://doi.org/10.1211/PJ.2015.20200124>.
- (7) E. Appleton, R.; Cross, J. H. Drug treatment of paediatric epilepsy Dostupné z: <https://www.semanticscholar.org/paper/Drug-treatment-of-paediatric-epilepsy-Cross-McLellan/d21b67112f7e7c2fbd1bd3d1182c04b1775697f2>.
- (8) Perucca, E. Pharmacological Problems in the Management of Epilepsy in Children. *Seizure 1995, 4* (2), 139–143. [https://doi.org/10.1016/S1059-1311\(95\)80094-8](https://doi.org/10.1016/S1059-1311(95)80094-8).
- (9) Perucca, P.; Scheffer, I. E.; Kiley, M. The Management of Epilepsy in Children and Adults. *Medical Journal of Australia 2018, 208* (5), 226–233. <https://doi.org/10.5694/mja17.00951>.
- (10) Cross, J. H.; Kluger, G.; Lagae, L. Advancing the Management of Childhood Epilepsies. *European Journal of Paediatric Neurology 2013, 17* (4), 334–347. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2013.02.003>.
- (11) Krsek, P. Epileptické a neepileptické záchvaty u dětí. *Pediatrics for Practice 2010, 11* (2), 106–109.
- (12) Komárek, V. Diagnostické a léčebné strategie v dětské epileptologii. *Neurologie pro praxi 2003* (4), 172–175.
- (13) Scheffer, I. E.; Berkovic, S.; Capovilla, G.; Connolly, M. B.; French, J.; Guilhoto, L.; Hirsch, E.; Jain, S.; Mathern, G. W.; Moshé, S. L.; Nordli, D. R.; Perucca, E.; Tomson, T.; Wiebe, S.; Zhang, Y.-H.; Zuberi, S. M. ILAE Classification of the Epilepsies: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia 2017, 58* (4), 512–521. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>.
- (14) Minardi, C.; Minacapelli, R.; Valastro, P.; Vasile, F.; Pitino, S.; Pavone, P.; Astuto, M.; Murabito, P. Epilepsy in Children: From Diagnosis to Treatment with Focus on Emergency. *JCM 2019, 8* (1), 39. <https://doi.org/10.3390/jcm8010039>.
- (15) Komárek, V. Vekové Vzájemné Epileptické Syndromy u Děti. *Pediatric pro praxi 2004, 7* (5), 233–235.
- (16) Seidl, Z. Epilepsie. In *Neurologie pro studium i praxi*; Grada: Praha, 2015; pp 241–258.
- (17) International League Against Epilepsy. Epilepsy 2017 From Bench To Bedside Dostupné z: <https://ilaebritish.org.uk/content/uploads/2017/10/Epilepsy-Notes-PDF-Book-2017-Proof-5.compressed.pdf>.
- (18) Procházka, T. Náhlá smrt u epileptiků (SUDEP). *Neurologie pro praxi 2011* (12(2)), 110–113.
- (19) Donáth, V. Patofyziologie Epilepsie. *Neurologie pro praxi 2002* (2), 64–67.
- (20) KAČENKOVÁ, Olga. *Srovnání nežádoucích účinků vybraných antiepileptik II*. Hradec Králové, 2011. Diplomová práce. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra biologických a lékařských věd. Vedoucí práce Herink, Josef.

