

Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra sociální a klinické farmacie

**Analýza léčby pacientů se záchvatovým
onemocněním dispenzarizovaných ve Fakultní
Thomayerově nemocnici v Praze**

Analysis of treatment of patients with epilepsy dispenzarized
in University Thomayer's Hospital in Prague
(Diplomová práce)

Vedoucí diplomové práce: Doc. RNDr. Jiří Vlček, CSc.

Konzultant: Mgr. Eva Tlustá

Hradec Králové, 2007

Dana Frýdlová

Poděkování:

Chtěla bych poděkovat panu Doc. RNDr. Jiřímu Vlčkovi, CSc. a Mgr. Evě Tlusté za odborné vedení a všestrannou pomoc při zpracování této diplomové práce.

Dále děkuji pracovníkům Neurologické kliniky ve Fakultní Thomayerově nemocnici v Praze a především MUDr. Janě Zárubové za ochotu a pomoc při získávání a zpracovávání potřebných dat.

OSNOVA

1	Úvod Práce	5
2	Cíl práce	6
3	Rešeršní část.....	7
3.1	Epilepsie	7
3.2	Klasifikace záchvatů	8
3.3	Popis záchvatů.....	9
3.3.1	Jednoduché parciální záchvaty s motorickými projevy	9
3.3.2	Jednoduché parciální záchvaty se somatosenzorickými nebo speciálními senzorickými příznaky	9
3.3.3	Jednoduché parciální záchvaty s autonomními příznaky.....	9
3.3.4	Jednoduché parciální záchvaty s psychickými příznaky.....	9
3.3.5	Komplexní parciální záchvaty.....	10
3.3.6	Generalizované záchvaty - absence (Petit mal)	10
3.3.7	Generalizované záchvaty - tonické	11
3.3.8	Generalizované záchvaty - klonické	11
3.3.9	Generalizované záchvaty - tonicko-klonické (Grand mal)	11
3.3.10	Generalizované záchvaty - myoklonické	11
3.3.11	Generalizované záchvaty - atonické.....	11
3.3.12	Generalizované záchvaty s vegetativní složkou.....	12
3.3.13	Status epilepticus.....	12
3.3.14	Neklasifikovatelné záchvaty	12
3.4	Mezinárodní klasifikace epilepsií a epileptických syndromů	12
3.4.1	Lokalizačně vázané (fokální, lokální, parciální)	13
3.4.2	Generalizované.....	13
3.4.3	Epilepsie a syndromy, u kterých není určeno, zda jsou fokální nebo generalizované.....	14
3.4.4	Speciální syndromy	14
3.5	Diagnostika epilepsie	14
3.5.1	Neurologické vyšetření - Anamnéza	14
3.5.2	Klinické vyšetření	15
3.5.3	Laboratorní vyšetření	15
3.5.4	Elektroencefalografie EEG	15
3.5.5	Magnetoencefalografie.....	18
3.5.6	Magnetická rezonance MRI	18
3.5.7	Počítačová tomografie CT.....	18
3.5.8	Jednofotonová emisní tomografie SPECT	18
3.5.9	Pozitronová emisní tomografie PET	19
3.5.10	Angiografické vyšetření mozkových cév AG	19
3.5.11	Další funkčně zobrazovací metody	19
3.6	Léčba epilepsie.....	19
3.6.1	Farmakoterapie.....	19
3.6.2	Antiepileptika	20
3.6.3	1. generace AEP	23
3.6.4	2. generace AEP	27
3.6.5	Nová AEP (3. generace).....	30
3.6.6	Léky u nás výhledově dostupné	41
3.6.7	Léky užívané méně často - speciální indikace	43

3.6.8	Další léčiva užívaná při léčbě epileptického statu	44
3.6.9	Vagový stimulátor	45
3.6.10	Epileptochirurgická léčba.....	45
4	Praktická část	47
4.1	Definice základního souboru.....	47
4.2	Charakteristika základního souboru.....	47
4.2.1	Věk a pohlaví	47
4.2.2	Práceschopnost.....	48
4.2.3	Komorbidita	49
4.2.4	Utrídění pacientů dle ILAE.....	50
4.2.5	Mezinárodní klasifikace MKN.....	52
4.2.6	Kompenzovanost.....	53
4.2.7	Diagnostické metody.....	55
4.2.8	Předchozí léčba	56
4.3	Farmakoterapie.....	56
4.4	Nežádoucí účinky.....	65
5	Diskuse.....	69
5.1	Charakteristika základního souboru.....	69
5.2	Farmakoterapie.....	70
5.3	Nežádoucí účinky.....	71
6	Závěr	72
7	Příloha č. 1 - Seznam použitých zkratk	73
8	Příloha č. 2 Struktura záznamů pacientů.....	75
9	Použitá literatura a zdroje.....	82
	ABSTRAKT.....	89

1 ÚVOD PRÁCE

Epilepsie a epileptické záchvaty patří k velmi častým neurologickým poruchám.

Epileptickým záchvatem rozumíme obvykle přechodné excesivní a/nebo hypersynchronní výboje neuronů mozkové kůry. Epilepsií pak označujeme nemoci, které se projevují opakovanými výskyty nevyprovokovaných epileptických záchvatů.

Epilepsií trpí ženy, muži i děti po celém světě. Je to nenápadné onemocnění, jehož průběh se díky farmakoterapii antiepileptiky dá vcelku dobře kontrolovat. Tato léčba se v některých případech bohužel neobejde bez nežádoucích účinků a nutno zmínit, že je také celkem finančně náročná. Někteří pacienti jsou nuceni užívat léky v dvojkombinaci, trojkombinaci či dokonce v čtyřkombinaci a to v pravidelných časových intervalech. To vše a především informovanost pacienta o své nemoci, může ovlivnit následnou compliance.

Ve své práci jsem se zaměřila na zmapování jednotlivých terapií pacientů s epilepsií, jejich nežádoucích účinků a na efektivitu léčby.

2 CÍL PRÁCE

Cílem rešeršní části bylo systematické zpracování informací v oblasti epilepsie, záchvatů a kvality života pacientů se záchvatovým onemocněním se zaměřením zejména na možnosti farmakologické léčby.

Cílem praktické části byl sběr dat ze zdravotnické dokumentace Neurologické kliniky ve Fakultní Thomayerově nemocnici v Praze a následná charakteristika pacientů se záchvatovým onemocněním (věk, pohlaví pacienta, typ epilepsie/záchvatů, trvání onemocnění, kompenzovanost, průceschopnost, atd.) a sledování výběru antiepileptik, nejužívanějších monoterapií, kombinací, apod.

3 REŠERŠNÍ ČÁST

3.1 Epilepsie

Epilepsie patří k nejčastějším a velmi závažným neurologickým onemocněním, a to jak u dospělých, tak i dětských pacientů. Její incidence je ve vyspělých zemích 24-53/100 000 jedinců za rok, v rozvojových zemích je to až trojnásobek. [11] Jedná se o onemocnění, které se projevuje opakovaným výskytem nevyprovokovaných epileptických záchvatů. [93] Epileptický záchvat je zachycovaný projev, mající původ v patologickém ději probíhajícím v mozku, který se projevuje souborem behaviorálních vegetativních, elektrofyziologických a biochemických příznaků s náhlým začátkem a poměrně krátkou dobou trvání. [21] Jeho příčinou jsou přechodné excesivní a/nebo hypersynchronní abnormální aktivity neuronů mozkové kůry. Na vzniku epilepsií se může podílet množství tzv. epileptogenních faktorů, mezi něž patří například věk, onemocnění mozku, systémové choroby, faktory prostředí atd. Tyto faktory mohou svým působením měnit normální nervovou tkáň tak, že se stává náchylná k produkci záchvatů. [93] Vliv dědičnosti je stále diskutován. Předpokládá se, že každý máme určitou hladinu rezistence vůči záchvatům, která se dá dědit. Jedinci s nízkou hladinou rezistence pak mají větší možnost dostat záchvat spontánně bez vnější příčiny. [32] Stejně jako může epilepsie náhle vzniknout, může také náhle skončit, hovoříme pak o tzv. remisi epilepsie, která se vyskytuje hlavně u dětí. Ty z epilepsie mohou v některých případech „vyrůst“. [93]

U osob trpících epilepsiemi je zvýšená morbidita v důsledku úrazů, způsobených hlavně dopravními nehodami, toto riziko je až sedmkrát vyšší než u zdravých lidí. [51] Nejčastějšími úrazy, které jsou jen zřídka smrtelné jsou úrazy hlavy, ke kterým dochází u 24 % všech úrazů. [46] Rovněž riziko zlomenin je u těchto pacientů mnohem vyšší, hlavně u mužů nad 45 let a to do dvou let po diagnóze epilepsie. [75] Také smrt utopením je častá a vyskytuje se hlavně u dětí a mladších nemocných do 30 let věku. [50] Asi ve třetině případů k ní dochází při koupeli ve vaně, ve zbytku případů při rekreaci. K utonutí nedochází, jsou-li děti během těchto aktivit hlídány dospělými. [19, 45]

Co se týká mortality, v průmyslových zemích se pohybuje mezi 1- 2,5 na 10 000 za rok.

Celkově je mortalita vyšší než u obecné populace a nejvíce je to patrné u populace nad 55 let. [42]

Nejčastější příčinou jsou již zmiňované úrazy, ale rovněž základní onemocnění, které epilepsii zapříčiňuje jako například mozkové tumory a také smrt v důsledku záchvatů samotných při epileptickém statu. [34] Další častou příčinou úmrtí je náhlá smrt epileptika – SUDEP (sudden unexpected death in epilepsy) a to v 2-18 % všech případů smrtí epileptiků. Jde o neočekávanou smrt, která nastává náhle, během normálních aktivit a bez jasné medicínské příčiny, a která není přímým důsledkem záchvatu. K většině případů SUDEP dochází ve věku mezi 20 a 40 lety. [94, 26]

Nezanedbatelné je u osob trpících epilepsiemi riziko sebevražd, které tvoří 5-7 % příčin úmrtí v porovnání s 1,4 % v obecné populaci. Sebevraždy jsou častější u epileptiků s duševní chorobou, kteří se léčí antipsychotiky. [71]

3.2 Klasifikace záchvatů

Podle klasifikace Mezinárodní ligy proti epilepsii (ILAE) dělíme záchvaty na parciální (vznikající v jedné z mozkových hemisfér) a generalizované (vznikající v obou mozkových hemisférách najednou). Parciální záchvaty pak dělíme na jednoduché (bez ztráty vědomí) a komplexní (se ztrátou vědomí). [16]

➤ Parciální (fokální, lokální) záchvaty

- Jednoduché parciální záchvaty s příznaky:
 - Motorickými
 - Somatosenzorickými nebo speciálními senzoryckými
 - Autonomními
 - Psychickými
- Komplexní parciální záchvaty:
 - Jednoduché parciální záchvaty s následnou poruchou vědomí
 - Záchvaty s iniciální poruchou vědomí

➤ Parciální sekundárně generalizované záchvaty

- Jednoduché parciální záchvaty se sekundární generalizací
- Komplexní parciální záchvaty se sekundární generalizací
- Jednoduché parciální záchvaty s přechodem do komplexních se sekundární generalizací

➤ **Generalizované záchvaty (konvulzivní nebo nekonvulzivní)**

- Absence typické
- Absence atypické
- Myoklonické záchvaty
- Klonické záchvaty
- Tonické záchvaty
- Tonicko-klonické záchvaty
- Atonické záchvaty

➤ **Neklasifikovatelné záchvaty [16]**

3.3 Popis záchvatů

3.3.1 Jednoduché parciální záchvaty s motorickými projevy

Tento typ záchvatů může zůstat přísně fokální (obvykle je tvořen klonickými záškuby bez šíření a se zachovaným vědomím) nebo se může šířit do sousedních kortikálních oblastí a zapojit tak i jiné části těla (Jacksonský záchvat). Po skončení tohoto záchvatu může vzniknout lokalizovaná paréza (Tondova paréza), trvající několik minut až hodin. [11]

3.3.2 Jednoduché parciální záchvaty se somatosenzorickými nebo speciálními senzoryckými příznaky

Somatosenzorické příznaky jsou obvykle popisovány jako pocity píchání, mravenčení, brnění a jako pocit necitlivosti. Speciální senzorycké příznaky pak zahrnují pozorování záblesků světla až po celkové zrakové halucinace. Podobně se vyskytují i sluchové halucinace, které se mohou rozvinout až v komplexní vjem hudby. Rovněž se objevují čichové vjemy většinou ve formě nepříjemných zápachů. Chuťové vjemy jsou pak halucinacemi příjemných či nepříjemných chutí, často popisovaných jako kovové. [11]

3.3.3 Jednoduché parciální záchvaty s autonomními příznaky

K těmto záchvatům patří zvracení, bledost, pocení, nucení na stolicí, mydriáza, inkontinence atd. [11]

3.3.4 Jednoduché parciální záchvaty s psychickými příznaky

V těchto záchvatech se objevují například poruchy časové orientace, snové stavy, pocit někdy už prožitého (označováno jako *déja vu*), či jejich opak nikdy neprožitého

(označováno jamais vu). Pacienti při tomto typu záchvatu mohou dále prožívat pocity strachu, úzkosti, deprese, zlobu či hněv nebo se naopak mohou vyskytovat pocity mimořádné slasti. Někdy se může také objevit zvláštní typ depersonalizace, projevující se pocitem, jako by osoba stála mimo své tělo. V neposledním případě se také objevují halucinace, postihující zrakové, sluchové, čichové, nebo somatosenzorické smysly. [11]

3.3.5 Komplexní parciální záchvaty

U těchto typů záchvatů se mohou objevovat komplexní parciální změny v chování, označované jako automatismy, které jsou popisovány jako koordinovaná bezděčná motorická aktivita vyskytující se ve stavu zastření vědomí a obvykle je následována amnézií na danou událost. Může jít o pokračování aktivity, která probíhala před začátkem záchvatu, nebo pacient začne s jinou aktivitou. Nečastěji se vyskytují automatismy oroalimentární (př: žvýkání, polykání, pomlaskávání, plazení jazyka), změny mimiky v obličeji obvykle vyjadřující strach, nebo automatismy gestikulační a řečové. [11]

3.3.6 Generalizované záchvaty - absence (Petit mal)

Jedná se o relativně vzácnou formu záchvatů vznikající v kterémkoliv věku. [32]

Absence jednoduchá - je charakterizována zárazem, dominantní je porucha vědomí s trváním většinou 5-10 vteřin. Stav připomíná vteřinové zakoukání, nepozornost, mikrosněnek. Na příhodu je amnézie. Nenese motorické ani vegetativní projevy. [21]

Absence retropulzivní - doprovodným projevem k porušenému vědomí je vytáčení očních bulvů směrem vzhůru. [21]

Absence s automatismy - nejčastěji s orálními (pomlaskávání, polykání, plazení jazyka). [21]

Absence se změnou svalového tonu - tonus se může zvýšit do flexe či extenze, přičemž ovšem nedochází k pádu. V opačném případě jde o krátké snížení tonu, které se projevuje jako sekundové ochabnutí, poklesnutí v kolenou nebo jako porucha rovnováhy se zakolísáním. [21]

Absence s myoklonickou složkou - jedná se o mírné rytmické myoklony hlavy a víček, anamnesticky mnohdy charakterizované jako tiky. [21]

Absence s vegetativní složkou - jsou doprovázeny změnami reakce zornic, zrudnutím v obličeji nebo únikem moči. [21]

3.3.7 Generalizované záchvaty - tonické

Jedná se o prudký vzestup svalového tonu silnou svalovou kontrakcí, zachvacující náraz téměř všechno příčně pruhované svalstvo. Obličejové svalstvo se kontrahuje a bulvy se vytáčejí vzhůru. Vše je doprovázeno náhlým pádem s rizikem zranění. Porucha vědomí nastupuje náhle a od samého začátku. Záchvat trvá sekundy až minuty a je zde možnost přechodu do epileptického statu. Na horních končetinách se vyskytuje zpravidla flexe, na dolních pak extenze, v obou případech s abdukci. Jsou často provázeny sliněním, pomočením a apnoí s výraznou cyanózou. Tonické záchvaty se vyskytují ve všech věkových kategoriích a prognosticky se jedná o nepříznivý typ záchvatů. [21]

3.3.8 Generalizované záchvaty - klonické

Jedná se o sérii opakovaných myoklonických kontrakcí, vyskytující se převážně v kojeneckém a batolecím věku a trvající do 2 minut. Mohou být jak symetrické a synchronní na horních i dolních končetinách, tak nesymetrické a asynchronní. Prognosticky jsou vesměs příznivé. [21]

3.3.9 Generalizované záchvaty - tonicko-klonické (Grand mal)

Kombinace záchvatů tonických a klonických, kdy se projevy mohou střídát v nepravidelném sledu a různě dlouhém časovém intervalu. [21]

3.3.10 Generalizované záchvaty - myoklonické

Jsou to záchvaty projevující se jemnými či prudkými záškuby, vyskytují se lokalizovaně či po celém těle a to symetricky či asymetricky. Mohou mít flekční či extenční charakter. Někdy lze jen těžko rozlišit, jestli se jedná o krátký tonický záchvat či o masivní myoklonii s pádem. [21]

3.3.11 Generalizované záchvaty - atonické

Jsou charakterizovány náhlým snížením svalového tonu, který, pokud postihne dolní končetiny, může vést k ztrátě rovnováhy a následnému pádu. V tomto případě se jedná o pozvolné sesunutí s menším rizikem poranění než u záchvatů tonických. Změna vědomí nemusí být postižena. Někdy je tento typ záchvatu částečný a vede například jen k poklesu hlavy a čelisti. Atonie se vyskytují převážně v dětském věku. [21]

3.3.12 Generalizované záchvaty s vegetativní složkou

Mohou se projevovat palpitacemi, arytmiemi, zvětšením či zmenšením zornic, pomočením či změnou barvy obličeje. [21]

3.3.13 Status epilepticus

Naprostá většina epileptických záchvatů končí spontánně do několika minut. V některých výjimečných případech k tomuto vlastnímu zastavení nedojde a hovoříme pak o statu. [32] Je definován jako záchvat, který trvá po nezvykle dlouhou dobu, nebo jako opakující se frekvence několika záchvatů, mezi kterými nedojde k plnému zotavení pacienta. Status epilepticus se může vyvinout ze všech typů záchvatů. Podle Mezinárodní klasifikace epileptických záchvatů je dělíme na:

Status epilepticus - konvulzivní generalizovaný

Status epilepticus - myoklonický

Status epilepticus - nekonvulzivní generalizovaný

Status epilepticus - jednoduchý parciální

Status epilepticus - neonatální [16]

3.3.14 Neklasifikovatelné záchvaty

Jedná se o záchvaty, které se nepodaří blíže zařadit. Mohou vycházet z některých systémových, neurologických či psychogenních onemocnění. Monitorování epilepsie ukazuje, že 10 - 30 % pacientů, u kterých se předpokládá toto onemocnění, trpí neepileptickými záchvaty. Patří sem například některé druhy synkop způsobené episodami hyperventilace nebo naopak zadržováním dechu, různými toxickými nebo metabolickými poruchami jako je porfyrie, hypoglykémie nebo feochromocytom. Za epilepsii může být zaměněna i ischemická příhoda, migréna nebo některé poruchy spánku jako je narkolepsie, parasomnie, či denní hypersomnie. Patří sem také některé novorozenecké křeče. [16]

3.4 Mezinárodní klasifikace epilepsií a epileptických syndromů

Mezinárodní klasifikace epilepsií je založena na dvou kritériích,

- zda jde o syndrom symptomatický, kryptogenní či idiopatický a
- zda záchvaty začínají v ohraničené oblasti mozku (fokální,parciální) či od počátku synchronně v obou hemisférách (generalizované). [15]

Symptomatické epilepsie jsou pokládány za důsledek známé či předpokládané poruchy CNS jako jsou například tumory, cévní malformace, encefalopatie po zástavě oběhu atd.