- (21) Kobzová, A. Specifika ošetrovateľskej péče u dieťaťa s epilepsií. bakalárska práca, Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích, České Budějovice, 2015.
- (22) Dětská neurologie: Generalizovaná záchvaty. Dostupné z: <https://telemedicina.med.muni.cz/pdm/detska-neurologie/index.php?pg=epilepsie--klinicke-projevy--generalizovana-zachvaty>.
- (23) Carney, P.; Prowse, M.; Scheffer, I. Epilepsy Syndromes in Children. *Australian family physician* 2005, 34 (12), 1009–1015.
- (24) Northcott, E.; Connolly, A. M.; Berroya, A.; Sabaz, M.; McIntyre, J.; Christie, J.; Taylor, A.; Batchelor, J.; Bleasel, A. F.; Lawson, J. A.; Bye, A. M. E. The Neuropsychological and Language Profile of Children with Benign Rolandic Epilepsy. *Epilepsia* 2005, 46 (6), 924–930. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.62304.x>.
- (25) Horak, O.; Oslejskova, H. Idiopaticke “Benigni” Fokalni Epilepsie v Detstvi. *Neurology for practice* 2014, 15 (3), 141–145.
- (26) Aulicka, S.; Oslejskova, H. Idiopaticke Generalizovane Epilepsie. *Neurology for practice* 2014, 15 (4), 202–206.
- (27) Komarek, V. Epilepticke a Neepilepticke Zachvaty v Dospivani. *Neurology for practice* 2009, 9 (6), 334–338.
- (28) Wheless, J. W.; Kim, H. L. Adolescent Seizures and Epilepsy Syndromes. *Epilepsia* 2002, 43 (s3), 33–52. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.43.s.3.12.x>.
- (29) Horak, O. Epilepsie v Adolescenci. *Pediatrics for Practice* 2016, 17 (2), 73–76.
- (30) BESAG, F. M. C. Epilepsy Society [online] Dostupné z: <https://www.epilepsysociety.org.uk/sites/default/files/attachments/Chapter42Besag2015.pdf>.
- (31) McWilliam, M.; Al Khalili, Y. Idiopathic Generalized Epilepsy. In *StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island (FL), 2019.
- (32) Zarubova, J. Farmakoterapie Epilepsii z Pohledu Neurologa, Epileptologa. *Clinical Pharmacology and Pharmacy* 2019, 33 (2), 30–35.
- (33) Critical Care Services Ontario, c. Provincial Guidelines for the Management of Epilepsy in Adults and Childred [Online]. 2015.
- (34) Carpay, J. A.; Aldenkamp, A. P.; van Donselaar, C. A. Complaints Associated with the Use of Antiepileptic Drugs: Results from a Community-Based Study. *Seizure* 2005, 14 (3), 198–206. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2005.01.008>.
- (35) Kuba, R. Antiepileptika a Jejich Klinicke Pouziti v Epileptologii. *Practical pharmacy* 2010, 6 (2), 62–66.
- (36) *Color Atlas of Pharmacology*, 2. ed., rev.expanded.; Lüllmann, H., Ed.; Thieme-Flexibook; Thieme: Stuttgart, 2000.
- (37) Štaud, F. *Antiepileptika* [přednáška]. Hradec Králové: Farmaceutická fakulta UK
- (38) Rosati, A.; De Masi, S.; Guerrini, R. Antiepileptic Drug Treatment in Children with Epilepsy. *CNS Drugs* 2015, 29 (10), 847–863. <https://doi.org/10.1007/s40263-015-0281-8>.
- (39) Ravat, S.; Gupta, R. Antiepileptic Drugs in Pediatric Epilepsy. *J Pediatr Neurosci* 2008, 3 (1), 7. <https://doi.org/10.4103/1817-1745.40585>.
- (40) Tudur Smith, C.; Marson, A. G.; Williamson, P. R. Carbamazepine versus Phenobarbitone Monotherapy for Epilepsy. In *Cochrane Database of Systematic Reviews*; The Cochrane Collaboration, Ed.; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK, 2003; p CD001904. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001904>.
- (41) Dolezalova, I.; Rektor, I.; Brazdil, M. Stevens-Johnsonuv Syndrom - Komplikace v Ramci Neurointenzivni Pece. *Neurology for practice* 2017, 18 (5), 336–340.
- (42) ŠTILLOVÁ, K.; BRÁZDIL, M. Nová antiepileptika. *Remedia* [online]. 2016, 26(3), 246-249 [cit. 2020-03-11]. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/8027.magarticleprintversion.ashx>

- (43) Málaga, I.; Sánchez-Carpintero, R.; Roldán, S.; Ramos-Lizana, J.; García-Peñas, J. J. New Anti-Epileptic Drugs in Paediatrics. *Anales de Pediatría (English Edition)* 2019, *91* (6), 415.e1-415.e10. <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2019.09.005>.
- (44) Lattanzi, S.; Brigo, F.; Grillo, E.; Cagnetti, C.; Verrotti, A.; Zaccara, G.; Silvestrini, M. Adjunctive Eslicarbazepine Acetate in Pediatric Patients with Focal Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Drugs* 2018, *32* (3), 189–196. <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0504-x>.
- (45) Almeida, L.; Minciu, I.; Nunes, T.; Butoianu, N.; Falcão, A.; Magureanu, S.-A.; Soares-da-Silva, P. Pharmacokinetics, Efficacy, and Tolerability of Eslicarbazepine Acetate in Children and Adolescents With Epilepsy. *The Journal of Clinical Pharmacology* 2008, *48* (8), 966–977. <https://doi.org/10.1177/0091270008319706>.
- (46) Grosso, S.; Parisi, P.; Spalice, A.; Verrotti, A.; Balestri, P. Efficacy and Safety of Lacosamide in Infants and Young Children with Refractory Focal Epilepsy. *European Journal of Paediatric Neurology* 2014, *18* (1), 55–59. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2013.08.006>.
- (47) Rektor, I. Fycompa(R) (Perampanel) - Novy Lek pro Lecbu Epilepsie. *Neurology for practice* 2015, *16* (3), 167–170.
- (48) Arroyo, S. Rufinamide. *Neurotherapeutics* 2007, *4* (1), 155–162. <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2006.11.006>.
- (49) Yıldız, E. P.; Hızlı, Z.; Bektaş, G.; Ulak-Özkan, M.; Tatlı, B.; Aydınli, N.; Çalışkan, M.; Özmen, M. Efficacy of Rufinamide in Childhood Refractory Epilepsy. *TurkJPediatr* 2018, *60* (3), 238. <https://doi.org/10.24953/turkjpmed.2018.03.002>.
- (50) Klein, P.; Diaz, A.; Gasalla, T.; Whitesides, J. A Review of the Pharmacology and Clinical Efficacy of Brivaracetam. *CPAA* 2018, *Volume 10*, 1–22. <https://doi.org/10.2147/CPAA.S114072>.
- (51) Chiron, C. Stiripentol. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 2005, *14* (7), 905–911. <https://doi.org/10.1517/13543784.14.7.905>.
- (52) Danhofer, P.; Horak, O.; Fajkusova, L.; Pavlouskova, J.; Oslejskova, H. Syndrom Dravetove: Tezka Myoklonicka Epilepsie v Casnem Detstvi. *Neurology for practice* 2015, *16* (1), 38–42.
- (53) Cross, J. H. Epilepsy Surgery in Childhood. *Epilepsia* 2002, *43*, 65–70. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.43.s.3.6.x>.
- (54) Kaeberle, J. Epilepsy Disorders and Treatment Modalities. *NASN School Nurse* 2018, *33* (6), 342–344. <https://doi.org/10.1177/1942602X18785246>.
- (55) Glauser, T. A.; Loddenkemper, T. Management of Childhood Epilepsy: *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* 2013, *19*, 656–681. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000431381.29308.85>.
- (56) Marusic, P. Resekcni Chirurgicka Lecba Epilepsie. *Neurology for practice* 2018, *19* (1), 16–21.
- (57) Verhelst, H.; Boon, P.; Buyse, G.; Ceulemans, B.; D’Hooghe, M.; Meirleir, L. D.; Hasaerts, D.; Jansen, A.; Lagae, L.; Meurs, A.; Coster, R. V.; Vonck, K. Steroids in Intractable Childhood Epilepsy: Clinical Experience and Review of the Literature. *Seizure* 2005, *14* (6), 412–421. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2005.07.002>.
- (58) Gayatri, N.; Ferrie, C. D.; Cross, H. H. Corticosteroids Including ACTH for Childhood Epilepsy Other than Epileptic Spasms. In *Cochrane Database of Systematic Reviews*; The Cochrane Collaboration, Ed.; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK, 2007; p CD005222.pub2. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005222.pub2>.
- (59) Thomson, P.; Ladova, K. Pyridoxin v Terapii Epilepsii v Pediatrii Pohledem Farmaceuta. *Practical pharmacy* 2016, *12* (6), 232–235.
- (60) Brazdil, M.; Kuba, R.; Rektor, I.; Novak, Z.; Chrastina, J. Stimulace Nervus Vagus v Terapii Farmakorezistentni Epilepsie. *Neurology for practice* 2002, *3* (2), 82–86.