U kryptogenních epilepsií se pak předpokládá, že jsou symptomatické, ale v současné době dostupnými vyšetřovacími metodami nelze přesvědčivě zjistit jejich etiologii. [15]

Epilepsie idiopatické naproti tomu nejsou zapříčiněny žádnou zjistitelnou primární patologií a jinými sdruženými abnormalitami. [93]

3.4.1 Lokalizačně vázané (fokální, lokální, parciální)

a) idiopatické (s věkově vázaným začátkem)

- benigní dětská epilepsie s centrotemporálními hroty
- dětská epilepsie s okcipitálními záchvaty
- primární čtečí epilepsie
- symptomatické
- chronická progresivní epilepsia partialis continua v dětství

b) kryptogenní (podle anatomické lokalizace)

- epilepsie temporálního laloku
- epilepsie okcipitálního laloku
- epilepsie frontálního laloku
- epilepsie parietálního laloku
- bi- a multilobární epilepsie [15]

3.4.2 Generalizované

a) idiopatické (s věkově vázaným začátkem, seřazeno podle věku)

- benigní novorozenecké familiární křeče
- benigní novorozenecké křeče
- benigní myoklonická epilepsie v kojeneckém věku
- epilepsie s dětskými absencemi (pyknolepsie)
- epilepsie s juvenilními absencemi
- juvenilní myoklonická epilepsie (impulzivní petit mal)
- epilepsie s grand mal při probuzení
- jiné idiopatické generalizované epilepsie neuvedené výše
- epilepsie se záchvaty provokovanými specifickými faktory

b) kryptogenní nebo symptomatické (seřazeno podle věku)

- Westův syndrom (infantilní spasmy, salamové křeče)
- Lennox-Gastautův syndrom

- epilepsie s myoklonickými-astatickými záchvaty
 - epilepsie s myoklonickými absencemi
- c) symptomatické
- s nespecifickou etiologií
 - raná myoklonické encefalopatie
 - raná kojenecká epileptická encefalopatie
 - jiné symptomatické generalizované epilepsie neuvedené výše
 - specifické syndromy [15]

3.4.3 Epilepsie a syndromy, u kterých není určeno, zda jsou fokální nebo generalizované

- a) s generalizovanými i fokálními záchvaty
- novorozenecké záchvaty
 - těžká myoklonické epilepsie v kojeneckém věku
 - epilepsie s kontinuálními S-W během spánku
 - získaná epileptická afázie (Landau-Kleffnerův syndrom)
 - jiné neurčené epilepsie neuvedené výše
- b) bez jednoznačných generalizovaných či fokálních rysů [15]

3.4.4 Speciální syndromy

- a) situačně vázané záchvaty
- febrilní křeče
 - izolované záchvaty či izolovaný status epilepticus
 - záchvaty v důsledku metabolických či toxických faktorů, jako jsou alkohol, drogy, eklampsie, neketotická hyperglykémie atd. [15]

3.5 Diagnostika epilepsie

3.5.1 Neurologické vyšetření - Anamnéza

Anamnéza by měla být získána nejen od samotného pacienta, ale také od co největšího počtu svědků záchvatů. V rodinné anamnéze pak pátráme kromě výskytu epilepsie i po jiných záchvatových a psychiatrických onemocněních a febrilních křečích a také například i po výskytu potratů v rodině. [83]

V osobní anamnéze se pak zaměřujeme na získání informací o možném prenatálním, perinatálním či postnatálním poškození, úrazech hlavy, meningitidě, encefalitidě a o febrilních a afebrilních záchvatech v dětství. Důležité je také zjistit školní prospěch, dosažené vzdělání, rodinnou a profesní situaci pacienta a neopomenout případné komorbidity a užívání některých léčiv. Při prvním záchvatu zjišťujeme jeho dobu trvání, zda byla přítomna porucha vědomí, křeče, neadekvátní automatické pohyby, schopnost komunikace, pozáchvatová zmatenost a dále zda byly přítomny nějaké provokující faktory (návštěva diskoték, alkohol, spánkový deficit, drogy). [65]

3.5.2 Klinické vyšetření

V rámci rozlišení diagnózy je jedním z nejdůležitějších vyšetření interní a kardiologické vyšetření, kdy mohou být právě poruchy srdečního rytmu a oběhové poruchy častou příčinou bezvědomí. Rovněž je nápomocné komplexní psychiatrické a psychologické vyšetření. [65]

3.5.3 Laboratorní vyšetření

Laboratorní vyšetření představuje základní biochemické vyšetření se zhodnocením hladin iontů i funkce jater a ledvin. U pacientů se také stanovuje celý glykemický profil a krevní obraz. V průběhu léčby je pak vhodné monitorovat profil sérové hladiny antiepileptika. Dále do této skupiny patří také endokrinologické, metabolické, imunologické a v neposlední řadě i genetické vyšetření sloužící k posouzení možné dědičnosti. [65]

3.5.4 Elektroencefalografie EEG

EEG vyšetření probíhá tak, že se asi 20 malých elektrod přichytí k hlavě pomocí přilnavé pasty nebo čepice. Z každé elektrody vychází vodič, který je spojen s přístrojem, zaznamenávajícím výsledky měření. Vyšetření trvá kolem 20 - 30 min, pacient po celou dobu klidně leží na pohovce. [32]

Tato metoda vychází z dějů, které vznikají v nervových buňkách a neuronových sítích a jsou způsobeny změnami iontové permeability a následnými změnami elektrického pole na pre- a postsynaptických membránách, přičemž voltáž je dána hlavně extracelulárními změnami. [65]

Normální nález EEG nevylučuje rozvoj progresivní epileptogeneze. [21]

I mezi pacienty s epilepsií má 20 % lidí normální EEG. Rovněž abnormální výsledek EEG neznamena automaticky, že člověk má epilepsii. [32]

Standardní EEG (nativní)

Rozeznáváme tři základní typy abnormit, které se mohou vyskytovat jak samostatně, tak i v kombinaci.

Abnormita pozadí - zpomalení základní aktivity, potlačení či vymizení EEG pozadí

Abnormita pomalá - lokalizovaná či generalizovaná, rytmická či arytmiická

Abnormita epileptiformní - obsahující hroty menší než 80 ms, ostré vlny 80-200 ms a jejich výskyt v komplexech, lokalizovaná či generalizovaná. [85]

Vztah mezi lokalizací interiktální epileptiformní abnormity a rizikem klinické manifestace epileptického onemocnění:

<i>Distribuce epileptiformní abnormity</i>	<i>epileptogenicita</i>
Generalizovaně	95 %
Temporálně	95-99 %
Frontálně	60-80 %
Centro-temporálně	60-70 %
Centro-parietálně	40 %
Okcipitálně	30 %
Multiregionálně, multifokálně až	100 %

Pomocí EEG lze zjistit, zda jde o epilepsii generalizovanou či parciální, idiopatickou či symptomatickou a jiné potřebné informace. I přes to je EEG jen pomocným vyšetřením. [85]

Hyperventilace nosem

Pacient je požádán, aby dýchal zrychleně a povrchně. Podkladem aktivačního (iritačního) efektu je pravděpodobně mechanické dráždění čichových buněk rychlým proudem vzduchu a následně celé hippokampotemporální oblasti. [65]

Hyperventilace ústy

Pacient dýchá pomalu a zhluboka otevřenými ústy. Efektem je snížení pCO₂, pokles pH, alkalóza a tudíž změna reaktivity arteriol s následnou změnou perfuze mozku. Dále

dochází ke změně koncentrace vápenatých iontů a tudíž ke změně iritability membránových systémů. [65]

Fotostimulace

Tento druh monitorování se provádí zábleskovým zdrojem umístěným 20 – 30 cm před zavřenými očima a to hlavně u těch pacientů, u nichž je podezření na záchvaty související se světelnými podněty, dále u podezření na myoklonické epilepsie a u záchvatů po probuzení. [65]

Spánková deprivace

Po celonočním bdění a hned po ránu je natočen záznam trvající minimálně 40 minut. Vyšetřovaný je opakovaně buzen tak, aby několikrát prošel přechodem z bdění do spánku, kdy je největší labilita mozkové aktivity. [65]

Dlouhodobé synchronizované videomonitorování

Provádí se standardně v rámci předoperačních vyšetření při plánovaném epileptochirurgickém výkonu. Pro svou náročnost se nehodí k běžnému sledování pacientů s epilepsií. [65]

Dlouhodobé ambulantní EEG monitorování

Slouží k úpravě terapie a rozložení dávky léků a k úpravě denních aktivit nemocného. [65]

Semiinvazivní video-EEG

Při této metodě vyškolený elektroencefalografista zavede pacientovi pootevřenými ústy oboustranně dvě elektrody a to mezerou mezi zigomatickým obloukem a zářezem mandibuly do hloubky přibližně 4,5 cm v kolmém směru. Během následujících dnů pak může probíhat snímání a monitorování záznamů. [81]

Invazivní EEG vyšetření

Toto měření se provádí ve vybraných epileptochirurgických pracovištích a v přísně indikovaných případech, kdy je třeba vymezit epileptogenní zónu u vybraných kandidátů epileptochirurgické léčby. Epileptogenní zóna je definovaná jako část cerebrálního kortexu, jejíž odstranění je nutné pro kompletní eliminaci klinických epileptických

záchvatů. Tento typ EEG monitorování lze realizovat třemi druhy snímacích elektrod (foramen ovale elektrody, hluboké elektrody, subdurální elektrody), jejichž výběr pro konkrétního pacienta závisí na řadě faktorů. [81]

3.5.5 Magnetoencefalografie

Vychází z podobných dějů jako EEG, změny magnetického pole jsou způsobeny intracelulárními elektrickými toky na pyramidových buňkách. Výhodou MEG je především lepší prostupnost tkáněmi a tím i lepší lokalizační schopnost. [48]

3.5.6 Magnetická rezonance MRI

V současnosti je MRI strukturální neurozobrazovací metodou první volby při vyšetřování pacientů trpících epilepsiemi. Je nadřazena CT vyšší citlivostí a specifikou. [52, 53]

Při tomto vyšetření je pacient umístěn do silného magnetického pole. Využívá se aktivity tkání obsahující MR citlivá specifická jádra izotopů vodíku. Po vystavení krátkého radiofrekvenčního pulzu dochází k vyzáření radiofrekvenční energie, která je měněna přídatnou cívkou. Lze tak rekonstruovat tomografický obraz tkáně. [38] MRI se indikuje u všech dospělých pacientů s epilepsií. [48]

Tato metoda má i některé kontraindikace jako například přítomnost feromagnetického materiálu - kochleární implantát, srdeční stimulátory, některé typy umělých srdečních chlopní. Také klaustrofobie může činit pacientům při tomto vyšetření potíže. [93]

3.5.7 Počítačová tomografie CT

CT mozku nachází uplatnění hlavně v akutních situacích, kdy epileptický záchvat vzniká jako důsledek neurologického infarktu (např. kraniocerebrální trauma nebo intracerebrální krvácení). Také jej lze použít v případech, kdy je kontraindikována MRI. K nevýhodám patří nedostatečná rozlišovací schopnost CT oproti MR a také to, že umožňuje zobrazování pouze v transverzální rovině. [70]

3.5.8 Jednofotonová emisní tomografie SPECT

Jedná se o metodu, využívající změny lokálního krevního průtoku, který se zjišťuje aplikací radiofarmaka značeného gama-emitujícím prvkem a který se v mozku fixuje. Jeho přítomnost lokálně je scintigrafickou CT technikou identifikovatelná ještě za několik hodin po intravenózní aplikaci. V současné době se provádí jak interiktální tak iktální SPECT. [62]

3.5.9 Pozitronová emisní tomografie PET

PET je nukleárně medicínská zobrazovací metoda založená na faktu, že některé radionuklidy emitují při rozpadu pozitron BETA+, který pak interaguje s elektronem okolní hmoty a anihiluje, při čemž energie jejich hmoty je konvertována do anihilačního záření - 2 fotonů, které se poté snímá a lze tak vytvořit tomografické řezy představující rozložení radiofarmaka v organismu. [37]

Pomocí této metody je potencionálně možné různými modifikacemi radiofarmak měřit metabolismus, krevní průtok, distribuci benzodiazepinových a opioidních receptorů, pH, transport aminokyselin, distribuci antiepileptik. [23] Tomografické řezy sice dobře charakterizují regionální funkci, nesou však poměrně málo informace anatomické. Zlepšení prostorové rozlišovací schopnosti lze zvýšit kombinací PET a MRI. [47]

3.5.10 Angiografické vyšetření mozkových cév AG

Provádí se ve výjimečných a přesně indikovaných případech, kdy je u pacienta podezření na vaskulární lézy či malformaci. [65]

3.5.11 Další funkčně zobrazovací metody

Protonová magnetická rezonanční spektroskopie 1HMRS.

Funkční magnetická rezonance fMRI.

3.6 Léčba epilepsie

3.6.1 Farmakoterapie

Cílem protizáchvatové léčby je zlepšení kvality života nemocných, především potlačení frekvence záchvatů, zmírnění jejich závažnosti a dopadu na interiktální období a to za cenu minimálních či přijatelných vedlejších účinků léčby. [39] Léčba epileptických záchvatů vždy byla a bude ve svém základě medikamentózní, založená na podávání léků, které na různé úrovni ovlivňují CNS a tím potlačují opakování záchvatů. [21] Standardní léčba epilepsie má většinou příznivou prognózu a u většiny pacientů pak dojde k úplnému vymizení záchvatů a někdy i vymizení specifických EEG projevů. Přesto se u některých pacientů nepodaří dosáhnout bezzáchvatového stavu nebo alespoň snížení záchvatů a tito pacienti jsou pak označováni za farmakorezistentní (refrakterní, intraktabilní). [11]

Podle údajů Institute of Health je 20 - 30 % epileptiků farmakorezistentních. U ostatních nemocných je kontrola záchvatů dosaženo za cenu nepřijatelných vedlejších účinků farmakoterapie. Pro tyto případy je zde ještě možnost epileptochirurgického řešení. [72]

Historie léčby epileptických záchvatů - základní mezníky:

1857	zahájena cílená farmakologická léčba epileptických záchvatů a to preparáty bromu
1914	syntetizováno první klasické antiepileptikum fenobarbital
1938	syntetizován fenytoin, u nás prodáván pod firemním názvem Sodanton
1960 – 1974	syntetizována 3 antiepileptika
1982	syntetizována 2 antiepileptika
1990 – 2001	přibylo dalších 5 léků. [21]

3.6.2 Antiepileptika

Mechanismus účinku:

Mechanismus farmakologického působení v současnosti dostupných AEP není zcela znám, všechna však uplatňují alespoň část svého účinku jedním z těchto mechanismů:

- omezení repetitivního pálení neuronů modulací napěťových sodíkových kanálů (např: CBZ, PHT, VAL, GBP, LTG, TOP);
- inhibice napěťových vápníkových kanálů (např: CBZ, PHT, GBP, TOP, ETS, VAL);
- potenciace GABA- mediované inhibice (např: GBP, TGB, VGB, PHB, LTG, VAL);
- redukce glutamátém zprostředkované excitace (např: CBZ, PHT, PHB, TOP);
- alterace serotoninergní neurotransmise (např: CBZ). [67]

Někdy se může vyskytnout zhoršení frekvence záchvatů jako důsledek podávání AEP. Může se jednat o nespecifickou manifestaci jejich předávkování nebo o jejich relativně specifický účinek na určité typy záchvatů. [58] Touto zvýšenou frekvencí záchvatů se projevuje až čtvrtina případů předávkování AEP. [56] Zhoršení frekvence záchvatů se nemusí projevit jen po vysokém dávkování jednoho preparátu, ale také při polyterapii, kdy sérové hladiny jednotlivých AEP mohou být v „terapeutickém rozmezí“. [4, 55]

Nejčastější interakce AEP

a) některé farmakodynamické interakce:

Jednou z důležitých interakcí mezi AEP je synergické působení mezi PHB a DZP, které oba různými mechanismy zvyšují GABA-mediovanou inhibici.

Další farmakodynamická interakce se může projevit při současném podávání VGB a TGB. VGB blokuje katabolismus a TGB reuptake GABA. [93]

b) některé farmakokinetické interakce:

AEP jsou v krevním řečišti vázány na bílkoviny krevní plazmy, některá (PHT, DZP, VAL, TGB) až z 90 % a navzájem spolu o tuto vazbu kompetují, což vede k zvýšení volné frakce a tím i ke zvýšení clearance a tudíž i ke snížení celkové koncentrace. Příkladem je například zvýšení volné frakce a tím i toxicity PHT při současném podávání VAL. [74]

Rovněž interakce mezi ostatními léky nejsou ojedinělé. Antacida mohou například snížit absorpci PHT, PHB, CBZ, GBP. [93]

Většina AEP je metabolizována v játrech pomocí mikrozómového enzymového systému P450. Zde pak dochází ke klinicky významným indukčním nebo inhibičním. Silnými induktory cytochromu P450 jsou PHT, PHB, PRIM, CBZ, ETS, slabými pak TGB, TOP. Systém P450 pak neindukují VAL, GBP, DZP. Tak například bylo zjištěno, že komedikací enzymových induktorů (CBZ, PHT, PHB) dojde k zdvojnásobení clearance LTG, naopak jeho podáním s VAL dojde k výrazné inhibici clearance LTG. [30]

Působením enzymových induktorů se může například zrychlit metabolismus perorálních kontraceptiv, čímž se snižuje jejich účinnost. V tomto případě se musí pro terapii použít jiná AEP, která tyto nežádoucí účinky nemají, nebo se musí zvýšit dávka estrogenů. [96]

Ze stejného důvodu se upravuje dávkování teofylinu, warfarinu, digoxinu a kortikosteroidů. Jinými inhibitory cytochromu P450 jsou blokátory H₂ receptorů, které zvyšují plazmatickou hladinu CBZ a PHT a po jejich vysazení naopak hrozí recidiva záchvatů snížením této hladiny. Dalšími enzymovými inhibitory jsou erytromycin a claritromycin a mohou zvyšovat plazmatické koncentrace CBZ. Také cytostatika jsou metabolizována systémem P450 a komedikace s enzymovými induktory u nich může vést až k třikrát větší clearanci s následným poklesem jejich účinnosti. [2]

Zahájení a taktika léčby

Než se u pacienta zahájí léčba, musí mít lékař jistotu, že se skutečně jedná o epilepsii a že jeho záchvat není vyvolán jinými okolnostmi, jako je např. intoxikace. Proto se doporučuje začít s terapií při prvním záchvatu jen u záchvatů symptomatických. Rozhodnutí o léčbě ovšem musí být individuální u každého pacienta (nejprve se musí určit příčina, riziko opakování a typ záchvatu). Pokud je to možné, lékaři se snaží vyhnout polyterapii. Léčba se vždy zahajuje monoterapií, dávka se postupně zvyšuje až do dosažení maximálního limitu a pokud léčba není úspěšná, pokusí se o monoterapii druhým lékem. Pouze poté se přistupuje ke kombinaci s dalším lékem. [8, 12]

Pravděpodobnost dosažení stavu, kdy jsou potlačeny všechny záchvaty klesá s nutností měnit farmakoterapii. Při monoterapii prvním lékem tohoto stavu dosáhne přibližně 47 % pacientů s epilepsií. Při monoterapii druhým lékem možnost dosažení trvalého stavu bez záchvatů klesá na 13 % a při monoterapii třetím lékem klesá na 1 %. Při kombinaci dvou léků je pravděpodobnost dosažení tohoto stavu 60 % a při selhání kombinace tří léků je pravděpodobnost stavu bez záchvatů 5 %. [79]

Stanovení koncentrace AEP v séru

Má význam hlavně při poklesu účinnosti (či neúčinnosti) a při výskytu NÚ. Rutinně se stanovují hlavně u starších AEP a slouží ke stanovení individuální optimální dávky. U novějších AEP se předpokládá lineární vztah mezi dávkou a jejich plasmatickou hladinou. [79]

Teratogenicita

Vlastní mechanismus teratogeneze není zcela znám. K některým hypotézám patří vliv oxidativního stresu, inhibice metabolismu kyseliny listové, interakce s glukokortikoidními receptory a další. Dobře známý je teratogenní vliv starších AEP, zejména pak VAL, PHT, CBZ, který se zvyšuje kombinací léků. Po této stránce se zdají být nová AEP výhodnější (nejlepší informace jsou u LTG), ale jednoznačně to lze potvrdit až za několik let a po vyhodnocení mezinárodních registrů shromažďujících data těhotných žen užívajících AEP. [43]

Farmakoterapie v těhotenství

Těhotenství u žen s epilepsií by mělo být plánované. Pokud se žena rozhodne otěhotnět, doporučuje se preventivně užívat kyselinu listovou v dávce 10 mg/den. U některých léků bylo prokázáno možné negativní ovlivnění vývoje plodu (VAL, CBZ, hydantoináty, barbituráty, benzodiazepiny). Naopak léky v retardované formě nesou menší riziko ohrožení plodu. V ideální situaci by žena neměla užívat antikonvulziva. Pokud nelze léčbu ukončit, měla by být cílem racionální monoterapie či vhodná dvojkombinace na nejnižších možných účinných dávkách. Nejdůležitější je to v období prvního trimestru, kdy ohrožení plodu je v době organogeneze nejvyšší. [21]

3.6.3 1. generace AEP

Fenobarbital PHB

(Phenaemal, Phenaemaletten, Sanepil, Gardenal inj., Luminal inj.)