- (61) Sondhi, V.; Sharma, S. Non-Pharmacological and Non-Surgical Treatment of Refractory Childhood Epilepsy. *Indian J Pediatr* 2020. <https://doi.org/10.1007/s12098-019-03164-3>.
- (62) Joshi, S. M.; Singh, R. K.; Shellhaas, R. A. Advanced Treatments for Childhood Epilepsy: Beyond Antiseizure Medications. *JAMA Pediatr* 2013, 167 (1), 76. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.424>.
- (63) Brozova, K.; Hadac, J. Ketogenni Dieta. *Neurology for practice* 2013, 14 (2), 89–91.
- (64) Kurnia, B. Ketogenic Diet: A Promising Alternative Nonpharmacology Treatment for Pediatric Epilepsy. *Int J Contemp Pediatr* 2019, 6 (4), 1773. <https://doi.org/10.18203/2349-3291.ijcp20192795>.
- (65) Tyrlikova, I.; Klein Chir., B. P. M. B. Ketogenni Dieta - Jeji Ucinnost a Prakticke Uziti. *Neurology for practice* 2015, 16 (3), 152–154.
- (66) *Soubor Minimálních Diagnostických a Terapeutických Standardů u Pacientů s Epilepsií: EpiStop*; [EpiStop]: Praha, 2017.
- (67) Hovorka, J. Farmakologicka Lecba Epilepsie Podle “Guidelines”? *Neurology for practice* 2009, 10 (4), 228–236.
- (68) Komarek, V. Nežadoucí Účinky a Interakce Nových Antiepileptik. *Clinical Pharmacology and Pharmacy* 2006, 19 (4), 239–240.
- (69) Tyrlikova, I.; Brazdil, M. Nežadoucí Účinky Nových Antiepileptik. *Neurology for practice* 2007, 8 (2), 76–78.
- (70) Fricke-Galindo, I.; Jung-Cook, H.; LLerena, A.; López-López, M. Farmacogenética de reacciones adversas a fármacos antiepilepticos. *Neurología* 2018, 33 (3), 165–176. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2015.03.005>.

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

AE – Antiepileptikum

AMPA – α -amino-3-hydroxy-5-metyl-4-isoxazolpropionová kyselina

BFNNC – Benigní familiární novorozenecké křeče

BINNC – Benigní idiopatické novorozenecké křeče

BRV – Brivaracetam

CAE – Epilepsie s dětskými absencemi

CBZ – Karbamazepin

CNS – Centrální nervový systém

CZP – Klonazepam

ČR – Česká republika

EFS+ – Epilepsie s febrilními záchvaty

EM-AS – Epilepsie s myoklonicko-astatickými záchvaty

ESL – Eslikarbamazepin acetát

ESM – Etosuximid

FBM – Felbamát

FDA – Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration)

FN HK – Fakultní nemocnice Hradec Králové

GABA – Kyselina γ -aminomáselná

GBP – Gabapentin

GIT – Gastrointestinální trakt

GS – Gastautův syndrom

GTCS – Generalizované tonicko-klonické záchvaty (generalized tonic-clonic seizures)

IGE – Idiopatická generalizovaná epilepsie

ILAE – Mezinárodní liga proti epilepsii (International League Against Epilepsy)

INR – Mezinárodní normalizovaný poměr (International normalized ratio)

JAE – Juvenilní absence

JME – Juvenilní myoklonická epilepsie

LCS – Lakosamid

LEV – Levetiracetam

LMT – Lamotrigin

MAE – Epilepsie s myoklonickými epilepsiemi

NÚ – Nežádoucí účinek

OXC – Oxakarbamazepin

PB – Fenobarbital

PER – Perampanel

PGB – Pregabalin

PHT – Fenytoin

PS – Panayiotopoulosův syndrom

RUF – Rufinamid

SE – Status epilepticus

STR – Stiripentol

SUDEP – Náhlá smrt epileptiků (Sudden Unexpected Death in Epilepsy)

SV2A – Synaptický vezikulární protein 2A

TGB – Tiagabin

VGB – Vigabatrin

VPA – Valproát

ZB – Zátěžové body

ZNS – Zonisamid

PŘÍLOHY

PŘÍLOHA 1

Informace pro rodiče dítěte

Vážení rodiče,

jmenuji se Karolína Arnošová a jsem studentkou Univerzity Karlovy, Farmaceutické fakulty v Hradci Králové, kde studuji magisterský obor Farmacie. Pro svoji diplomovou práci jsem si zvolila téma *Srovnání nežádoucích účinků antiepileptik u dětských pacientů*. Následující odstavce objasňují podstatu mé práce a její hlavní cíl. Přečtěte si, prosím, tyto informace pozorně. Účast Vašeho dítěte v tomto průzkumu je zcela dobrovolná a případné odmítnutí nebude mít vliv na zdravotní péči, které se Vašemu dítěti dostává.

Účel studie

Antiepileptika jsou širokou skupinou léků odstraňující jak příznaky nemoci Vašeho dítěte, tak i dalších onemocnění, jako jsou např. poruchy nálady, migréna a neuralgie (bolesti v průběhu nervů). Léky, které Vaše dítě užívá, působí na úrovni centrálního nervového systému, kde pozitivně ovlivňují hladiny chemických látek produkovaných nervovými buňkami. S používáním antiepileptik je spojen, stejně jako u prakticky všech ostatních léků, i možný výskyt vedlejších účinků, které mohou být někdy vnímány jako nepříjemné. Tento fakt může v některých případech dítě odrazovat od pravidelného a dlouhodobého užívání léku, což se může nepříjemně odrazit na jeho léčebném efektu. Důležité je proto ze široké nabídky léků dostupných v současnosti v ČR vybrat ty, které budou mít co nejméně vedlejších účinků a zároveň budou efektivně tlumit nepříznivé projevy onemocnění. Cílem mé práce je ověřit spektrum vedlejších účinků léků, které Vaše dítě užívá. Již dříve byla podobná šetření provedena u dospělých pacientů. O to by byly námi získané poznatky u dětí cennější i z hlediska jejich srovnání s dospělou populací, a hlavně by přispěly k možnému zlepšení léčby směrem k přesnějšímu zacílení na výběr co možná nejvhodnějšího léku.

Použité metody

Můj výzkum je založen pouze na vyplnění dotazníku. V žádném případě nebude jakkoliv zasahovat do léčebného režimu předepsaného ošetřujícím lékařem, ani nedojde k odběru biologického materiálu (krev, moč). Vlastní dotazník se skládá z několika částí, jeho úvod

60

poskytne celkový obraz o stavu onemocnění, dále je zaměřen na výběr vedlejších účinků a jejich hodnocení, a to jak ze strany nervového systému, tak i některých vnitřních orgánů. Bude Vám poskytnut dostatek času na jeho vyplnění.

Zajištění důvěrnosti a další informace

Se získanými daty bude nakládáno v souladu se zákonem č. 101/2000Sb., o ochraně osobních údajů. Mimo mě bude k datům mít přístup pouze odborný konzultant – lékařka z klinického pracoviště, vedoucí diplomové práce, případně člen nezávislé etické komise. Ze samotné diplomové práce, ani z dalších z ní vzešlých materiálů, nebude možno určit totožnost dítěte (tzn. křestní jméno, příjmení, adresa bydliště atd.), jeho identita vždy zůstane skryta za kódovým označením.

Děkuji za čas věnovaný pročtení této informace!

Karolína Arnošová

PŘÍLOHA 2

Dotazník – hodnocení antiepileptik (AEP)

Pacienti se záchvaty

Kód pacienta:

Věk:

Pohlaví: chlapec dívka

Počátek onemocnění (alespoň přibližně):

Diagnóza (podle zdrav. dokumentace):

Délka onemocnění:

Počet hospitalizací (alespoň přibližně):

Průběh dosavadní terapie (přesné zaznamenání posledních 12 měsíců):

Osobní anamnéza (zvláště chronické a degenerativní choroby, úrazy hlavy, těžké infekce, záněty mozku, mozkových plen, klíšťata, herpes, parazitární onemocnění, toxoplazmóza):

Farmakologická anamnéza (posledních 12 měsíců; léky mimo AEP):

A. Dosavadní průběh onemocnění – (nejlépe podle sdělení ošetřujícího lékaře a zdravotnické dokumentace):

1. Celkový počet záchvatů od minulé návštěvy (případně hospitalizace):
2. Celkový počet záchvatů od zahájení terapie (pokud to bude možné určit)
3. Přiřazení „zátěžových“ bodů podle počtu záchvatů:
 - 10 b. při jednom záchvatu za posledních 24 měsíců
 - 20 b. při 2 záchvatech za posledních 24 měsíců
 - 20 b. při 1 záchvatu za posledních 12 měsíců
 - 30 b. při 2 záchvatech za posledních 12 měsíců
 - 40 b. při 1 záchvatu za posledních 6 měsíců

45 b. při 2 záchvatech za posledních 6 měsíců

40 b. při jednom záchvatu za poslední 3 měsíce

50 b. při 2 záchvatech za poslední 3 měsíce

při 3 a více záchvatech/ 12 měsíců připočítat 20 bodů za každý záchvat.