Při chronické léčbě je dnes užíván až po selhání léků první a druhé volby. Působí na generalizované (především denní) a parciální záchvaty. Jeho užití je nevhodné u komplexních parciálních záchvatů a především u generalizovaných dětských absencí. [39] U novorozeneckých záchvatů je lékem první volby. [65]

Světovou Zdravotnickou Organizací je doporučován jako lék první volby pro parciální a generalizované tonicko-klonické záchvaty v rozvojových zemích. [97]

Pro jeho hlavní vedlejší účinky - poruchy kognitivních funkcí a sedaci, byl v průmyslových zemích degradován na lék druhé až třetí volby. [3]

Nicméně v porovnávací studii, která proběhla v roce 1997 v Itálii, více lékařů doporučilo pro generalizované záchvaty PHB (47 % po prvním záchvatu a 39 % po druhém záchvatu) než CBZ, VAL nebo PHT. [69]

V observačních studiích, které proběhly v rozvojových zemích, měl PHB mnohem lepší výsledky a byl lépe tolerován než ve vyspělejších průmyslových zemích. Tak například v Indii byli do studie zahrnuti pacienti s parciálními a tonicko-klonickými záchvaty, ale neproběhla u nich randomizace. Po zahájení studie 55 % pacientů užívalo PHB a zbylí užívali PHT. Pouze 4 % pacientů užívajících PHB mělo potíže s vedlejšími účinky oproti 43 % užívajících PHT. [64]

Nutno dodat, že klasifikace těchto studií v rozvojových zemích je široce obecná, není zde možný EEG monitoring u každého pacienta, stejně tak je problém s monitorováním

krevních hladin AEP. Výhodou PHB je jeho relativně nízká cena, pro kterou se stává jedním z nejpoužívanějších AEP v rozvojových zemích. [64]

Dospělí obvykle užívají 90 - 100 mg na den a to většinou jednorázově. Vyrábí se ve formě tablet a sirupu. Opatrnosti je třeba při jeho vysazování. Náhlé a příliš rychlé vysazení může vyvolat záchvat i u lidí, kteří nikdy před tím žádný záchvat neměli. [25]

PHB je metabolizován v játrech pomocí CYP450 a je induktorem tohoto enzymového systému, proto má četné lékové interakce. [73]

Nežádoucí účinky

Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří sedace, bolesti hlavy, závratě, deprese, poruchy řeči, nystagmus. Dále pak psychické poruchy, kožní erupce, exfoliativní dermatitida, poruchy krvetvorby a funkce jater. PHB se ve zvýšené míře hromadí v tukové tkáni a při dlouhodobějším užívání může vést k lékové závislosti a u dětí k mentální retardaci. [1]

Léčba epileptického statu

Dávka, kterou se léčí epileptický status u dospělých, je 8 - 10 mg/kg. U rozvinutého statu lze podání opakovat v dávce 5 - 10 mg/kg po 10 - 15 minutách, dokud křeče neodezní. Vždy je nutné průběžně monitorovat vitální funkce a při celkové dávce kolem 30 mg/kg je již nutné počítat s dechovým útlumem, intubací a s následnou řízenou ventilací. [21]

Fenytoin PHT

(Epilan D, Sodanton, Sanepil- kombinace s PHB, Epanutin inj.)

Jedná se o širokospektré antikonvulzivum působící na záchvaty parciální (simplexní i komplexní) a generalizované (primárně i sekundárně) tonicko-klonické. Není vhodný k chronické léčbě u malých dětí. [39]

Neovlivňuje absence a neměl by se podávat u myoklonických epilepsií. [65]

Ve srovnávací studii, která porovnávala PHT a PHB (srovnání 4 hlavních studií), byly nalezeny jen slabé rozdíly v těchto lécích. PHT byl méně často vysazován pro výskyt vedlejších účinků oproti PHB, dále měl PHT kratší retenční čas ve srovnání s PHB. V dalších zjišťovaných hodnotách (čas do výskytu prvního záchvatu po nasazení léku nebo sledování úbytku záchvatů - remise za 12 měsíců) nebyl nalezen žádný rozdíl. [88]

Užívá se ve formě kapslí (100 mg) a tablet (50 mg) a to v jedné nebo více denních dávkách. Průměrná denní dávka, která zajistí udržení potřebné terapeutické hladiny PHT v krvi, je u dospělé osoby 300 - 400 mg, obvykle je zajištěna 3 - 4 kapslemi za den. [25]

Nežádoucí účinky:

Objevují se asi u 10 % pacientů a jejich výskyt je závislý na dávce. K nejčastějším patří neurotoxicita (ataxie, nystagmus, poruchy chůze a řeči, tremor, bolest hlavy, vertigo, konfúze, halucinace, insomnie), dále hematologické (leukopenie, agranulocytopenie, agranulocytóza, megaloblastická anemie), kožní (kožní erupce včetně Stevens- Johnsonova a Lyellova syndromu). Dále byla popsána hypertrofie a hyperplazie dásní, lupus erythematodes, hirsutismus, při dlouhodobém podávání i poruchy metabolismu vápníku, osteopatie, osteomalacie, rozvoj křivice, podráždění žaludku, nauzea, vomitus, obstipace a poškození jater. [1]

Léčba epileptického statu:

Saturační dávka je 15 - 20 mg/kg i.v. formou opakovaných bolů nebo v pomalé infúzi. Po iniciální dávce lze aplikovat dávky 5 - 6 mg/kg každých 6 hodin a to za kontroly sérových hladin. V průběhu léčby je třeba monitorovat EKG a TK. Maximální denní dávka u dospělých je 1000 - 1500 mg. Nežádoucími účinky jsou bradykardie, arytmie až zástava a hypotenze. Netlumí dechové centrum. [21]

Primidon PRM

(Liskantin, Mysoline)

Má podobné užití jako PHB. Je účinný u parciálních komplexních a některých myoklonických záchvatů. [39]

Dávkování je u dospělých obvykle 500 - 1500 mg/den. [65]

Nežádoucí účinky:

Při zahájení léčby se může objevit vertigo, nauzea, vomitus, somnolence a poruchy akomodace. Během léčby při vyšších dávkách pak únava a poruchy rovnováhy. Příležitostně se může vyskytnout makulo - papulózní exantem, megaloblastická anemie (reverzibilní po podání kyseliny listové či vitamínu B12), leukopenie, trombocytopenie a

změny v metabolismu kalcia (Generalizovaná osteoporóza či takzvaná „rachitis antiepileptica“), v těchto případech se doporučuje podávání vitamínu D. [1]

Pentobarbital PTB

Je užíván při akutní léčbě epileptického statu a to v případech, kdy nejsou léky první a druhé volby účinné. [39]

Jelikož se užívá jako celková anestezie, je nutná intubace, plicní ventilace, monitorování EEG, celkových vitálních funkcí a seróvých hladin pentobarbitalu. Pro hypotenzi je nutné podávat paralelně vasopresorika. Saturační dávka je 6 - 8 mg/kg, podává se rychlostí 25 mg/min. Následuje infúze v dávce 1 - 4 mg/kg/hod až do dosažení burst-suppression vzorce v EEG. [21]

Jelikož se barbituráty ukládají v depech a saturují se eliminační mechanismy, jejich vysazování musí být postupné. [21]

Nežádoucí účinky:

Patří sem hlavně hypotenze, vasodilatace, kardiální deprese, dále pak alergie, hepatopatie, pankreatitida. [21]

Ethosuximid ETS

(Petinimid, Petnidan, Suxilep, Suxinutin)

Je účinný především u dětských generalizovaných absencí, ale též u záchvatů myoklonických a atonických. Někdy může být překvapivě účinný i u dospělých s generalizovaným EEG nálezem. [39]

ETS kompletně kontroluje absence u 70 % léčených pacientů, ale je nevhodný jako monoterapie při současné koexistenci jiných typů generalizovaných záchvatů. [13]

Pacienti, kteří neodpovídají na léčbu ethosiximidem nebo valproátem, odpovídají na jejich kombinaci. [28]

Dávkování u dospělých je obvykle 750 - 2000 mg/den. [65]

Nežádoucí účinky:

Na začátku léčby se mohou objevit gastrointestinální potíže, únava, bolesti hlavy, závratě, světloplachost, ataxie. Vzácněji pak poruchy spánku či deprese. Tyto NÚ jsou spojeny s dávkou a lze je zmírnit úpravou terapie. Změny chování jsou obvykle k lepšímu. Zřídka

se mohou objevit některé kožní projevy (vyrážky, Stevens-Johnsonův syndrom, systémový lupus erythematoses), eosinofilie, trombocytopenie, leukopenie, pancytopenie. [1]

3.6.4 2. generace AEP

Karbamazepin CBZ

(Apo-carbamazepine, Biston, Neurotop, Neurotop R, Tegretol, Timonil, Timonil R)

Je vhodný u záchvatů parciálních a sekundárně generalizovaných. Je lékem první volby u parciálních komplexních záchvatů. [39]

Na rozdíl od ostatních AEP účinných na tento typ záchvatů, CBZ v terapeutických dávkách obvykle nezpůsobuje sedaci. [25] CBZ bývá lépe tolerován než léky první generace. Jeho dávku je třeba zvyšovat pozvolna. [39]

Ve srovnání sledovaných hodnot v jedné ze studií týkajících se CBZ a PHB bylo zjištěno, že u pacientů se sekundárně generalizovanými záchvaty nebyl výrazný rozdíl v nutnosti ukončit terapii, ovšem u pacientů s parciálními záchvaty byl méně vysazován CBZ. Pro VAL a CBZ nebyl výraznější rozdíl v ústupu záchvatů. Při srovnání časů, kdy se objevil po nasazení léků první záchvat, se ukázal být vhodnější CBZ pro léčbu generalizovaných záchvatů a PHB pro léčbu záchvatů parciálních. [91]

Dávkování u dospělých je 400 - 1500 mg/den. [65]

Nežádoucí účinky:

Na počátku léčby se může objevit nechutenství, sucho v ústech, zvracení, průjem nebo zácpa. Dále se pak vyskytují bolesti hlavy, závratě, somnolence, ataxie, akomodační poruchy, diplopie, nystagmus, parestázie nohou a poruchy řeči. U starších pacientů se může objevit zmatenost a ojediněle zrakové halucinace. Tyto NÚ zpravidla vymizí po 14 dnech léčby nebo po snížení dávek. Z dalších zřídka se vyskytujících NÚ bych zmínila alergické kožní reakce, změny krevního obrazu, selhání ledvin a změny minerálního hospodaření. U vyšších dávek pak tremor, hypertonie nebo hypotonie, arytmie. [1]

Kyselina valproová a její sodná sůl VAL

(Convulex, Convulsofin, Depakine Chrono, Depakine, Everiden, Orfiril, Orfiril Long)

Valproát je širokospektré AEP. Jeho užití se rozšířilo od původních dětských a juvenilních generalizovaných absencí a generalizovaných tonicko-klonických záchvatů k záchvatům parciálním (simplexním i komplexním). Je lékem první volby u dětských a juvenilních

absencí, u záchvatů myoklonických, u Westova syndromu, záchvatů myoklonických-astmatických a tam, kde se na záchvatech podílí fotosenzitivita. Podání VAL se vyhýbáme u dětí do 2 - 3 let a u pacientů s rizikem vzniku hepatální leze. [39]

Intravenózní forma se užívá při hospitalizaci nemocných, kteří nemohou přijímat perorální formu VAL nebo u pacientů, u kterých musí být rychle dosažena daná terapeutická hladina (v minutách nebo hodinách), narozdíl od běžných dnů nebo týdnů. Kombinace VAL s CLZ zvyšuje riziko vzniku absenčního statu. [25]

VAL je účinný přibližně ze 75 % u absencí, 70 % u generalizovaných tonicko-klonických záchvatů a 75 % u myoklonických záchvatů. Jeho užívání je nebezpečné u těhotných žen, obzvláště v kombinaci s enzymovými induktory (např. CBZ, PHT, PHB). [98]

Dávkování pro dospělé je obvykle 900 - 2000 mg/den. [65]

Nežádoucí účinky:

Nežádoucí účinky se vyskytují přechodně asi u 15 - 20 % pacientů. Nejčastěji jsou to zažívací obtíže (bolesti v epigastriu, nauzea, vomitus, zácpa, průjem, zvýšená chuť k jídlu a přibývání na váze). Tyto obtíže jsou závislé na dávce a lze je snížit postupným zvyšováním dávky, podáváním přípravku s jídlem a současným vynecháním aromatického ovoce. Vzácně se vyskytuje somnolence, závratě, bolesti hlavy, deprese, agresivita, hyperaktivita, tonické záškuby, ataxie, třes, nystagmus, diplopie. Také se mohou objevit změny krevního obrazu (trombocytopenie, snížení agregace krevních destiček, neutropenie, lymfocytóza, vzácně anemie a útlum kostní dřeně). Rovněž se někdy mohou vyskytnout těžké kožní reakce nebo poruchy parametrů jaterních funkcí. Ty se obvykle normalizují po úpravě dávek. Těžké poškození jater je velmi vzácné. [1]

Diazepam DZP

(Apaurin, Apo-diazepam, Diazepam Slovakofarma, Seduxen, Stesolid)

Je užíván jako lék první volby u akutních stavů včetně epileptického statu a to v parenterálním podání- i.v. či p.o. Vždy se při tom musí pomýšlet na možnost zhoršení myastenie. [39]

Léčba epileptického statu:

DZP není užíván při dlouhodobé terapii.

Maximální dávka se pohybuje kolem 100 mg/den. [65]

Rychlost podání je 2-5mg/min. Výjimečně lze pokračovat v infuzi navazující na iniciální dávku. Maximální jednotlivá dávka u dospělých je 20 mg/dosi. Poloviční nebo stejnou dávku je možnost aplikovat za 10 – 15 min. Pokud je DZP bez efektu, je lépe pokračovat PHT. PHB podaný bezprostředně po DZP může akcentovat nadměrný útlum. [21]

Nežádoucí účinky:

Vyskytují se asi z 8 %.

Nejčastěji jsou to neuropsychické poruchy - 6 % (spavost, ataxie, vertigo, bolesti hlavy, poruchy zraku, desorientace až konfúze, deprese, agotivanost, poruchy spánku). Stimulace CNS je výraznější u dětí a starších pacientů. Z alergických projevů se může vyskytnout raš, pruritus, horečka a vzácně exfoliativní dermatitida. Dále se mohou objevit gastrointestinální obtíže, poruchy krvetvorby, retence moči či poruchy mikce a libida. Následkem dlouhodobého užívání zde hrozí riziko vzniku lékové závislosti. [1]

Clonazepam CLZ

(Anteplepsin, Rivotril)

Je rovněž lékem první volby u akutních stavů. Může být také účinný u myoklonických záchvatů. [39]

Dávkování je u dospělých 3 - 6 mg/den. [65] Denní dávka je rozdělena do 2 až 3 dávek po 1,5 nebo 2 mg. [25]

Léčba epileptického statu:

Dávkování pro dospělé (i.v. aplikace) je 0,01 - 0,04 mg/kg (max. 3 mg/dosi). Rychlost aplikace je velmi pomalá, maximálně 0,2 mg/min. Účinek nastoupí do 10 - 15 minut, je tedy stejně rychlý jako u DZP, ale přetrvává déle. Nežádoucí účinky jsou také obdobné jako u DZP, častěji však vyvolává hypersalivaci a bronchoreu. [21]

Nežádoucí účinky:

Poruchy centrálního a periferního nervového systému (ospalost, závratě, ataxie, bolesti hlavy). Při dlouhodobém podávání nebo při podávání vyšších dávek se mohou vyskytnout reverzibilní poruchy jako rozmazaná nebo zpomalená řeč, omezení koordinace pohybů a chůze. Dále se mohou objevit některé psychické poruchy (neklid, zhoršení pozornosti, desorientace, deprese) a některé paradoxní reakce (podrážděnost, agresivní chování,

nervozita, úzkost, poruchy spánku, noční můry). Při delším podávání, zejména vysokých dávek, a při rychlém snížení denní dávky se mohou rozvinout abstinenční příznaky (třes, pocení, agitovanost, poruchy spánku a úzkost). Někdy se při léčbě vyskytují poruchy zraku (rozdvojené vidění, nystagmus), poruchy kůže (kopřivka, svědění, kožní erupce), gastrointestinální obtíže, inkontinence moče a ztráta libida, impotence, svalová hypotonie a slabost, trombocytopenie. Deprese dechu se vyskytuje zejména při i.v. podání. [1]

3.6.5 Nová AEP (3. generace)

Všechna jsou používána jako přídatná terapie u refrakterní epilepsie. U všech byl spolehlivě prokázán antiepileptický efekt ve srovnání s placebem, chybí zde však přesvědčivé důkazy o účinnosti a toleranci. Indikace stále nejsou přesně specifikovány. [40, 13, 47]

Výhodou „starých“ AEP oproti novým je dlouhodobá zkušenost s jejich užíváním a nižší cena. Jsou u nich celkem dobře známé nežádoucí účinky, teratogenicita, stejně jako dlouhodobá účinnost či tolerance. U nových AEP nejsou zcela známé všechny pozitivní terapeutické účinky, dlouhodobý efekt ani nežádoucí účinky.

Indikace nových AEP:

- Rezistence na terapii standardními léky.
- Intolerance standardních AEP.
- Určité specifické syndromy (např. tuberózní skleróza).
- Některé neepileptické indikace (např. bipolární porucha, bolest) jako léky druhé volby.
- Nově jako monoterapie na začátku onemocnění. [77]

Pro porovnání uvádím některá doporučení z (guidelines USA a UK guidelines). V USA se doporučuje léčba pacientů s nově diagnostikovanou epilepsií pomocí starších i nových AEP (TOP, LTG, GBP, OCBZ) a to podle individuálních potřeb pacienta. V UK guidelines se naopak preferuje začít léčbu starším AEP (CBZ, VAL), pokud zde nehrozí interakce s jinými léčivými, pokud pacient již nemá negativní zkušenosti s těmito léky nebo pokud se nejedná o těhotnou ženu nebo ženu plánující těhotenství. Teprve poté je možný přestup na některé novější AEP. [6]

Oxcarbamazepin OCZ

(Trileptal)

Má indikace obdobné CBZ, odlišuje se především v metabolismu (minimální tvorba epoxidů) a v nižší toxicitě. U nás je málo používán. [65, 39]

V jedné ze studií týkající se tohoto léku se uvádí, že OCBZ v dávkách 15 - 20 mg/den může zajistit kompletní kontrolu nad záchvaty u 60 % nově diagnostikovaných pacientů a při srovnání se standardními AEP (CBZ, PHT, VAL) má podobný účinek. U pacientů s refrakterní epilepsií užívajících více než jedno AEP byl zjištěno, že mohou mít prospěch z přidání OCZ a mohou u nich být zredukována ostatní AEP. [20]

Nejčastěji se vyskytujícím vedlejším účinkem (více než 10 %) po nasazení OCZ je bolest hlavy, ospalost, virové infekce a nauzea. Tyto problémy obvykle vymizí po úpravě dávkování. V dvojité slepé srovnávací studii bylo méně časté vysazení CBZ pro vedlejší účinky než PHT a CBZ, co se týče VAL, byla četnost vysazení podobná. [20]

Dospělí obvykle užívají 300 - 1800 mg/den. [65]

Nežádoucí účinky:

Jsou převážně mírného a přechodného charakteru a vyskytují se především na začátku léčby. Mezi velmi časté patří únava, závratě, bolesti hlavy, ospalost, nauzea, zvracení, hyponatremie a diplopie. Vzácněji se může vyskytnout agitovanost, porucha paměti, ataxie, zhoršení koncentrace, deprese, nervozita, nystagmus, křeč, zácpa, průjem, bolesti břicha, kopřivka, vertigo a poruchy visu. Vzácně se objevuje angioedém, multiorgánová hypersensitivita, arytmie, trombocytopenie, zvýšení transamináz, hepatitida, Steven-Johnsonův syndrom, systémový lupus erythematoses. [1]

Lamotrigin LTG

(Lamictal, Lamogine, Latrigil, Lamotri Hexal, Lamotrigin Actavis, Lamotrigin AL, Lamotrigin Ratiopharm, Danoptin, Epimil, Epiral, Plexxo, Triginet)

Je moderní a velmi účinný lék s širokospektrým působením na záchvaty primárně i sekundárně generalizované, typické i atypické absence a myoklonické záchvaty. Působí rovněž na záchvaty parciální (i komplexní) a na fotosenzitivitu. Velmi účinná a farmakokineticky výhodná je jeho kombinace s VAL. Mimo jiné má i antidepresivní účinky. Vzhledem k možnosti alergického exantému je třeba LTG nasazovat zvolna zvláště tam, kde je podáván spolu s CBZ. [39]

Giangennaro a spol. v otevřené randomizované studii porovnávají LTG a VAL. Do studie bylo zahrnuto 17 chlapců a 21 dívek ve věku 3 - 13 let, kteří měli nově diagnostikované juvenilní typické absence. Průměrné trvání epilepsie před začátkem studie bylo 6 měsíců. Po zhodnocení EEG záznamu byli pacienti randomizováni do dvou skupin - VAL a LTG. Studie trvala 12 měsíců. 9 pacientů (3 na VAL a 6 na LTG) vystoupilo ze studie před jejím ukončením). Po 1 měsíci byl zhodnocen účinek obou AEP. Bez záchvatu bylo 56,2 % pacientů užívající VAL a 5,3 % pacientů užívající LTG. Po 3 měsících bylo bez záchvatu 63,1 % (VAL) a 36,8 (LTG) a po 12 měsících pozorování bylo bez záchvatu 68,4 % (VAL) a 52,6 % (LTG). Pozvolný nárůst účinku LTG byl způsoben jeho pomalou titrací. Vedlejší účinky byly pozorovány u 2 pacientů (10,6 %) užívajících VAL (průjem a nárůst hmotnosti) a 6-ti pacientů (31,8 %) užívajících LTG (bolest hlavy ve dvou případech, rash v jednom případě, diplopie, nervozita, zvýšená chuť k jídlu také v jednom případě). Vedlejší účinky byly slabého a přechodného charakteru a nevyžadovaly ukončení medikace u žádného z pacientů. [29]