4. Jsou záchvaty předcházeny aurou (předzvěstí)? Ne Ano.....

5. Předchází záchvatům nějaký neobvyklý faktor (nadbytek či naopak nedostatek spánku, stres (včetně psychického), rozčilení, chřipka či jiné běžnější onemocnění, zvýšená zátěž ve škole? Ne Ano

6. Souvisí záchvaty se střídáním dne či noci, tzn. vyskytují se z 80 % pouze v noci, v časných ranních hodinách apod., příp. vyskytují se převážně v určité části roku?

Ne

Ano

7. Stručný komentář vyšetřujícího v případě pocitu, že by měl něco upřesnit či doplnit v souvislosti s b. 1–6.

B. „Neurotoxická“, NÚ z ovlivnění nervového systému:

1. Zraková funkce

- subjektivně udávané poruchy vidění: „rozostření“, rychleji se unaví při čtení, šití, světloplachost či naopak zhoršené vidění za šera apod.: 5 b.
- diplopie (méně častá, výskyt v intervalu řádově dny): 5 b
- diplopie častá: 15 bodů
- nystagmus: 10 b

2. Poruchy řeči, dysartrie: porucha ve článkování mluvy, nedokonalá artikulace

- občasné přeroknutí, zadržávání, „polykání“ hlásek apod. (hodnotí vyšetřující): 5 b.
- poruchy jsou sice časté, ale naslouchající nemá problémy s porozuměním: 10 b.
- vyšetřující má problémy s porozuměním slovům, či větám vyšetřovaného dítěte: 30 b.

3. Poruchy pohybových funkcí, ataxie apod.

Orientační vyšetření: zkouška prst – nos (špičkou ukazováčku při zavřených očích zdálky trefit špičku nosu, nebo druhostranný lalůček ušního boltce, posuzujeme jistotu, přesnost, všimnout si případného třesu), zkouška pata – koleno (vleže na zádech jedna DK natažená, zatímco druhou ohnutou se patou dotkne kolena natažené DK, modifikace – patou sleduje od kolena linii holeně směrem dolů, opět se hodnotí jistota), Nechat 2x přejít normální chůzi místnost a hodnotit souhyby paží a obratnost, způsob obratu, všimnout si event. chůze o „široké bázi“, „opileckého“ kývání apod. Při chůzi necháme vyšetřovaného zastavit a zavřít oči (sledujeme schopnost udržet rovnováhu). Zkouška chůze po čáře (hodnotí se schopnost udržet rovnováhu): vyšetřovaného necháme se zavřenýma očima a s předpaženými HK jít po pomyslné „čáře“.

- drobné nejistoty při motorických úkonech, zpomalení pohybů, nejistota při obratu: 5 b
- problémy s udržením směru při chůzi či při zkoušce „prst – nos“, občasné zakývání: 15 b
- nejistota, „široká báze“, časté kývavé pohyby, tendence přepadávat dopředu či do stran: 25 b
- nejistota i vsedě, při chůzi nutná pomoc druhé osoby: 50 b
- přítomnost jemného chvění prstů (zkouška „prst – nos“): 10 b
- hrubější chvění s častým minutím cíle: 25 b

4. Stupeň sedace

- cítí se unaven a ospalý, ale pouze časně ráno či pozdě večer 5 b
- pocity ospalosti se dostavují i v průběhu dne, ale může dělat oč má zájem 10 b
- pocity únavy jsou natolik časté či intenzivní, že narušují běžnou činnost, zájmy 15 b
- má problémy s udržením v bdělém stavu, často usíná, je-li ponechán sám sobě 25 b
- ortostatický kolaps: má závrať, kymácí se při náhlé změně polohy, např. při vstávání - (i při jediném za sledované období): 30 b

5. Bolesti hlavy

- příležitostná, lehká bolest hlavy 1 – 3x týdně, nenarušující činnost, např. učení: 3 b
- častější, ale lehká bolest hlavy, nenarušující denní činnost: 5 b
- těžší bolest hlavy, dostavující se 1 – 3x týdně, omezující aktivitu, či vyžadující analgetikum: 10 b
- častější bolesti hlavy (více jak 3x týdně), omezující aktivitu, příp. analgetikum. 20 b
- bolesti hlavy se vyskytují denně, nebo se často dostavují do 1 hod. po příjmu antiepileptika, ale výrazněji nepostihují běžnou aktivitu, dají se zvládnout: 25 b
- denní bolesti hlavy, případně s vazbou na příjem léku a omezující aktivitu, jsou problémy s jejich zvládnutím: 50 b

6. Podrážděnost, hostilita (emoční stav projevující se tendencí ke konfrontaci – třeba jen slovní – s okolím)

- občas je předrážděný, netrpělivý, ale ovládá se: 5 b
- značně předrážděný, snadno se nechá vyprovokovat, má občasné konflikty se spolužáky: 25 b
- podrážděnost je patrna i v průběhu rozhovoru, nebo měl v posledním roce problémy ve škole v důsledku zvýšené agresivity: 50 b

7. Deprese, úzkost, sklíčenost (v kontaktech s okolím, spolužáci, kamarádi apod.)

- tyto pocity občas má, ale nenarušují jeho běžnou aktivitu: 5 b
- tyto pocity občas vyústí v nezáměr, apatii, pokles obvyklé aktivity: 15 b
- k narušení běžné aktivity, k apatii dochází často (každý týden) či víceméně trvale: 25 b

8. Kognitivní funkce (udržení koncentrace, paměť)

- subjektivně pociťuje určité zhoršení paměti a občasné potíže s koncentrací, ale nemá problémy při běžných denních aktivitách: 5 b
- uvádí občasné problémy při běžné denní činnosti (*Ize objektivizovat tím, že necháme postupně odečítat 7 od 100, což způsobuje potíže*): 15 b
- časté problémy, často zapomíná, co si kde uložil, problémy s učením (*objektivně: časté chyby v odečítacím testu, při vlastním rozhovoru sice reaguje přiléhavě, ale zpomaleně*): 25 b
- v důsledku poruchy paměti a pozornosti není schopen vykonávat původní zaměstnání, nebo je narušení patrné i při vlastním rozhovoru: 50 b.

9. Celkový dojem, denní aktivity

- skleslost, deprimovanost jsem od minulé návštěvy (hospitalizace) pociťoval
a) zřídka: 5 b, b) často: 15 b, c) velmi často: 30 b
- obavy z možnosti dalšího záchvatu v příštím měsíci se dostavují
a) zřídka: 5 b, b) často: 15 b, c) velmi často: 30 b
- pocity napětí, stresu se od minulé návštěvy (hospitalizace) dostavovaly
a) zřídka: 5 b, b) často: 15 b, c) velmi často: 30 b

Pozn.: zaškrtněte „zřídka“ pokud se popisovaná věc stala 1 – 3x za celý život, zaškrtněte „často“ pokud se popisovaná věc dostavuje 1 – 3x do měsíce, zaškrtněte „velmi často“ pokud se popisovaná věc dostavuje 1 x a více v průběhu 1 týdne

10. Případný komentář vyšetřujícího, zaznamenat např. výskyt nápadné nespavosti, problémů s učením, v kontaktech se spolužáky apod.

C. Ostatní NÚ

1. Trávicí soustava

- pocity nevolnosti, bolesti v nadbříšku, nutkání na zvracení se dostavují:
 - . zřídka (max. 1–2x týdně): 3 b
 - . několikrát do týdne: 10 b
 - . denně, nebo často do 1 hodiny po podání AEP: 20 b.
- zvracení se dostavuje:
 - . méně než 1x za týden: 10 b
 - . 1–3 x za týden: 25 b.
 - . denně, nebo často do 1 hodiny po podání AP: 50 b
- průjem:
 - . občas (tři stolice denně/ 11x za týden a méně): 3 b
 - . tři a více stolicí denně s frekvencí 1–3 dnů v týdnu: 10 b
 - . tři a více denních stolicí častěji než 3 dny v týdnu: 30 b.
- zácpa (tzn. ne více než 1 stolice za týden):
 - . občas - 5 b,
 - . často (tzn. při maximálně 4 a méně stolicích za měsíc) 30 b.