King a spol. vedli retrospektivní studii s 53 vývojově opožděnými pacienty léčenými LTG. Bylo zjištěno, že u 53 % pacientů došlo k 50 % zlepšení záchvatů. Další studie u tohoto typu pacientů, kteří užívali VAL jako monoterapii, ukazuje, že po přidání LTG došlo u 64 % pacientů k redukci záchvatů (hlavně motorických). Tento pokles záchvatů byl až o 75 %. [59]

AG Marson a spol. ve svém přehledu uvádějí 2 paralelní přídavné studie a osm překřížených studií, ve kterých byl LTG srovnáván s placebem. Z 330 pacientů došlo u 68 (20,6 %) k poklesu frekvence záchvatů o více než 50 % ve srovnání s placebem, které užívalo 268 pacientů a u kterého se tento pokles objevil u 25 pacientů (9,33 %). Vedlejšími účinky, které tento přehled uvádí byla ataxie, diplopie, závratě, únava, bolest hlavy, nauzea a ospalost. Porovnání vedlejších účinků u pacientů užívajících LTG a placebo je v *tabulce č.1*. [61]

Z 664 pacientů, kteří byli léčeni LTG, muselo tuto léčbu pro různé důvody přerušit 91 pacientů (13,7 %). Ve skupině užívající placebo (380 pacientů) léčbu přerušilo 37 (9,7 %). [61]

Tab. č. 1: Porovnání VÚ LTG/placebo [61]

Vedlejší účinek	Počet pacientů s VÚ (LTG)	Procenta (LTG)	Celkový počet pacientů (LTG)	Počet pacientů s VÚ (placebo)	Procenta (placebo)	Celkový počet pacientů (placebo)
ataxie	144	21,7%	664	25	6,6%	380
diplopie	161	36,0%	447	18	9,7%	185
závratě	270	40,7%	664	71	18,7%	380
únava	59	8,9%	664	49	12,9%	380
bolest hlavy	171	35,8%	477	59	31,9%	185
nauzea	136	20,5%	664	45	11,8%	380
ospalost	89	13,4%	664	34	8,9%	380

Dávkování pro dospělé je 200 - 500 mg/den. Při kombinaci s VAL je třeba dávku redukovat o 30 - 50 %. Na rozdíl od ostatních AEP minimálně zhoršuje kvalitu spánku (zachovává REM i SWS). [65]

Nežádoucí účinky:

Velmi často se při léčbě LTG vyskytuje již zmiňovaný kožní exantém, bolesti hlavy a diplopie. Dále pak podrážděnost, nystagmus, třes, ataxie, ospalost, závratě, agresivita, nauzea a únava. Vzácně se může vyskytnout Steven-Johnsonův syndrom, změny krevního obrazu, změny jaterních testů a jaterní dysfunkce, syndrom přecitlivělosti. [1]

Vigabatrin VGB

(*Sabril*)

Je účinný u parciálních záchvatů, především komplexních, případně u sekundárně generalizovaných záchvatů, dále u Westova syndromu a zvláště u tuberózní sklerózy. Není vhodný u záchvatů myoklonických, absencí a Lennox-Gastautova syndromu. Během léčby je třeba sledovat případné změny v psychickém stavu. [39] Proto se u pacientů s anamnézou psychózy, depresí nebo s behaviorální poruchou musí užívat s opatrností. [21]

AG. Marson a spol. našli k VGB jednu překříženou a tři paralelní přídatné studie, ve kterých byl srovnáván s placebem. Z 292 pacientů, kteří byli léčeni VGB došlo ke snížení frekvence záchvatů o více než 50 % u 118 pacientů (40,4 %) oproti placebo (28 pacientů; 13,8 %). Mezi nejčastěji uváděné vedlejší účinky patřila ataxie, deprese, závratě, únava, bolest hlavy, nauzea, ospalost. (**Tab. č. 2**) Ve skupině užívající VGB (292 pacientů)

muselo pro různé důvody přerušit terapii 33 pacientů (11,3 %), ve skupině užívající placebo (203 pacientů) terapii přerušilo 6 pacientů (3,0 %). [61]

Tab. č. 2: Porovnání VÚ VGB/placebo [61]

Vedlejší účinek	Počet pacientů s VÚ (VGB)	Procenta (VGB)	Celkový počet pacientů (VGB)	Počet pacientů s VÚ (placebo)	Procenta (placebo)	Celkový počet pacientů (placebo)
ataxie	21	7,8%	270	9	5,0%	180
deprese	28	9,6%	292	7	3,4%	203
závratě	53	18,2%	292	22	10,8%	203
únava	73	25,0%	292	31	15,3%	203
bolest hlavy	22	13,5%	163	20	12,7%	158
nauzea	15	5,6%	270	8	4,4%	180
ospalost	50	18,5%	270	21	11,7%	180

Dospělí obvykle užívají 100 - 300 mg/den. [65]

Nežádoucí účinky:

Poměrně časté jsou již zmiňované psychiatrické NÚ jako je agitace, deprese, abnormální myšlení, paranoidní reakce. Jsou obvykle reverzibilní a vymizí při snížení dávky nebo postupném vysazování přípravku. Dalším často se vyskytujícím NÚ je porucha zorného pole (vyskytuje se asi u 1/3 pacientů). Vzniká po měsících až letech terapie. Jelikož většina pacientů s perimetricky potvrzenými defekty nemá žádné subjektivní příznaky, může být tento NÚ spolehlivě odhalen pouze systematickou perimetrií, která je možná pouze u pacientů starších 9 let. Defekty zorného pole jsou ireverzibilní i po vysazení VGB, proto by měl být podáván pouze po pečlivém zhodnocení prospěšnosti a rizika ve srovnání s ostatními alternativami. Často se vyskytujícími NÚ jsou dále ospalost, únava (u dětí excitace nebo agitace), závratě, nervozita, bolest hlavy, nystagmus, třes, parestázie, neschopnost koncentrace včetně poruch paměti. Sedativní účinek VGB se v průběhu léčby snižuje. Vzácně se mohou vyskytnout případy poruch sítnice, zánětu nebo atrofie očního nervu. K dalším NÚ patří váhový přírůstek, otoky a gastrointestinální potíže, rash a případy přecitlivělosti. [1] Vzhledem k vzniku poruch zorného pole se od něj upouští, dominuje především u léčby encefalopatií s epilepsií. [65]

Gabapentin GBP

(Neurontin, Gabalept, Gabator)

Jedná se o dobře tolerovaný lék se strukturou podobnou GABA a s účinností především na parciální záchvaty (včetně komplexních), případně i na záchvaty sekundárně generalizované. Má minimální lékové interakce a užívá se především jako přídatná léčba. Kromě neuroprotektivního efektu má i výhodné antidepresivní účinky. [34]

Protizáchvatový efekt je malý a obvykle se projeví až ve vysokých dávkách.

Na jeho účinnost poukazuje následující studie. V randomizované otevřené studii byl porovnáván účinek GBP a LTG u intelektuálně opožděných pacientů s refrakterními parciálními záchvaty. U 50 % pacientů došlo k redukci záchvatů o 50 %, stejný efekt se ukázal i u LTG. [18]

Morrell a spol. sepsal závěry 16-ti týdenní multicentrické otevřené studie, která proběhla v USA a Kanadě a která byla zhotovena pro srovnání a vyhodnocení bezpečnosti a tolerance GBP v dávkách do 1800 mg/den a nad 1800 mg/den (maximálně však 3600 mg/den). Každý pacient začal na dávce 900 mg/den (titrované během tří dní po 300 mg/den), další úprava dávkování byla provedena podle potřeb pacienta a úsudku lékaře. Do studie bylo zahrnuto 1055 pacientů, z toho 573 pacientů užívalo menší dávky než 1800 mg/den - skupina A a zbylých 482 pacientů užívalo dávky nad 1800 mg/den - skupina B. Pacienti, kterým byla nasazena vyšší dávka GBP měli původně vyšší frekvenci záchvatů a také užívali více základních AEP (CBZ, PHT, VAL). Ve skupině A došlo u 83,2 % pacientů k 50 % snížení frekvence záchvatů, ve skupině B tato redukce byla u 67,6 % pacientů. Při hodnocení se zjistilo, že 61,4 % pacientů ze skupiny A je bez záchvatů, ve skupině B to bylo 28,4 %. Nejčastějším uváděným vedlejším účinkem byla somnolence (14,9 %), únava (10,0 %), astenie (5,8 %), a bolest hlavy (4,5 %). Poté následovala dlouhodobá studie (trvala 1 rok), která potvrdila, že tolerance GBP ve vyšších dávkách (nad 1800 mg/den) je dobrá a výskyt vedlejších účinků je obdobný jako při nižších dávkách (pod 1800 mg/den). [66]

AG. Marson a spol. ve své přehledu uvádějí výsledky 4 studií, ve kterých je srovnáván účinek a tolerance GBP s placebem. Tyto studie zahrnovaly 750 pacientů a GBP jim byl podáván v dávkách 600, 900, 1200 a 1800 mg. Účinek GBP se zvyšoval se zvyšováním jeho dávky. Za vymezené časové období se u přibližně 20 % pacientů snížila frekvence záchvatů o více než 50 % ve srovnání s placebem, kde se toto snížení vyskytlo přibližně u 9 % pacientů. Mezi šest nejčastějších vedlejších účinků patřily ataxie, závratě, únava,

bolest hlavy, nauzea a somnolence. (**Tab. č. 3**) Ze 459 pacientů užívajících GBP muselo pro různé důvody léčbu přerušit 32 pacientů (7,0 %) ve srovnání s placebem, kde z 291 pacientů léčbu přerušilo 16 (5,5 %) pacientů. [61]

Tab. č. 3: Porovnání VÚ GBP/placebo [61]

Vedlejší účinek	Počet pacientů s VÚ (GBP)	Procenta (GBP)	Celkový počet pacientů (GBP)	Počet pacientů s VÚ (placebo)	Procenta (placebo)	Celkový počet pacientů (placebo)
ataxie	55	14,82%	371	14	6,76%	207
závratě	84	18,30%	459	22	7,56%	291
únava	48	11,11%	432	12	4,40%	273
bolest hlavy	36	7,84%	459	28	9,62%	291
nauzea	27	7,28%	371	19	9,18%	207
ospalost	97	21,13%	459	30	10,31%	291

Užívání u dospělých je 900 - 3600 mg/den. [65]

Nežádoucí účinky:

Mezi nejčastější patří únava, bolesti hlavy, dyspepsie, nauzea, ataxie, závratě, nystagmus, ospalost nebo diplopie. [1]

Felbamát FLB

(*Taloxa*)

Tento lék se používá o Lennox-Gastautova syndromu, u farmakorezistentních záchvatů a u myoklonických a tonických záchvatů. [39] Jedná se ovšem o minimálně používaný lék pro riziko těžkých NÚ. Lék je vyhrazen pro indikace určené specialistou - epileptologem.

Dospělí užívají 1200 - 3600 mg/den. [65]

Nežádoucí účinky:

Bolesti hlavy, insomnie, únava, nauzea, vomitus, ztráta chuti k jídlu, anorexie, závratě, potíže při dýchání. [1]

Pro relativně vysoký výskyt aplastické anemie a jaterního selhávání je tento lék jen zřídka předepisován. Výskyt aplastické anemie u lidí užívajících felbamát po několik měsíců je 1 z 3.500 - 5.000. Jaterní selhávání se pak vyskytuje u 1 z 24.000 - 32.000. [25]

Topiramát TOP

(Topamax)

Je účinný především u záchvatů parciálních a sekundárně generalizovaných, někdy i u záchvatů myoklonických. Má neuroprotektivní účinek. [39]

Vhodné je jeho pozvolné nasazování. Ve skupině 64 pacientů starších 16-ti let s kognitivní poruchou a epilepsií došlo po přidání TOP k vymizení záchvatů u 25 %, 14 % muselo zastavit léčbu pro vážné NÚ. [84]

V roce 2003 proběhla mezinárodní srovnávací, dvojitě slepá, randomizovaná studie u nově diagnostikované epilepsie mezi VAL, CBZ a TOP. Pacienti byli rozděleni do tří skupin, první skupina užívala VAL (1250 mg/den) nebo CBZ (600 mg/den), druhá TOP (100 mg/den) a třetí TOP (200 mg/den). Pacientům (621) byla před randomizací přidělena léčba buď VAL nebo CBZ, podle toho jak lékař uznal za vhodné a podle typů záchvatů. Osm pacientů bylo ze studie vyloučeno pro nedostačující data a zbylých 613 lékaři rozdělili na 390 preferujících léčbu s CBZ (měli převážně jednoduché parciální záchvaty) a 223 preferujících léčbu VAL (měli převážně generalizované záchvaty). Studii dokončilo 285 pacientů (46 %). Další 285 pacientů odešlo ze studie pro tyto důvody: výskyt vedlejších účinků (24 %), neúčinná léčba (10 %), pacientova volba (8 %), jiné důvody (5 %). 43 pacientů bylo vyškrtnuto ze studie pro nedodržení předepsaných podmínek v protokolu a hlavně pro noncompliance. Při vyhodnocení se ukázalo, že během 6-ti měsíční léčby nebyl významný rozdíl v účinnosti (poklesu frekvence záchvatů) a toleranci mezi fixními dávkami TOP, VAL nebo CBZ. Bezzáchvatového stavu dosáhlo 49 % pacientů, kteří užívali TOP-100 a 44 % pacientů s ostatní léčbou (TOP-200, CBZ, VAL). Nejčastějším se vyskytujícím vedlejším účinkem byla parestézie (25 % TOP-100 a 33 % TOP-200), neschopnost soustředit se (4 % TOP-100 a 11 % TOP-200), problémy s řečí (3 % TOP-100 a 7 % TOP-200), nauzea (7 % TOP-100 a 14 % TOP-200) a bolesti břicha (3 % TOP-100 a 7 % TOP-200). Souhrnně tedy pacienti užíající TOP v dávce 100 mg/den měli signifikantně méně vedlejších účinků než pacienti s TOP 200 mg/den (28 %), CBZ (25 %) a VAL (23 %). [76]

V přehledu AG Marsona a spol. je uvedeno šest paralelních přídatných studií, ve kterých byl TOP srovnáván s placebem. Z 527 pacientů, kterým byl podáván TOP, byl zaznamenán pokles frekvence záchvatů u 232 (44 %). Ve skupině s placebem (216 pacientů) byl tento pokles zaznamenán u 25 pacientů (11,6 %). Nejčastějšími vedlejšími účinky byly ataxie, závratě, únava, nauzea, somnolence a potíže se soustředěním. (**Tab. č. 4**) Podávání TOP

bylo přerušeno u 109 (20,1 %) pacientů oproti placebo, kde léčbu přerušilo 16 (9,2 %) pacientů. [61]

Tab. č. 4: Porovnání VÚ TOP/placebo [61]

Vedlejší účinek	Počet pacientů s VÚ (TOP)	Procenta (TOP)	Celkový počet pacientů (TOP)	Počet pacientů s VÚ (placebo)	Procenta (placebo)	Celkový počet pacientů (placebo)
ataxie	84	15,9%	527	17	7,9%	216
závratě	165	31,3%	527	33	15,3%	216
únava	135	25,6%	527	29	13,4%	216
nauzea	63	12,0%	527	16	7,4%	216
ospalost	149	28,3%	527	21	9,7%	216
ztráta soustředění	77	27,6%	279	4	4,3%	92

Dospělí užívají 200 - 500 mg/den, v monoterapii obvykle 50 – 200 mg/den. [65]

Nežádoucí účinky:

Mezi nejčastější patří parestézie, bolesti hlavy, závratě, únava, somnolence, nervozita, poruchy řeči, diplopie, nystagmus, snížení schopnosti soustředit se, deprese. Z gastrointestinálních potíží pak nauzea, bolesti břicha, dále anorexie a pokles tělesné hmotnosti. K méně častým avšak klinicky významným NÚ patří leukopenie a nefrolitiáza. [1]

Tiagabin TGB

(Gabitril)

Je užíván u záchvatů parciálních (včetně komplexních) a u záchvatů sekundárně generalizovaných. [39]

Jedná se o částečnou náhradu vigabatrinu. U nás není příliš rozšířen. Výrazně se váže na plazmatické bílkoviny (z 96 %) a je proto třeba dát pozor na některé interakce, jako je například užití s VAL, který se rovněž vysoce váže na tyto bílkoviny a vytěsňuje TGB z vazby. [65]

AG Marson a spol. ve své studii uvádějí 3 paralelní studie, ve kterých jsou účinek a tolerance TGB srovnávány s placebem. Tyto studie dohromady zahrnují 769 pacientů, 493 pacientů užívalo TGB a u 104 (21,1 %) z nich se snížila frekvence záchvatů o více než 50 % ve srovnání s placebem, které užívalo 276 pacientů a frekvence záchvatů se snížila

o více než 50 % jen u 17 pacientů (6,2 %). Nejčastějšími vedlejšími účinky, které se objevily během léčby byly ataxie, únava, nauzea, somnolence a tremor. Srovnání je uvedeno v *tabulce č. 5*. 96 pacientů (19,5 %) z 493 muselo pro různé důvody přerušit užívání TGB, ve skupině užívající placebo (276 pacientů) terapii přerušilo 32 pacientů (11,6 %). [61]

Tab. č. 5: Porovnání VÚ TGB/placebo [61]

Vedlejší účinek	Počet pacientů s VÚ (TGB)	Procenta (TGB)	Celkový počet pacientů (TGB)	Počet pacientů s VÚ (placebo)	Procenta (placebo)	Celkový počet pacientů (placebo)
ataxie	14	6,8%	206	5	5,5%	91
závratě	137	27,8%	493	44	15,9%	276
únava	101	20,5%	493	41	14,9%	276
nauzea	57	11,6%	493	26	9,4%	276
ospalost	93	18,9%	493	43	15,6%	276
tremor	31	15,0%	206	3	3,3%	91

Dávkování pro dospělé je 10 - 30 mg/den. [65]

Nežádoucí účinky:

Patří sem závratě, cefalea, třes, podrážděnost, zmatenost, deprese.

Při užívání léku je možná provokace absence a myoklonické zhoršení nekonvulzivního statu. [65]

Levetiracetam LEV

(*Keppra*)

Jedná se o derivát piracetamu. Užívá se pro léčbu parciálních záchvatů (včetně komplexních). Příznivě ovlivňuje psychický stav. [39]

Jeho mechanismus účinku není zatím zcela znám. Ví se, že nepůsobí na známých tradičních receptorech inhibičních a excitačních neurotransmiterů, ani na iontových kanálech jako ostatní antikonvulziva. Zdá se ale, že účinkuje selektivně proti abnormální neuronální činnosti. Je považován za širokospektrý lék bez negativního vlivu na kognitivní funkce. [99]

Nebyly prokázána žádná interakce s jinými antikonvulzivy ani jinými léky. [22]

V klinických studiích fáze III byly provedeny 4 dvojité slepé, placebem kontrolované studie, do kterých bylo zařazeno 1,023 pacientů s nekompenzovanou farmakorezistentní epilepsií. Používané dávky byly 1000, 2000, 3000 mg/den, podávané rozdělaně ve dvou denních dávkách. Všechny dávky byly účinnější než placebo. Mezi pacienty, kteří dostávali 1000 mg/den bylo 23 - 33 % pacientů, u kterých došlo k redukci záchvatů o více než 50 %. U pacientů, kterým byla podávána dávka 3000 mg/den bylo 32 - 42 % pacientů, u kterých došlo ke stejné redukci a 8 % pacientů bylo po zahájení léčby bez záchvatů. Z vedlejších účinků byly nejčastěji zaznamenány bolesti hlavy (25 %), somnolence (23 %), pocit slabosti (23 %), závrať (19 %). Pro vedlejší účinky 16 % pacientů ukončilo tuto léčbu. [27]

Další publikované klinické zkušenosti ukazují podobné závěry. Např. Cereghino a spol. zahrnuly do své studie 268 pacientů s farmakorezistentní fokální epilepsií. Všichni pacienti byli sledováni 9,5 měsíce a jako přídatnou léčbu dostávali dávky LEV 1000 nebo 3000 mg/den. Ve skupině 1000 mg/den se frekvence záchvatů snížila o více než 50 % u 33 % pacientů a ve skupině 3000 mg/den došlo ke stejné redukci záchvatů u 39,8 % pacientů. Bez záchvatů po nasazení LEV bylo 5,5 % pacientů. [14]

V České republice také proběhlo hodnocení účinnosti a bezpečnosti LEV a to v Centru pro epileptologii a epileptochirurgii FTN v Praze. LEV zde byl podáván jako přídatná léčba 65 pacientům od října 2001. U 11 pacientů se léčba ukončila pro nežádoucí účinky a/nebo pro nedostatečnou účinnost. Zbýlých 54 pacientů užívalo LEV déle než 3 měsíce (min. 3 a max. 15 měsíců). Účinnost se hodnotila podle snížení frekvence záchvatů ve srovnání s frekvencí záchvatů za poslední 3 měsíce před nasazením LEV. Z celého souboru 65 pacientů se u 41 pacientů (63 %) snížila frekvence záchvatů o 50 %. Použitá dávka LEV se pohybovala mezi 500 - 3000 mg/den a byla rozdělena do dvou dávek. Z nežádoucích účinků se nejčastěji vyskytovaly (u 54 pacientů užívající LEV déle než 3 měsíce) ospalost a únava (7,7 %), poruchy chování a depresivní nálada (6,2 %) a přechodné dyspeptické potíže (3 %). Všechny tyto NÚ byly mírné a přechodné. Častěji se NÚ (hlavně z oblasti emocí a chování) objevovaly u pacientů s mentálním handicapem. [99]

Dávkování je 1000 - 3000 mg/den. Narozdíl od jiných AEP nepůsobí tlumivě a nemá žádné farmakokinetické interakce. Hůře bývá tolerován v kombinaci s 3 a více AEP. [65]

Nežádoucí účinky:

Nejčastěji uváděnými jsou astenie, ospalost a závratě. Dále se může vyskytovat ataxie, bolest hlavy, křeč, amnézie, deprese, insomnie, nervozita, nauzea, průjem, dyspepsie, anorexie, vertigo, diplopie a kožní exantém. I když je užíván jako přídatná léčba pro parciální epilepsii, je zde stále více důkazů, že by mohl být užíván jako širokospektré AEP (např. u různých typů generalizovaných záchvatů a možná i u Lennox-Gastautova syndromu). [31, 9]

Pregabalin PGB

(Lyrica)

Jedná se o syntetický derivát GABA. Doposud nejsou známy lékové interakce PGB s jinými AEP. [86]

Nežádoucí účinky:

K častým NÚ patří zvýšená chuť k jídlu, euforie, zmatenost, podrážděnost, ataxie, zhoršení paměti a koncentrace, parestézie, dvojité a rozmazané vidění, vertigo, sucho v ústech, zácpa, zvracení a flatulence, erektilní dysfunkce, zvýšení hmotnosti, pocit opilosti.. K méně častým pak například deprese, neklid, agitovanost, kolísání nálady, nespavost, halucinace, třes, nystagmus, tachykardie, zčervenání a návaly, dušnost, pálení žáhy, pocení, otoky kloubů, svalové křeče, bolesti končetin, inkontinence moči, sexuální dysfunkce, pokles trombocytů. [1]

Clobazam

(Frisium)

Jedná se o derivát benzodiazepinů. Používá se jako přídatná léčba u parciálních i generalizovaných epilepsií, Lennox-Gastautova syndromu a reflexní epilepsie (zejména akustické). [65]

3.6.6 Léky u nás výhledově dostupné

Remacemid

Spektrům jeho účinku jsou záchvaty komplexní a sekundárně generalizované. Má rovněž neuroprotektivní účinek. [39]

Zonisamid ZNS

(Zonegran)

Je to širokospektrý lék s dobrou tolerancí. [39]

Používá se jako přídatná léčba u parciálních epilepsií, má i částečný efekt u myoklonických epilepsií. K ZNS byly AG. Marsonem a spol. nalezeny 2 paralelní přídatné studie, ve kterých byl tento lék srovnáván s placebem. Ve skupině užívající ZNS bylo 149 pacientů, u 37 pacientů (24,8 %) došlo k 50 % redukci frekvence záchvatů, ve skupině užívající placebo bylo 142 pacientů a k této redukci záchvatů došlo u 16 pacientů (11,3 %). K nejčastějším vedlejším účinkům podle těchto studií patří anorexie, ataxie, závratě, únava, a nauzea/vomitus. (**Tab. č. 6**) Ze skupiny užívající ZNS muselo 17 (11,4 %) pacientů pro různé důvody přerušit terapii, ze skupiny užívající placebo to byli jen 3 pacienti (2,1 %). [61]

Tab. č. 6: Porovnání VÚ ZNS/placebo [61]

Vedlejší účinek	Počet pacientů s VÚ (ZNS)	Procenta (ZNS)	Celkový počet pacientů (ZNS)	Počet pacientů s VÚ (placebo)	Procenta (placebo)	Celkový počet pacientů (placebo)
anorexie	29	19,5%	149	6	4,2%	142
ataxie	31	20,8%	149	2	1,4%	142
závratě	32	21,5%	149	13	9,2%	142
únava	31	20,8%	149	12	8,5%	142
nauzea/vomitus	19	12,8%	149	10	7,0%	142

Nežádoucí účinky:

Somnolence, parestézie, ataxie, cefalea, nauzea, nefrolitiáza.

U nás zatím není používán pro nedostatek vlastních zkušeností. [65]

V Japonsku je na trhu už přes 10 let. [28]

Stal se oblíbený při léčbě mentálně opožděných pacientů. U 27 dětských pacientů z 66 (41 %) byla pozorována redukce záchvatů o 50 %. [41]

Stiripentol

Je účinný u záchvatů parciálních a sekundárně generalizovaných, dále pak u atypických dětských absencí. [39]

3.6.7 Léky užívané méně často - speciální indikace

Acetazolamid

Je užíván jako přídatná intermitentní léčba u katameniální epilepsie. [39]

Steroidy, ACTH

Jejich užití je vyhrazeno k léčbě Westova syndromu a to na specializovaných pracovištích. Nemají klasický antikonvulzivní účinek, ale v některých případech ovlivňují vlastní příčinu onemocnění. [39]

Jsou obvykle podávány i.v nebo i.m. dvakrát až třikrát týdně. Pokud děti trpí záchvaty z horečky, mohou steroidy přispět k lepší kontrole těchto záchvatů. Délka užívání ACTH jen vzácně překračuje 2 měsíce. [25]

Steroidy a ACTH mohou mít velmi vážné nežádoucí účinky jako je náchylnost k infekcím, hypertenze, hyperglykémie s glykosurií a městnavou chorobou srdeční. Tyto NÚ jsou slabší u prednisolonu, který nevyžaduje hospitalizaci při zahájení terapie. [10]

Sulthiam

(Ospolot)

Je užíván u parciálních záchvatů se sekundární generalizací, zejména u benigních dětských epilepsií jako alternativa CBZ. Denní dávka pro dospělé je 600 - 1200 mg/den. [21] Nejčastějšími NÚ jsou zažívací obtíže a parestázie v končetinách a v obličeji. Ojedinele se může vyskytnout tachykardie, tachypnoe, hyperpnoe. [1]

Pyridoxin

Je indikován u pyridixinové deficience, u novorozeneckých pyridoxin-dependentních záchvatů, Westova syndromu a u pyridoxin-senzitivních záchvatů dětského věku (např. myoklonických). [39]

Diagnóza se potvrzuje i.v. podáním pyridoxinu za současného monitorování EEG. Má podstatně méně NÚ než steroidy a ACTH a NÚ jsou také méně závažné. Během užívání tohoto léku se mohou vyskytnout gastrointestinální potíže. Nízké dávky pyridoxinu v kombinaci s ACTH potencují jeho účinek, a zároveň snižují výskyt NÚ spojených s užíváním samotného ACTH. [10]

Flunarizin

Jedná se o kalciový blokátor, který tímto mechanismem ovlivňuje tonicitu záchvatů. Užívá se jako přídatná léčba u sekundárně generalizovaných záchvatů, u oběhové provokace záchvatů u cévních lézí (např. u migrén). K nežádoucím účinkům patří možný rozvoj extrapyramidového syndromu. [39]

Ketogenní dieta

Využívá se především u dětí v léčbě Lennox-Gastautova syndromu a příbuzných refrakterních epilepsií. [10]

3.6.8 Další léčiva užívaná při léčbě epileptického statu

Lorazepam

Jedná se o AEP strukturou i účinky podobné DZP. Podaná dávka je 0,07 mg/kg i.v.. Další dávku lze opakovat za 20 minut. Rychlost aplikace je 1 mg/min. Nežádoucí účinky má podobné DZP, avšak s významně menší pravděpodobností hypotenze a útlumu dechu. Má i delší dobu působení. Pro rychlý vývoj tolerance není doporučován k vícenásobné aplikaci. V ČR zatím není registrován. [21]

Klometiazol

Jedná se o hypnotikum, strukturou podobné thiaminu. Dominantně by měl být podáván u ethylismu (u abstinčního statu nebo statu alkoholiků). Pro jeho krátkodobý efekt je nutná kontinuální infúze. Po přerušení léčby může status recidivovat a je proto nutné zvážit přechod na jeho perorální formu. Mezi NÚ patří hypersekrece, hepatomegalie, pyretická reakce, sedace, arytmie, hypotenze a dechové či oběhové selhání. [21]

Thiopental

Je to barbiturát, který se z části odbourává na pentobarbital. Platí pro něj tedy stejná opatření (kontrola sérových hladin, postupné vysazování atd.). [21]

Propofol

Propofolová narkóza se zajišťuje kontinuální infúzí, při níž je nutná intubace a monitorování vitálních funkcí a EEG. Opět se dbá na pozvolné vysazování. K NÚ patří dechová deprese a mimovolní kinézy. [21]

3.6.9 Vagový stimulátor

Dlouhodobá stimulace nervus vagus je metodou chirurgické léčby u pacientů s refrakterní (farmakorezistentní) epilepsií nejčastěji typu komplexních parciálních záchvatů, u nichž z nějakých důvodů nelze provést resekční operační zákrok. Principem této metody je přímá elektrická stimulace levostranného bloudivého nervu prostřednictvím bipolární elektrody, která je napojena na implantabilní pulzní generátor. Dochází tedy k nízkofrekvenční nebo vysokofrekvenční stimulaci nervu vagu. Implantace stimulátoru vyžaduje celkovou anestézii. [43]

Zmínila bych dvě pilotní studie (E01, E02), které prokázaly redukci záchvatů v rozsahu 46 % předoperační četnosti, doba sledování u těchto studií byla 14 a 35 měsíců. [36, 7]

Dále byla roku 1992 provedena randomizovaná studie (E03), která zahrnovala 114 nemocných randomizovaných do dvou skupin - vysoké stimulační úrovně (N = 54) a nízké stimulační úrovně (N = 60). Ve skupině vysoké stimulační úrovně došlo k poklesu frekvence záchvatů o 24 %. Ve skupině s nízkou stimulační úrovní (aktivní kontrolní skupina) došlo k poklesu frekvence záchvatů o 6,1 %. [36]

Další studie (E05) vyhodnotila 254 pacientů ve věku od 13 do 60 let s farmakorezistentními parciálními záchvaty. Pacienti byli obdobně randomizováni jako u předcházející studie. U 94 pacientů s vysokou úrovní stimulace byla prokázána redukce záchvatů o 28 % ve srovnání se skupinou s nízkou úrovní stimulace, kde byla redukce záchvatů o 15 %. Pacienty byly rovněž vyplněny dotazníky, týkající se kvality života. K výraznějšímu zlepšení kvality života došlo u skupiny s vysokou úrovní stimulace. [7]

Výsledky z obou studií prokazují, že vagová stimulace je z pohledu redukce záchvatů bezpečnou a efektivní metodou a rovněž významně zlepšuje kvalitu života nemocných.

3.6.10 Epileptochirurgická léčba

Resekční výkon spočívající v přímé excizi epileptogenní arey, je možný jen u přibližně 30 % pacientů s farmakorezistentní epilepsií. [72]

Epileptochirurgické výkony dělíme na kurativní (jejich cílem je odstranění epileptických záchvatů) a paliativní (snižují počet záchvatů či odstraňují záchvaty, které pacienta nejvíce ohrožují). Pro plánování rozsahu resekce je nejdůležitější co nejpřesněji určit epileptogenní zónu (EZ) a vztah této zóny k jiným oblastem. [68]

EZ se označuje prostorově ohraničená oblast mozku, ve které začínají záchvaty u ložiskových epilepsií. Je tedy vzdálenou analogií epileptického ložiska (oblasti epileptogenicity, která je odpovědná za genezi parciálních záchvatů). Oproti okolí není tak dobře ohraničena. Relativní jistotu o její lokalizaci je v současnosti možné získat jen podle toho, že po jejím odstranění záchvaty vymizí. [63, 24]

Jedna z randomizovaných kontrolovaných studií prokázala, že epiletochirurgie je spojena se sedmkrát větší pravděpodobností dosažení bezzáchvatového stavu než při pokračování medikamentózní léčby. [95]

Ke zlepšení kvality života dochází až s odstupem po operaci. [44] Srovnání kvality života pacientů po epiletochirurgickém zákroku s kvalitou života jiných chronicky nemocných pacientů ukazuje, že pacienti zbaveni všech záchvatů měli kvalitu života nejlepší ze všech chronicky nemocných. [92]

4 PRAKTICKÁ ČÁST

4.1 Definice základního souboru

Do naší studie byli zahrnuti dospělí pacienti docházející do Centra pro epileptologii a epileptochirurgii Fakultní Thomayerovy nemocnice v Praze. Data byla sbírána v období 2005 – 2006. Potřebné informace byly získány z karet pacientů, které byly k dispozici buď v elektronické podobě, nebo klasicky ve formě papírových složek. Celkem jsem zpracovala 102 záznamů pacientů. U pěti pacientů byla vysazena AEP terapie, zbylých 97 pravidelně užívalo AEP.

Naše studie byla zaměřena na monitorování farmakoterapie při daném typu záchvatu a na mapování vedlejších účinků. Kromě demografických údajů (věk, zaměstnanost, pohlaví) nás také zajímala délka onemocnění a případný výskyt komorbidit.

4.2 Charakteristika základního souboru

4.2.1 Věk a pohlaví

Věkové rozmezí našeho souboru bylo 17 - 72 let, průměrný věk činil 55 let. Ženy převažovaly nad muži. Více v *tabulkách č. 7a a 7b*.

Tab. č. 7a: Charakteristika souboru dle pohlaví

	Cetnost	Procenta
muž	37	38,1%
žena	60	61,9%
celkem	97	100,0%

Tab. č. 7b: Charakteristika souboru dle věku

	N	Minimum	Maximum	Průměr
věk	97	17	72	34,95

Trvání epilepsie bylo průměrně 17,3 let, nejvíce trvala 57 let a nejméně 1 rok.

4.2.2 Práceschopnost

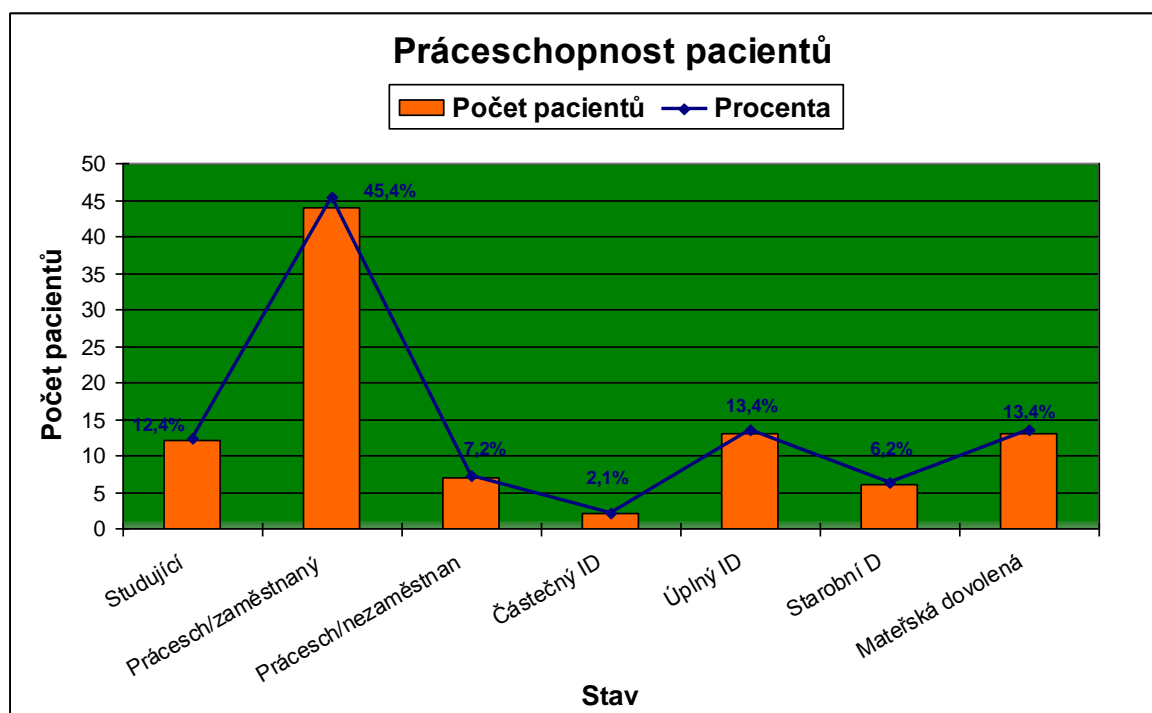
Při sledování daného vzorku z pohledu práceschopnosti bylo 44 pacientů (45,4 %) práceschopných a zaměstnaných, 13 pacientů (13,4 %) v plném invalidním důchodu a 12 pacientů (12,4 %) bylo studujících.

Podrobnější statistika je uvedena v *tabulce č. 8*.

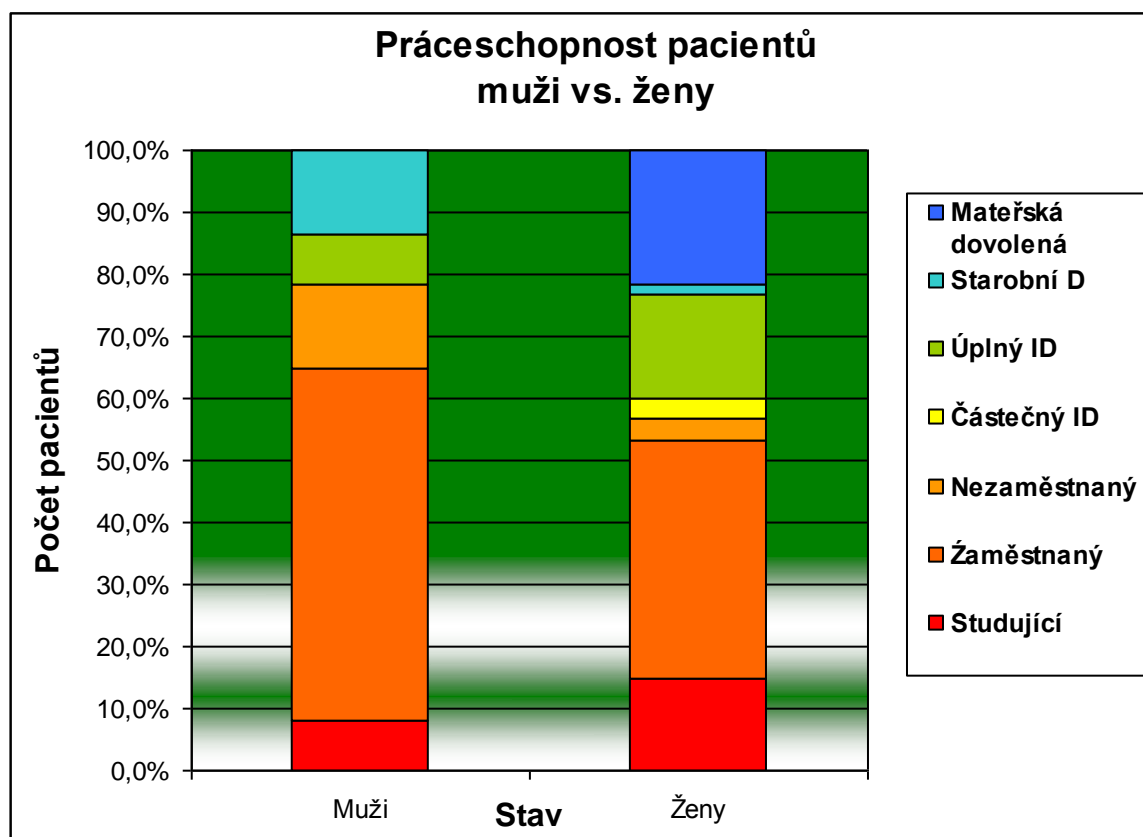
Tab. 8: Rozdělení pacientů podle práceschopnosti/studia/ID

Stav	Počet pacientů	Procenta	Muži	Ženy	Muži	Ženy
Studující	12	12,4%	3	9	8,1%	15,0%
Práceschopný/zaměstnaný	44	45,4%	21	23	56,8%	38,3%
Práceschopný/nezaměstnaný	7	7,2%	5	2	13,5%	3,3%
Částečný ID	2	2,1%	0	2	0,0%	3,3%
Úplný ID	13	13,4%	3	10	8,1%	16,7%
Starobní D	6	6,2%	5	1	13,5%	1,7%
Mateřská dovolená	13	13,4%	0	13	0,0%	21,7%
Celkem	97	100,0%	37	60	100,0%	100,0%

Graf I. k tabulce č. 8: znázorňující poměr pracujících/nezaměstnaných/studujících/ID.



Graf II. k tabulce č. 8 znázorňující práceschopnost pacientů v poměru muži vs. ženy.