2. Hematopoetická soustava (v závorkách je vždy uvedeno rozmezí fyziologických hodnot)

- trombocyty ($130 - 380 \cdot 10^9/l$): při 75–129 jedenkrát za 12 měsíců 15 b.,
pod 75 či při více než 1x 75–129 50 b.
- leukocyty ($3,9 - 9,4 \cdot 10^9/l$): při 3,0 – 3,8 jedenkrát za 12 měsíců 15 b,
pod 3,0 či více než 1x 3,0 – 3,8 50 b.

- erythrocyty (pro muže $4,5 - 5,9 \cdot 10^{12}/l$, pro ženy $3,9 - 5,1 \cdot 10^{12}/l$)
při jediné hodnotě $4,0 - 4,4$, resp. $3,4 - 3,8$ / rok 15 b.,
při více než jedné či pod $3,9$ u mužů a $3,3$ u žen 30 b.
- hematokrit (pro muže $0,40 - 0,52$, pro ženy $0,37 - 0,47$):
při odchylce hraničních hodnot do 20 % normy: 15 b.
při více než 20 % či při více než 1 odchylce/ rok: 50 b
- hemoglobin (pro muže $135 - 172$ g/l, pro ženy $120 - 162$ g/l):
 - při snížení dolních hraničních hodnot o 20 % 1x /rok 15 b.,
 - při větší četnosti či při překročení dolního limitu o více než 20 % 50 b.

3. Hepatotoxicity

- ALP ($2,30$ ukat/ l)
 - při zvýšení této mezní hodnoty o 20 % 1x za rok 10 b,
 - při vyšší četnosti či při zvýšení o více než 20 %: 25 b,
 - stejné kritérium uplatnit i při zvýšení fyziologických hodnot dalších ukazatelů:
- AST $0,68$ ukat/l, ALT $0,79$ ukat/l, bilirubin 18 umol/l
(pozn. při dosažení 2x 10 b. v hodnotách „ALP, AST, ALT, bilirubin“ a více počítat maximum 25 b, při dosažení 2x 25 a více počítáme maximum 50 b.)

4. Nefrotoxicita

- močovina v séru ($2,5 - 8,3$ mmol/l):
 - při jedné hodnotě/rok převyšující horní mez do 20 % - 15 b,
 - při více hodnotách či při přesahu o více než o 20 % - 50 b.

- kreatinin v séru (35–115 umol/l):
 - . při jedné hodnotě/rok převyšující horní mez do 20 % - 15 b.,
 - . při více hodnotách či při překročení o více než o 20 % - 50 b.

5. Kůže a sliznice

- vyšetřovaný pouze uvádí občasný pocit sucha v ústech, pocit ucpaného nosu apod., ale nelze objektivním pozorováním potvrdit – 10 b.
- změny lze objektivně pozorovat, nebo v případě zbytnění (hyperplazie) dásní – 20 b.
- akné:
 - . při ojedinělém výskytu – 15 b.
 - . při výrazném výskytu (obličej, trup, končetiny), který traumatizuje vyšetřovaného – 30 b.
- v případě výskytu erythema multiforme – kruhové cihlově mnohočetné červené skvrny až hrbolky a puchýřky, s případnou zánětlivou reakcí a s výskytem hlavně na předloktích, bérkách a stehnech – 50 b.

6. Alergie

- kožní vyrážky, ekzémy, „kopřivky“, „pupínky“, začervenání, nebo i pouhé svědění vázané na podávání antiepileptika (odlišit od příjmu ovoce apod.)
 - . při ojedinělém výskytu na malé ploše cca 10 cm² – 15 b.,
 - . při masivnějším výsevu, na větší ploše – 30 b.
- jiné alergie: např. fotosenzitivita, atopický ekzém – 30 b.

7. Jiné

- při změně tělesné hmotnosti
 - . nepřesahující 10 % původní váhy/rok – 15 b,
 - . při vyšší změně 30 b.

8. Komentář (slovní vyjádření v případě nezařaditelných, či ne zcela jasných příznaků.