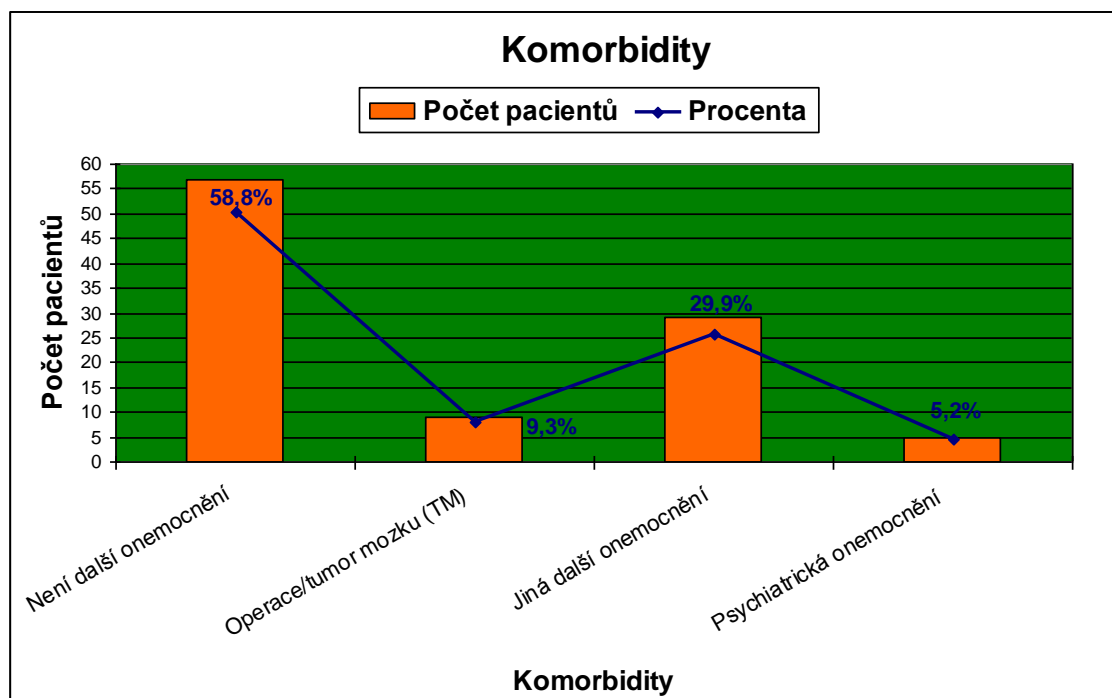
4.2.3 Komorbidita

Při zjišťování, zda pacienti netrpí i jiným onemocněním bylo zjištěno, že 57 pacientů (58,8 %) je bez další komorbidity. Zvláště se hodnotily operace a tumory mozku, které prodělalo 9 pacientů. Psychiatrická onemocnění se vyskytla u 5 pacientů. Jinými dalšími nemocemi trpělo 29 pacientů. (Tab. 9)

Tab.č. 9: Vyskytující se komorbidity u pacientů

	Počet pacientů	Procenta
Není další onemocnění	57	58,8%
Operace/tumor mozku (TM)	9	9,3%
Jiná další onemocnění	29	29,9%
Psychiatrická onemocnění	5	5,2%
Celkem	97	100,0%

Graf III. k tabulce č. 9 znázorňující vyskytující se komorbidity.



4.2.4 Utrřidění pacientů dle ILAE

Pacientů s parciálními záchvaty bylo 60 (61,9 %), generalizované záchvaty pak mělo 34 pacientů (35,1 %) a do skupiny neklasifikovatelných záchvatů spadali 3 pacienti (3,1 %). Nejčastěji se vyskytujícími záchvaty podle ILAE byly generalizované myoklonické záchvaty, diagnostikované byli u 14 pacientů (14,4 %), komplexní parciální záchvaty se sekundární generalizací mělo 12 pacientů (12,4 %) a jednoduché parciální záchvaty se sekundární generalizací 11 pacientů (11,3 %). V našem vzorku nebyl nalezen žádný pacient s atypickými absencemi. Nejméně frekventované byly jednoduché parciální záchvaty s psychickými příznaky - 1 pacient, jednoduché parciální záchvaty s následnou poruchou vědomí a s příznaky psychickými - 1 pacient, komplexní parciální záchvaty s iniciální poruchou vědomí a s automatismy - 1 pacient, jednoduché parciální záchvaty s přechodem do komplexních se sekundární generalizací - 1 pacient.

Informace o zastoupení jednotlivých typů záchvatů jsou v **tabulce č. 10**.

Tab. č. 10: Utřídění pacientů podle ILAE

ILAE	Počet pacientů	Procenta
1	5	5,2%
2	5	5,2%
3	5	5,2%
4	1	1,0%
5	3	3,1%
6	3	3,1%
7	3	3,1%
8	1	1,0%
9	7	7,2%
10	2	2,1%
11	1	1,0%
12	11	11,3%
13	12	12,4%
14	1	1,0%
15	4	4,1%
17	14	14,4%
18	2	2,1%
19	4	4,1%
20	8	8,2%
21	2	2,1%
22	3	3,1%
Celkem	97	100,0%

Vysvětlivky k Tabulce č. 10

Ložiskové záchvaty

Jednoduché parciální záchvaty s příznaky:

- 1 - motorickými
- 2 - senzoricými nebo somatosenzoricými
- 3 - autonomními
- 4 - psychickými

Komplexní parciální záchvaty:

jednoduché parciální záchvaty s následnou poruchou vědomí s příznaky:

- 5 - motorickými
- 6 - senzoricými nebo somatosenzoricými
- 7 - autonomními
- 8 - psychickými
- 9 - s automatismy

s iničiální poruchou vědomí

- 10 - pouze porucha vědomí
- 11 - s automatismy

Parciální sekundárně generalizované záchvaty:

- 12 - jednoduché parciální záchvaty se sekundární generalizací
- 13 - komplexní parciální záchvaty se sekundární generalizací
- 14 - jednoduché parciální záchvaty s přechodem do komplexních se sekundární generalizací

Generalizované záchvaty

- 15 - Absence typické
- 16 - Absence atypické
- 17 - Myoklonické
- 18 - Klonické
- 19 - Tonické
- 20 - Tonicko-klonické
- 21 - Atonické

- 22 - Neklasifikovatelné záchvaty

4.2.5 Mezinárodní klasifikace MKN

Podle Mezinárodní klasifikace nemocí MKN-10 byla nejčastější diagnóza G408- charakterizováno jako jiná epilepsie a to u 20 pacientů (20,6 %) a dále G402 symptomatická epilepsie a epileptické syndromy (fokální, parciální) příbuzné lokalizace s komplexními parciálními záchvaty u 17 pacientů (17,5 %), G409 epilepsie také u 17 pacientů. Diagnóza G405 - zvláštní epileptické syndromy se v našem souboru nevyskytla. Pouze 1 pacientovi byla přidělena diagnóza G406 tzv. záchvaty grand-mal. Výsledky jsou uvedeny v *tabulce č. 11*.

Tab. č. 11: Dělení pacientů podle Mezinárodní klasifikace MKN

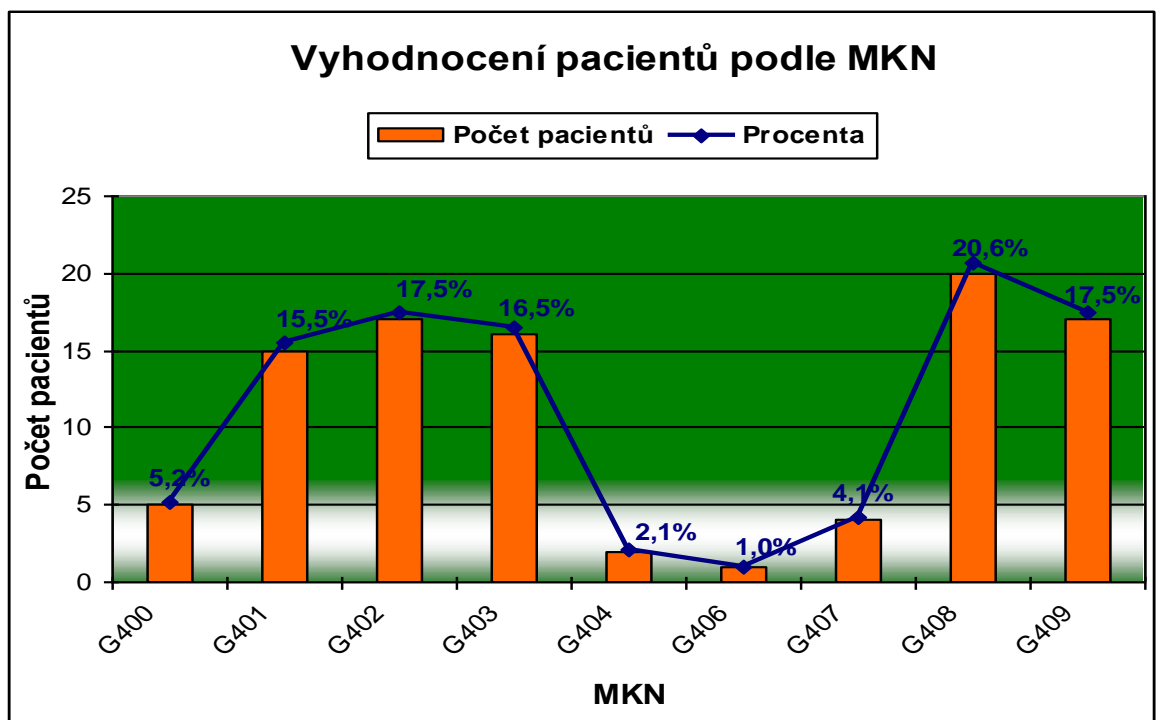
MKN	Počet pacientů	Procenta
G400	5	5,2%
G401	15	15,5%
G402	17	17,5%
G403	16	16,5%
G404	2	2,1%
G406	1	1,0%
G407	4	4,1%
G408	20	20,6%
G409	17	17,5%
Celkem	97	100,0%

Vysvětlivky k tabulce č. 11

- G400 - Idiopatická epilepsie a epileptické syndromy (fokální, parciální) příbuzné lokalizace se záchvaty lokaliz. začátku
- G401 - Symptomatická epilepsie a epileptické syndromy (fokální, parciální) příbuzné lokalizace s jednotlivými parciálními záchvaty
- G402 - Symptomatická epilepsie a epileptické syndromy (fokální, parciální) příbuzné lokalizace s komplexními parciálními záchvaty

- G403 - Generalizovaná idiopatická epilepsie a syndromy
- G404 - Jiná generalizovaná epilepsie a epileptické syndromy
- G405 - Zvláštní epileptické syndromy
- G406 - Záchvaty grand mal (s nebo bez petit mal), NS
- G407 - Petit mal bez záchvatů grand mal, NS
- G408 - Jiná epilepsie
- G409 - Epilepsie, NS

Graf IV. k tabulce č. 11 znázorňující rozdělení pacientů podle MKN.



4.2.6 Kompenzovanost

Podle frekvence záchvatů byli pacienti rozděleni do 4 skupin:

1. plně kompenzovaní pacienti - dva a více let bez záchvatů
2. kompenzovaní pacienti - rok bez záchvatů
3. částečně kompenzovaní pacienti - obvykle méně než 12 záchvatů do roka
4. nekompenzovaní pacienti - obvykle více než 12 záchvatů do roka

30 pacientů (30,9 %) na dané léčbě bylo plně kompenzovaných oproti 38 pacientům (39,2 %), kteří se řadili mezi nekompenzované.

Více je uvedeno v *tabulce č. 12*.

Tab. č. 12: Vyhodnocení kompenzovanosti pacientů

	Počet	Procenta
Plně kompenzovaný	30	30,9%
Kompenzovaný	12	12,4%
Částečně kompenzovaný	17	17,5%
Nekompenzovaný	38	39,2%
Celkem	97	100,0%

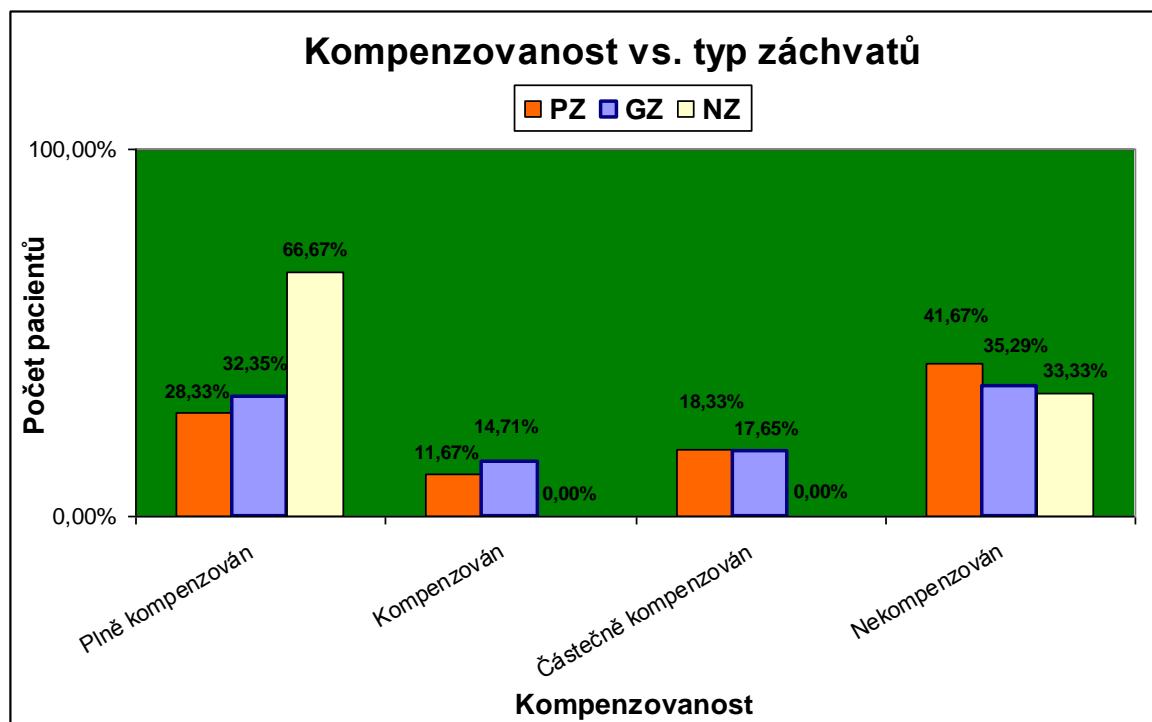
Pro srovnání uvádím studii z roku 2002, kde autoři porovnávali účinnost a toleranci monoterapie a polyterapie. Do studie bylo zahrnuto 2881 pacientů. Kompenzovanosti (to znamená jeden rok bez záchvatu) dosáhlo po zahájení medikace 1617 pacientů (56 %). [57]

Při hodnocení našeho souboru byl ve skupině pacientů s parciálními záchvaty o něco nižší podíl kompenzovaných pacientů a vyšší podíl nekompenzovaných, než u pacientů s generalizovanými záchvaty. Rozdíly ale nebyly signifikantní. (**Tab. č. 13**)

Tab. č. 13: Stupeň kompenzace ve vztahu k jednotlivým typům záchvatů

	PZ	PZ	GZ	GZ	NZ	NZ	Celkem
Plně kompenzován	17	28,3%	11	32,4%	2	66,7%	30
Kompenzován	7	11,7%	5	14,7%	0	0,0%	12
Částečně kompenzován	11	18,3%	6	17,7%	0	0,0%	17
Nekompenzován	25	41,7%	12	35,3%	1	33,3%	38
Celkem	60	100,0%	34	100,0%	3	100,0%	97

Graf V. k tabulce č. 13 znázorňující stupeň kompenzace ve vztahu k jednotlivým typům záchvatů.



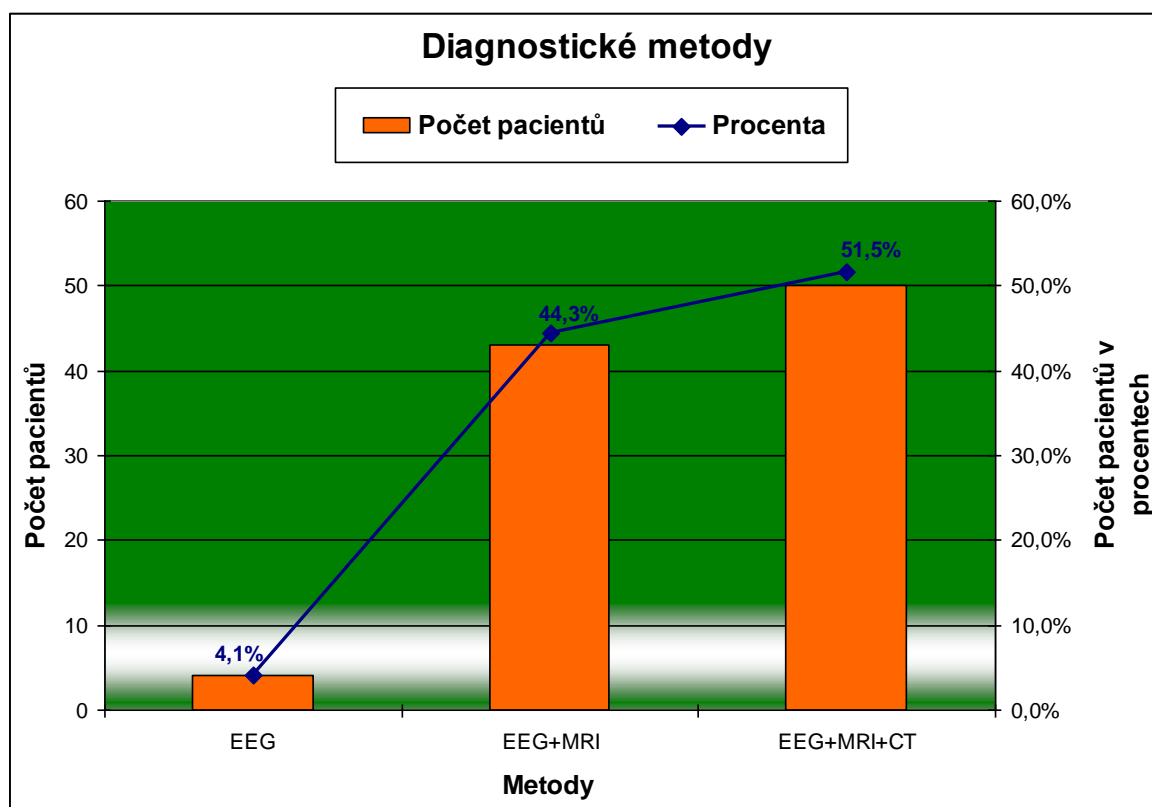
4.2.7 Diagnostické metody

Nejčastěji používanou diagnostickou metodou bylo EEG vyšetření (97 pacientů). Metodou na druhém místě byla MRI (93 pacientů). CT se provedla u 54 pacientů. Počet použitých metod v zájmných kombinacích je uveden v *tabulce č. 14*.

Tab. č. 14: Použité diagnostické metody

Metoda	Počet pacientů	Procenta
EEG	4	4,1%
EEG+MRI	43	44,3%
EEG+MRI+CT	50	51,5%
Celkem	97	100,0%

Graf VI. k tabulce č. 14 znázorňující použité diagnostické metody.



4.2.8 Předchozí léčba

59 pacientů se před přestupem na neurologickou kliniku FTN v Praze léčilo v jiné neurologické ambulanci, zbylých 38 pacientů bylo bez předchozí léčby. (Tab. č. 15)

Tab. č. 15: Předchozí léčba

	Počet pacientů	Procenta
neurologická ambulance	59	60,8%
nikde	38	39,2%
celkem	97	100,0%

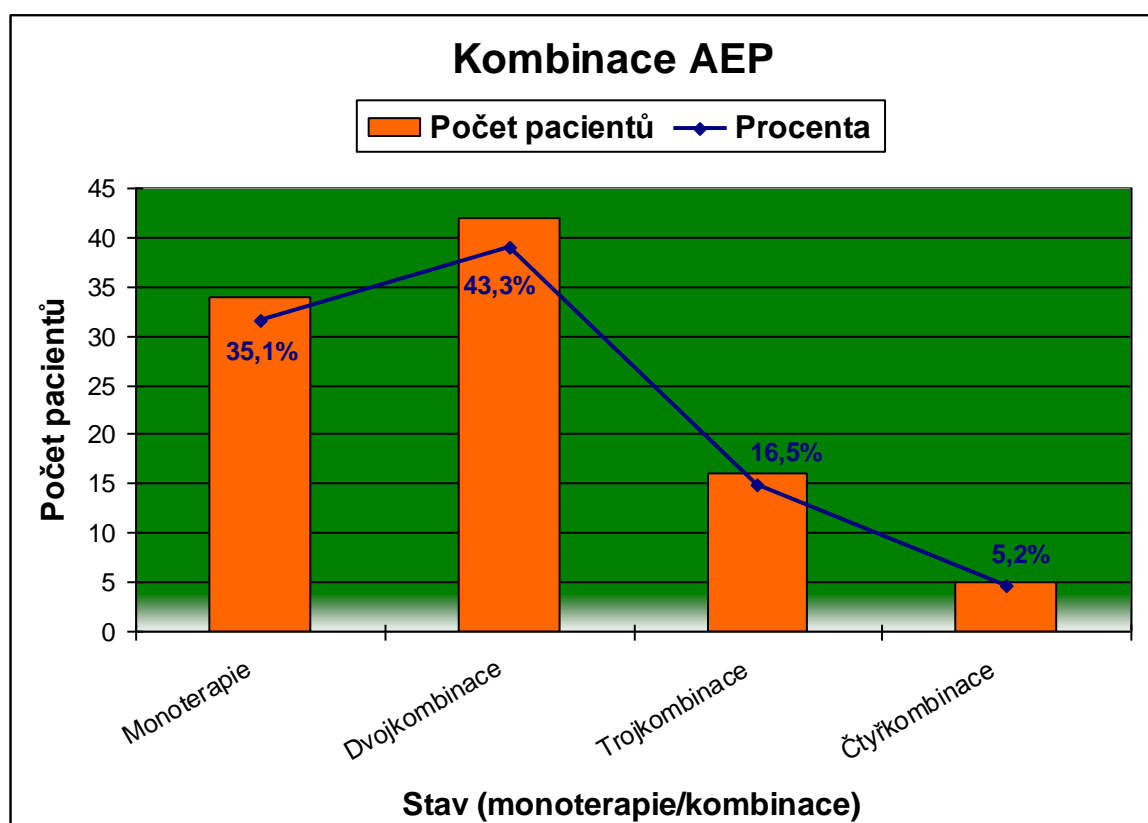
4.3 Farmakoterapie

V našem souboru bylo hodnoceno 16 antiepilepticky účinných látek. Nejvíce je pacienti užívali v dvojkombinaci - 42 pacientů (43,3 %), v monoterapii byly užívány u 34 pacientů (35,1 %). (Tab. č. 16)

Tab. č. 16: Zastoupení monoterapie vs. polyterapie AEP

Monoterapie/kombinace	Počet pacientů	Procenta
Monoterapie	34	35,1%
Dvojkombinace	42	43,3%
Trojkombinace	16	16,5%
Čtyřkombinace	5	5,2%
Celkem	97	100,0%

Graf VII. k tabulce č. 16 znázorňující monoterapie/kombinace (n = 97)



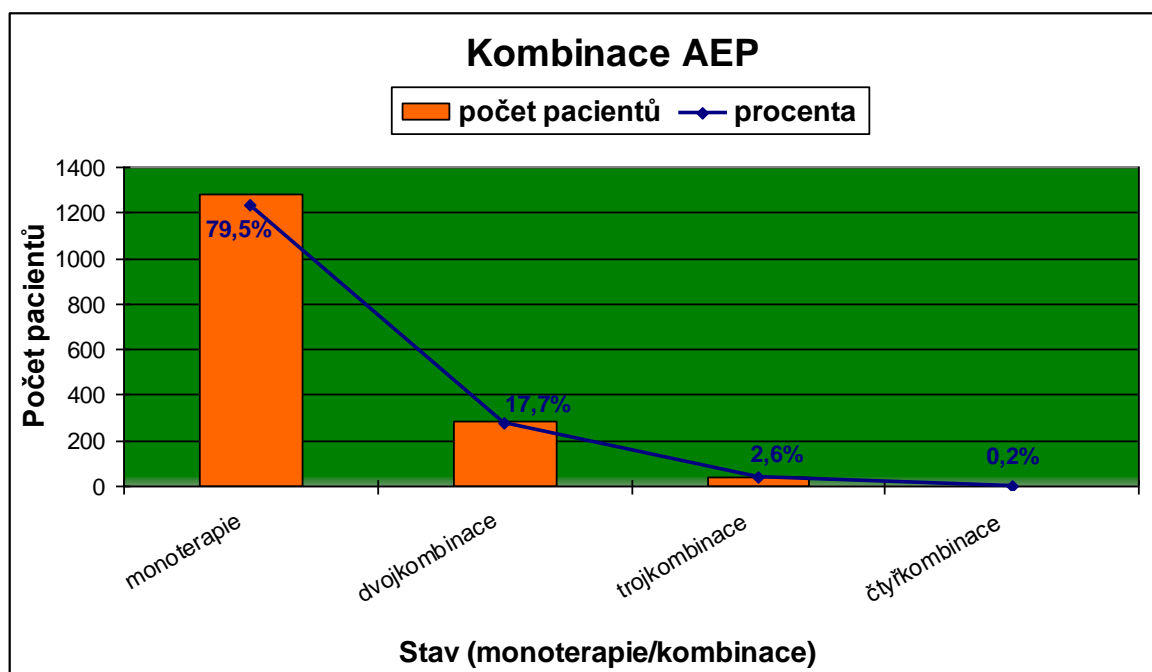
Ve studii Linda J. a spol. užívalo 1285 (79 %) kompenzovaných pacientů monoterapii a zbylých 332 pacientů (21 %) užívalo více než jedno AEP. (**Tab. č. 17**)

Z těchto 332 pacientů 86 % užívalo dvojkombinaci, 13 % trojkombinaci a pouze 1 % čtyřkombinaci. (**Tab. č. 18**) [57]

Tab. č. 17: Kompenzace v závislosti na monoterapii a polyterapii - studie Linda J. a spol. 2002 [57]

	Počet kompenzovaných pacientů	Procenta
Monoterapie	1285	79,5%
Polyterapie	332	20,5%
Celkem	1617	100,0%

Graf VIII. k tabulce č. 17 znázorňující monoterapie vs. kombinace u kompenzovaných pacientů - studie Linda J. a spol. 2002. [57]



Tab. 18: Kompenzace v závislosti na počtu užívaných AEP - studie Linda J. a spol. 2002 [57]

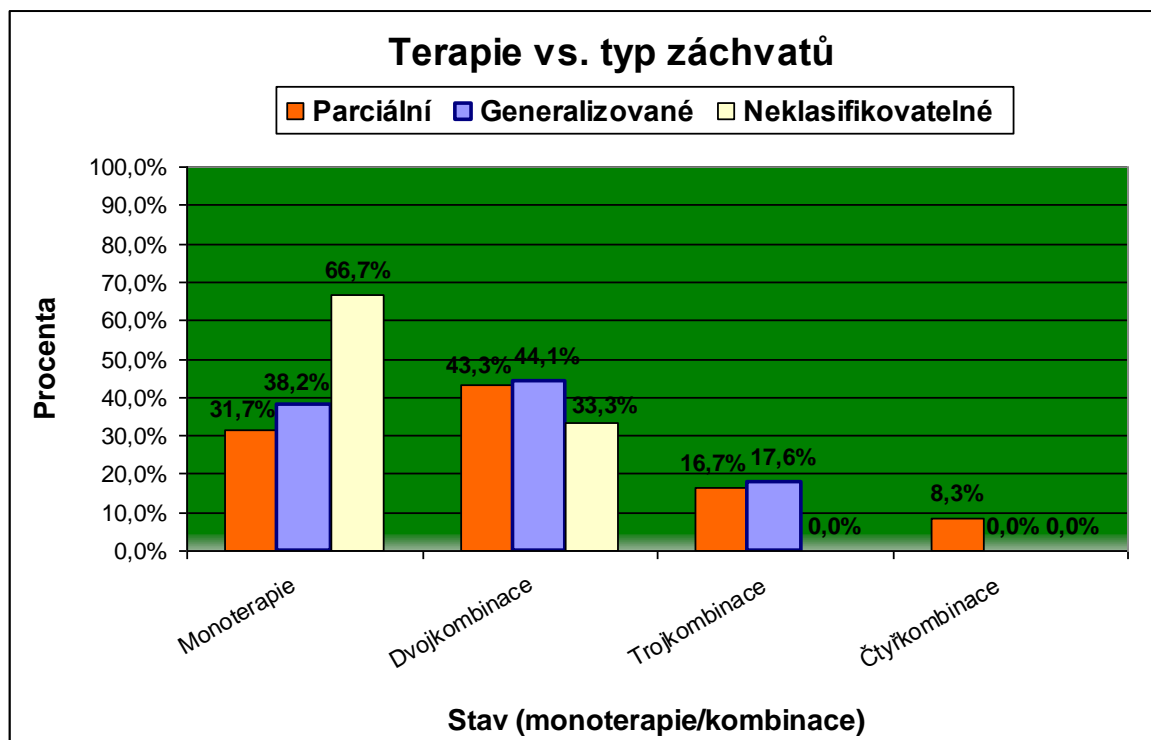
	Počet kompenzovaných pacientů	Procenta
Dvojkombinace	287	86,4%
Trojkombinace	42	12,7%
Čtyřkombinace	3	0,9%
Celkem	332	100,0%

V našem souboru není signifikantní rozdíl v užívání monoterapií a polyterapií u PZ a GZ. Přesto je vzhledem k vyskytnutým čtyřkombinacím vyšší podíl polyterapie u parciálních záchvatů.

Tab. č. 19: Monoterapie/kombinace vs. typ záchvatů

Typ záchvatů	Monoterapie		Dvojkombinace		Trojkombinace		Čtyřkombinace		Celkový součet
Parciální	19	31,7%	26	43,3%	10	16,7%	5	8,3%	60
Generalizované	13	38,2%	15	44,1%	6	17,6%	0	0,0%	34
Neklasifikovatelné	2	66,7%	1	33,3%	0	0,0%	0	0,0%	3
Celkový součet	34	35,1%	42	43,3%	16	16,5%	5	5,2%	97

Graf IX. k tabulce č. 19 znázorňující terapie vs. typ záchvatů.



Ve zmiňované studii z roku 2002 58 % pacientů na polyterapii trpělo parciálními a/nebo sekundárně generalizovanými záchvaty, zbylých 42 % trpělo generalizovanými záchvaty. (Tab. č. 20) [57]

Tab. č. 20: Závislost polyterapie na jednotlivých typech záchvatů - studie Linda J. a spol. 2002 [57]

	Počet pacientů	Procenta
PZ	192	57,8%
GZ	140	42,2%
Celkem	332	100,0%

V našem souboru bylo celkem užíváno 186 AEP, což znamená 1,92 AEP na jednoho pacienta. Více informací viz. *tabulka č. 21*.

Tab. č. 21: Distribuce předepsaných AEP (186 AEP pro 97 pacientů)

AED	Počet	Procenta
PHB	0	0,0%
PHT	5	2,7%
PRM	4	2,2%
SNP	0	0,0%
ETS	2	1,1%
CLZ	8	4,3%
CBZ	31	16,7%
VAL	34	18,3%
VGB	2	1,1%
TGB	1	0,5%
SLT	0	0,0%
LTG	38	20,4%
TOP	19	10,2%
GBP	4	2,2%
LEV	27	14,5%
PGB	11	5,9%
Celkem	186	100,0%

V naší studii jsme dále hodnotili kolik AEP vyzkoušel každý pacient za život (počítáno od zahájení farmakoterapie do přelomu roku 2005/2006 - začátek průzkumu) bylo možno vyhodnotit jen 82 pacientů. U zbylých 15 nebylo uvedeno, jaká AEP dříve užívali, nebo bylo jen shrnuto, že užívali všechna dostupná AEP na trhu v daném roce. Tři AEP za toto období vyzkoušelo 15 pacientů (15,5 %), 1 AEP mělo 13 pacientů (13,4 %) a 2 AEP byla zjištěna u 10 pacientů (10,3 %). Nejvíce AEP (11) vyzkoušeli 2 pacienti (2,1 %). Více je uvedeno v *tabulce č. 22*.

Tab. č. 22: Počet AEP, která pacienti užívali za celou dobu dosavadní terapie. (n = 82)

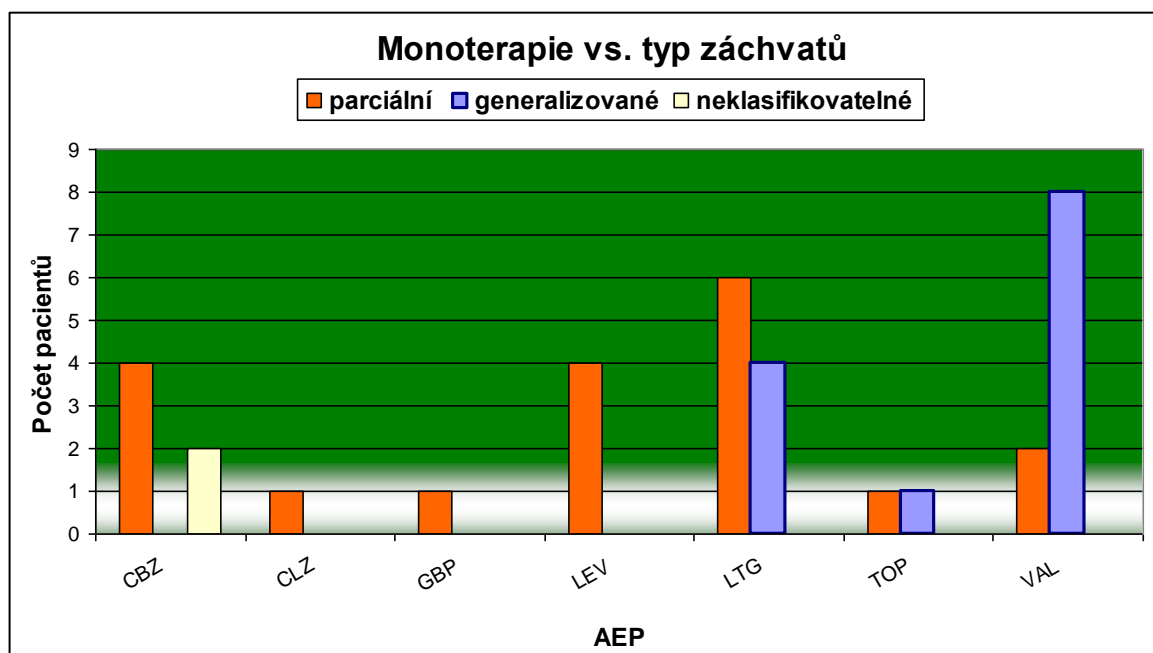
Počet AEP	Počet pacientů	Procenta
1	13	13,4%
2	10	10,3%
3	15	15,5%
4	8	8,2%
5	6	6,2%
6	8	8,2%
7	9	9,3%
8	9	9,3%
9	2	2,1%
11	2	2,1%
Celkem	82	84,5%
Chybějící	15	15,5%
Celkový počet	97	100,0%

Dále jsme se zaměřili na výběr AEP vzhledem k typu záchvatů (AEP, která pacienti užívali k datu průzkumu). Vybrali jsme jen pacienty s monoterapií (34 pacientů) a rozdělili je do skupin podle typu záchvatu. Ve skupině s PZ bylo 19 (55,9 %) pacientů, ve skupině s GZ bylo 13 (38,2 %) pacientů a do skupiny s neklasifikovatelnými záchvaty spadali 2 (5,9 %) pacienti. Celkově pacienti na monoterapii užívali nejčastěji VAL a LTG. Více v *tabulce č. 23* a následujícím grafu.

Tab. č. 23: Typ záchvatu vs. Terapie (pouze pacienti s monoterapií)

AEP nyní	Parciální	Generalizované	Neklasifikovatelné	Celkový součet
CBZ	4	0	2	6
CLZ	1	0	0	1
GBP	1	0	0	1
LEV	4	0	0	4
LTG	6	4	0	10
TOP	1	1	0	2
VAL	2	8	0	10
Celkový součet	19	13	2	34

Graf X. k tabulce č. 23 znázorňující počet pacientů s danou monoterapií v závislosti na typu záchvatu

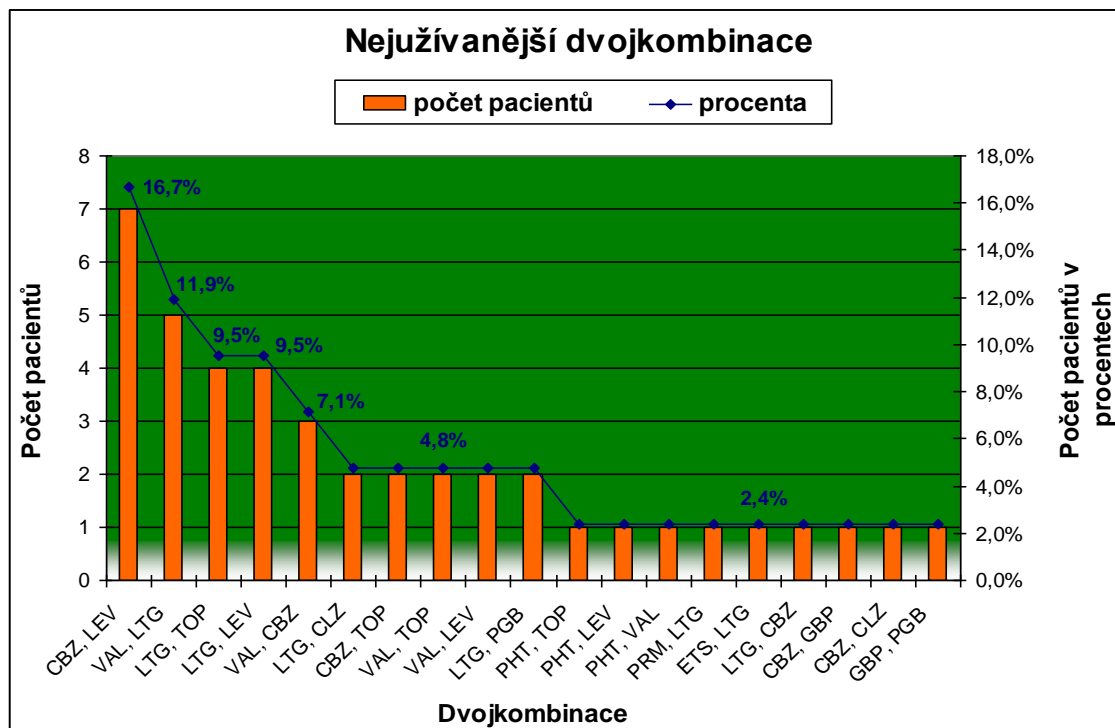


Další tabulka (**Tab. č. 24**) a graf znázorňují jednotlivé dvojkombinace, které pacienti užívají nyní (k datu, kdy jsme prováděli průzkum). Celkem jsme zaznamenali 42 pacientů, kteří užívali 19 různých dvojkombinací. Nejčastější z nich byla kombinace CBZ+LEV, kterou užívalo 7 pacientů (16,7 %), druhou nejčastější dvojkombinací byl VAL+LTG, kterou užívalo 5 pacientů (11,9 %). Třetí nejčastější pak LTG+TOP a LTG+LEV. Obě dvě kombinace užívali 4 pacienti (9,5 %).

Tab. č. 24: Dvojkombinace, které pacienti užívali k datu průzkumu

Dvojkombinace	Počet pacientů	Procenta
CBZ, LEV	7	16,7%
VAL, LTG	5	11,9%
LTG, TOP	4	9,5%
LTG, LEV	4	9,5%
VAL, CBZ	3	7,1%
LTG, CLZ	2	4,8%
CBZ, TOP	2	4,8%
VAL, TOP	2	4,8%
VAL, LEV	2	4,8%
LTG, PGB	2	4,8%
PHT, TOP	1	2,4%
PHT, LEV	1	2,4%
PHT, VAL	1	2,4%
PRM, LTG	1	2,4%
ETS, LTG	1	2,4%
LTG, CBZ	1	2,4%
CBZ, GBP	1	2,4%
CBZ, CLZ	1	2,4%
GBP, PGB	1	2,4%
Celkem	42	100,0%

Graf XI. k tabulce č. 24 znázorňující dvojkombinace, které pacienti užívali k datu průzkumu.



Pro srovnání opět uvádím studii z roku 2002, kde autoři porovnávali účinnost a toleranci monoterapie a polyterapie. [57]

Nejefektivnější dvojkombinací byl VAL + LTG a PHB + PHT. (Tab. 12)

Nejefektivnější trojkombinací byl VAL + LTG + TOP. (Tab. 13)

Tab. č. 25: Nejúčinnější dvojkombinace při daném typu záchvatů - studie Linda J. a spol. 2002 [57]

Dvojkombinace	Počet pacientů s PZ	Počet pacientů s GZ	Celkem
LTG+VAL	33	22	55
PHT+PHB	23	6	29
CBZ+GBP	20	5	25
CBZ+VAL	15	9	24
CBZ+LTG	9	5	14
PHT+CBZ	3	10	13
PHB+CBZ	6	5	11
CBZ+VGB	4	7	11
LTG+TOP	6	5	11
CBZ+TOP	7	3	10
30 jiných kombinací	34	50	84
Celkem kompenzovaných	160	127	287

Tab. č. 26: Nejúčinnější trojkombinace u kompenzovaných pacientů – studie Linda J. a spol. 2002 [57]

AEP	Počet pacientů
VAL+LTG+TOP	5
PRIM+CBZ+TOP	3
CBZ+VAL+LTG	3
CBZ+TOP+CLO	2
PHB+VAL+LTG	2
PHB+PHT+LTG	2
PHB+CBZ+VAL	2
Jiné kombinace	19
Celkem kompenzovaných	42

V naší studii jsme se dále zaměřili na výběr AEP ve vztahu k pohlaví.

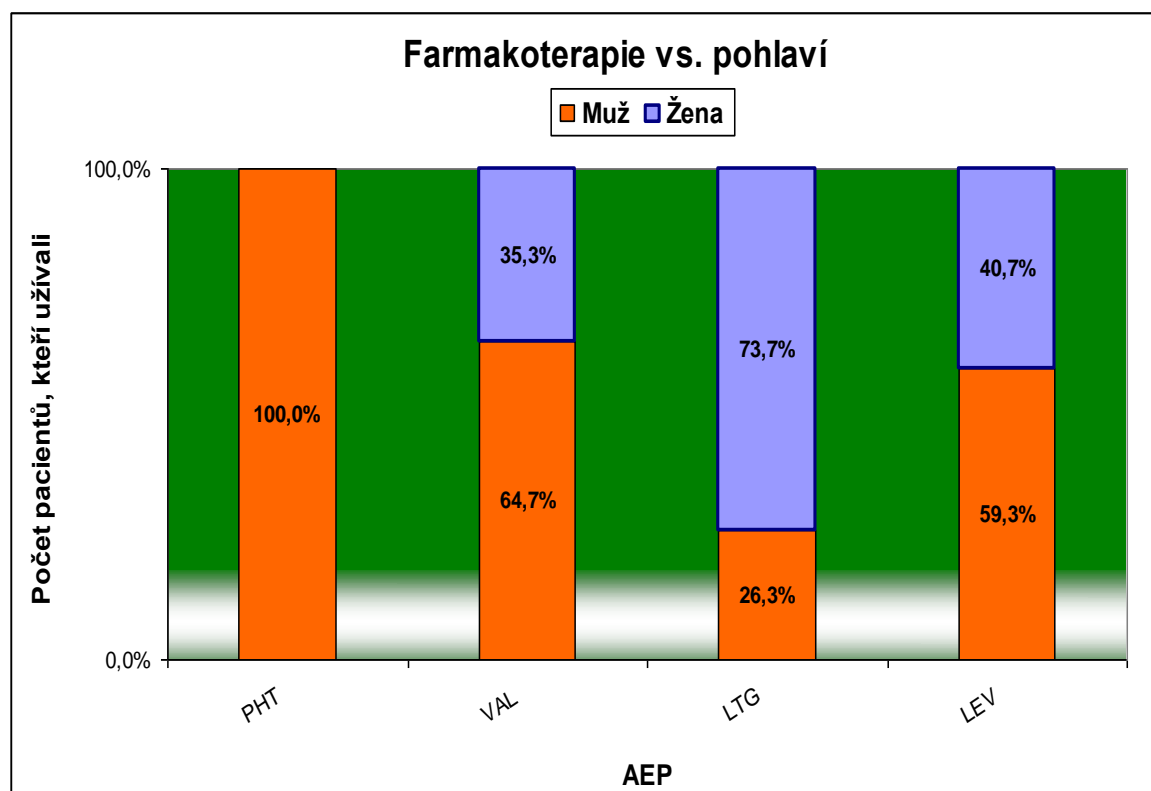
Všech 5 pacientů užívající PHT bylo mužského pohlaví. Rovněž VAL byl signifikantně více předepisován mužům. LEV byl také více předepisován mužům, ale nešlo o tak velký rozdíl. LTG byl předepisován více u žen.

Tab. č. 27: Užívání vybraných AEP u žen a mužů

	Muž	Muž	Žena	Žena	Celkem užívalo	Neužívalo	Celkem pacientů	Chi-Square Test
PHT	5	100,00%	0	0,00%	5	92	97	$p < 0,01^*$
VAL	22	64,71%	12	35,29%	34	63	97	$p < 0,001$
LTG	10	26,32%	28	73,68%	38	59	97	$p < 0,05$
LEV	16	59,26%	11	40,74%	27	70	97	$p < 0,01$

*Fisherův test (pacientů ve skupinách je méně nebo rovno 5)

Graf XII. k tabulce č. 27 znázorňující užívání vybraných AEP u žen a mužů.



4.4 Nežádoucí účinky

Hodnotili jsme všechny nežádoucí účinky, které byly zaznamenány u naší skupiny pacientů za období, kdy docházeli do centra pro epilepsii a epileptochirurgii FTN v Praze (doba, po kterou jsou v tomto centru léčeni). Celkem se objevilo 37 různých NÚ (s četností výskytu 106x) u 41 pacientů, zbylých 56 pacientů bylo bez prokazatelných NÚ nebo u nich žádné NÚ nebyly zaznamenány. Nejčastějšími byly CNS NÚ (44x). Mezi nimi se nejčastěji vyskytovaly únava, ospalost, deprese a závratě. Dále se objevily bolesti hlavy, porucha koncentrace, nervozita, poruchy spánku, změny nálad, agresivita, třes a brnění končetin. Druhými nejčastějšími byly hematologické NÚ (16x) z nichž se nejčastěji

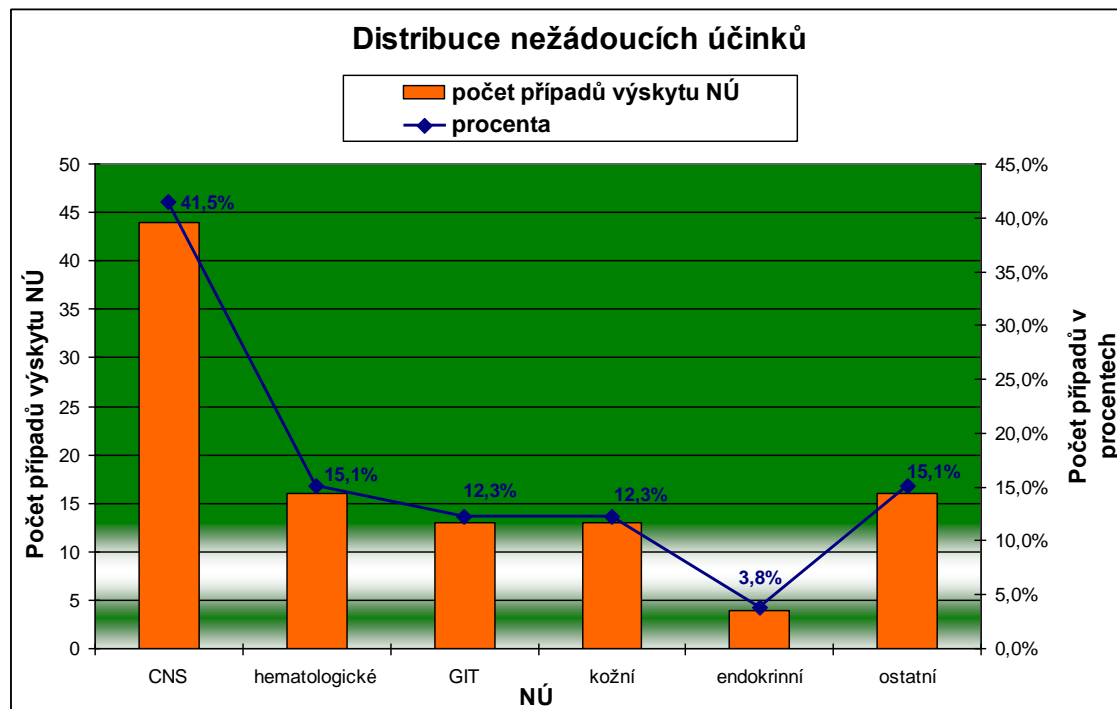
objevila trombocytopenie, leukocytóza a neutropenie. Dále pak anemie, polyglobulie, leukopenie, monocytóza a lymfocytóza.

Gastrointestinální NÚ se vyskytly celkem 13x, mezi nimi nejvíce převažovala dyspepsie. Dále se objevily nauzea/zvracení, obštipace a průjem. Z kožních NÚ (13x) převažoval exanthem a alopecie. Z endokrinních NÚ (4 případy) se vyskytovaly akne a poruchy menstruačního cyklu. Mezi zbylé vyskytující se NÚ patří zvýšení hmotnosti, poruchy visu, motání se, modřiny, alergie, zvýšení chutě k jídlu a hepatopatie. (**Tab. č. 28**)

Tab. č. 28: Distribuce nežádoucích účinků

NÚ	Počet případů výskytu NÚ	Procenta
CNS	44	41,5%
hematologické	16	15,1%
GIT	13	12,3%
kožní	13	12,3%
endokrinní	4	3,8%
ostatní	16	15,1%
Celkem	106	100,0%

Graf XIII. k tabulce č. 28 znázorňující distribuci nežádoucích účinků



Tab. č. 29: Výskyt nežádoucích účinků

Nežádoucí účinek		Počet výskytů	Pacienti s NÚ
CNS	únava	8	6
	ospalost	7	7
	deprese	6	4
	závratě	5	5
	bolest hlavy	4	4
	poruchy koncentrace	3	2
	poruchy spánku	3	3
	změny nálad	3	3
	třes	2	2
	agresivita	1	1
	nervozita	1	1
	brnění končetin	1	1
	GIT	dyspepsie	9
obstipace		2	2
nauzea/zvracení		1	1
průjem		1	1
kožní	exanthen	7	6
	pruritus	3	2
	alopecie	3	3
hematologické	trombocytopenie	3	2
	leukocytoza	3	2
	neutropenie	3	2
	anemie	2	2
	leukopenie	2	2
	polyglobulie	1	1
	monocytoza	1	1
	lymfocytoza	1	1
endokrinní	akne	3	2
	poruchy menstr. cyklu	1	1
ostatní	zvýšení hmotnosti	7	5
	poruchy visu	3	3
	motání se	2	2
	zvýšení chuti k jídlu	1	1
	modřiny	1	1
	alergie	1	1
	hepatopatie	1	1

Tyto zmiňované NÚ se objevily u 12 různých AEP užívaných jak v monoterapii nebo v kombinaci. Zbylá AEP byla bez prokazatelných NÚ nebo u nich žádné NÚ nebyly zaznamenány. Nejvíce NÚ měl VAL. Objevilo se u něj 29 různých NÚ s četností výskytu 57x. Mezi nejčastější patřily únava (4x), dyspepsie (4x) a zvýšení hmotnosti (4x). Druhým lékem s nejvyšším počtem NÚ (20) byl LTG s četností výskytu 33x. Mezi nejčastější patřily dyspepsie (3x) a únava (3x). Třetí pak byl LEV (19 různých NÚ s četností výskytu 35x) s nejčastějším NÚ ospalostí (5x) a CBZ (18 různých NÚ s četností výskytu 36x) s nejčastějším NÚ dyspepsií (6x).

Tab. č. 30: Distribuce NÚ ve vztahu k jednotlivým AEP

Nežádoucí účinek		PHT	PRIM	CLZ	DZP	CBZ	VAL	VGB	TGB	LTG	TOP	GBP	LEV
CNS	únava	3	0	1	0	3	4	1	0	3	2	0	4
	ospalost	0	0	0	0	4	2	1	0	1	3	0	5
	deprese	1	3	1	0	3	1	0	0	1	1	0	3
	závratě	1	0	0	0	3	2	0	0	2	0	0	1
	bolest hlavy	0	0	0	0	1	3	0	0	2	1	0	1
	poruchy koncentrace	0	0	0	0	0	3	0	0	2	0	0	0
	poruchy spánku	1	1	0	0	0	2	0	0	0	1	1	2
	změny nálad	0	0	0	0	0	2	0	0	1	1	0	2
	třes	0	0	0	0	0	2	0	0	2	0	0	1
	agresivita	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
	nervozita	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
	brnění končetin	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	1
GIT	dyspepsie	1	1	0	0	6	4	3	0	3	2	0	3
	obstipace	0	0	1	0	2	0	1	0	0	0	0	0
	nauzea/zvracení	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	průjem	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0
kožní	exanthem	3	3	0	0	0	2	1	0	1	1	0	3
	pruritus	1	0	0	0	0	2	0	0	1	1	0	2
	alopecie	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0
hematologické	trombocytopenie	0	1	0	0	0	2	0	0	2	0	0	0
	leukocytoza	1	1	0	0	0	2	0	0	2	0	0	0
	neutropenie	1	1	0	0	0	2	0	0	2	0	0	0
	anemie	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	leukopenie	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	1	0
	polyglobulie	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	monocytoza	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0
	lymfocytoza	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
endokrinní	akne	0	0	0	0	0	2	0	0	2	1	0	1
	poruchy menstr. cyklu	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
ostatní	zvýšení hmotnosti	1	0	0	1	2	4	0	0	2	1	0	1
	poruchy visu	0	0	0	0	1	2	2	0	1	0	0	0
	motání se	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	1	0
	zvýšení chuti k jídlu	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
	modřiny	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1
	alergie	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
	hepatopatie	1	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0
CELKEM (četnost)		16	13	4	1	36	57	9	1	33	18	3	35

Nejčastějšími NÚ tedy byly dyspepsie, únava a ospalost.

5 DISKUSE

Hlavním cílem této diplomové práce bylo analyzovat léčbu pacientů s epilepsií a popsat typ i frekvenci záchvatů. Dále jsem se zaměřila na výběr antiepileptik, výskyt nežádoucích účinků a další aspekty léčby.

5.1 Charakteristika základního souboru

Oproti jiným studiím [35, 33, 78, 82] bylo v našem souboru větší zastoupení žen (63) než mužů (37), což se dá vysvětlit vysokou specializovaností Centra pro epilepsii a epileptochirurgii FTN v Praze, které je často vyhledáváno ženami epileptičkami.

Počet nezaměstnaných činil 13,7 % z celkového počtu praceschopných (51 pacientů), přičemž více nezaměstnaných bylo mezi muži. Podle statistického úřadu ČR byla v Praze v roce 2006 2,6 – 3,1 % nezaměstnanost. Vyšší výskyt nezaměstnanosti v našem souboru by mohl vypovídat o snížených pracovních schopnostech epileptiků s vážnějšími typy záchvatů.

Zejména u dospělých pacientů s epilepsií je častější výskyt parciálních záchvatů, tomu odpovídají i naše výsledky. Pacientů s parciálními záchvaty bylo 60 (61,9 %), generalizované záchvaty pak mělo 34 pacientů (35,1 %) a do skupiny neklasifikovatelných záchvatů pak spadali 3 pacienti (3,1 %).

Podle frekvence záchvatů za poslední 2 roky byli pacienti zařazeni do 4 skupin (plně kompenzován, kompenzován, částečně kompenzován, nekompenzován) Plně kompenzovaných bylo 30,9 % pacientů a nekompenzovaných pak 39,2 %. V této souvislosti bych zmínila studii Linda J. a spol., kteří do své studie zahrnuli 2881 pacientů, kompenzovanosti (více než jeden rok bez záchvatů) dosáhlo 56 %. [57]

Rozdílné výsledky s naší studií si můžeme odůvodnit tím, že do Centra pro epilepsii a epileptochirurgii FTN v Praze se často dostávají pacienti, kteří byli léčeni již dříve na jiném pracovišti (v našem souboru to bylo 60,8 %) a u kterých se nedaří jejich záchvaty kompenzovat, nebo pacienti, u kterých je třeba potvrzení diagnózy epilepsie. Podíl nekompenzovaných pacientů je pak relativně vyšší, než jaký by se dal očekávat na úrovni

primární péče, kterou představují neurologické ambulance. S tím souvisí i vysoký podíl pacientů na polyterapii (64,9 %), při čemž na dvojkombinaci bylo 42 pacientů, na trojkombinaci 16 pacientů a na čtyřkombinaci 5 pacientů.

5.2 Farmakoterapie

Ve skupině s PZ byl podíl nekompenzovaných pacientů a pacientů s polyterapií vyšší. To odráží skutečnost, že pokud je přítomná nějaká mozková léze, mozkový tumor či jiné poškození mozku, bývají epileptické záchvaty hůře zvládnutelné.

Bez ohledu na monoterapii a polyterapii byl nejčastěji předepisovaným lékem LTG (v 38 případech, 20,4 %), dále pak VAL (34 případů, 18,3 %), CBZ (31 případů, 16,7 %), LEV (27 případů, 14,5 %) a TOP (19 případů, 10,2 %).

Pro pacienty s monoterapií (34 pacientů, stanoveno k datu průzkumu) byl nejčastěji předepisovaným lékem VAL (10) a LTG (10), dále pak CBZ (6) a LEV (4). To odpovídá současným doporučením, kdy VAL je lékem volby u generalizovaných i parciálních záchvatů a CBZ je lékem volby u parciálních záchvatů. LTG je pak jako širokospektré AEP doporučován u parciálních záchvatů (včetně komplexních) stejně jako u primárně či sekundárně generalizovaných záchvatů. [39]

Ve zmiňované studii Linda J. a spol. užívalo dvojkombinaci 287 kompenzovaných pacientů a nejčastějšími dvojkombinacemi byli LTG + VAL (55 pacientů, 17,4 %), PHT + PHB (29 pacientů, 10,1 %), CBZ + GBP (25 pacientů, 8,7 %) a CBZ+LTG (14 pacientů, 4,9 %). [57] V našem souboru byly nejčastějšími dvojkombinacemi CBZ+LEV (7 pacientů, 16,7 %), VAL+LTG (5 pacientů, 11,9 %), LTG+TOP (4 pacientů, 9,5 %), LTG+LEV (4 pacientů, 9,5 %).

V ČR v posledních letech narůstá spotřeba nových AEP. [49, 89] I v našem souboru byla nová AEP předepisována častěji než AEP 1. generace. A to jak v monoterapii (LEV, LTG, TOP, GBP) tak i v kombinacích.

LTG byl častěji předepisován u žen, VAL zase u mužů. Ovlivnění reprodukce, interakce s hormony, antikoncepcí a teratogenní účinky mnohých AEP jsou důležité aspekty ve výběru AEP u žen. Podle některých zdrojů je riziko malformací u epileptiček pravděpodobně nižší u CBZ (2 %) a LTG (3 %) v porovnání s VAL (7 %). [5]

LTG by mohl být vhodnou alternativou VAL v terapii epilepsie u žen v těhotenství nebo ve fertilním věku. Naše sledování potvrzuje podobný postoj neurologů ve FTN, podobně jako i v jiných studiích např. z Belgie. [54] Nicméně ke zhodnocení rizika užívání nových AEP v těhotenství je stále málo informací. Je potřeba dalších studií a prospektivních sledování pomocí registrů jako je např. European Registry (EURAP), aby se mohlo vyhodnotit potenciální riziko teratogenity nových AEP. [90, 80]

5.3 Nežádoucí účinky

V naší skupině se objevilo u 41 (42,3 %) pacientů 37 různých nežádoucích účinků (celkem 106x), mezi kterými převažovaly CNS NÚ, což odpovídá charakteru účinku AEP. Mezi nejčastější NÚ patřily dyspepsie (objevila se 9x), únava (8x), ospalost, exantem a zvýšení hmotnosti (7x). Nejvíce NÚ pak měl VAL, který byl současně s LTG nejvíce předepisovaným lékem. Vyskytlo se u něj 29 různých NÚ (57x). Mezi nejfrekventovanější patřila únava, dyspepsie a zvýšení hmotnosti. Výskyt NÚ u VAL v našem souboru odpovídá výskytu nejčastějších NÚ uváděných v AISLP (SPC), verze 2007.1 i v jiných zdrojích. [1] U LTG se mezi nejčastějšími NÚ objevily únava a dyspepsie. Podle AISLP (SPC) jsou nejčastějšími NÚ u LTG exantém, bolest hlavy a diplopie. [1] V našem souboru se exantém a poruchy zraku ve vztahu k LTG objevily jen v jednom případě.

Protože v naší práci byla data získána retrospektivně z lékařské dokumentace, dá se předpokládat, že všechny NÚ nebyly zaznamenány a výskyt NÚ je potom nižší, než ve skutečnosti. Protože často pacienti užívají AEP v kombinacích, nelze výskyt daného NÚ připisovat jen k určitému léčivu z této kombinace.

6 ZÁVĚR

Ve své diplomové práci jsem se pokusila zpracovat oblast farmakoterapie a nežádoucích účinků AEP a analyzovat výsledná data v léčbě epilepsie. Z provedené analýzy lékařských záznamů pacientů navštěvujících Centrum pro epilepsii a epileptochirurgii FTN v Praze vplynuly tyto závěry:

Vyšší procento nezaměstnaných v našem souboru svědčí o určitém pracovním omezení pacientů s epilepsií, kteří trpí vážnějšími typy záchvatů.

Vyšší podíl nekompensovaných pacientů a s tím související vyšší podíl polyterapie je důsledkem častějšího výskytu obecně hůře kompenzovatelných parciálních záchvatů. Rovněž je tento nárůst nekompensovaných způsoben specializací Centra pro epilepsii a epileptochirurgii FTN v Praze, které je vyhledáváno především pacienty s těžšími formami epilepsií.

Častější předepisování nových AEP oproti AEP 1. generace je důsledkem obecných trendů v léčbě epilepsie.

Nízký výskyt NÚ v našem souboru je dán retrospektivním získáváním dat, kdy všechny NÚ nemohly být spolehlivě zachyceny.

7 PŘÍLOHA Č. 1 - SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

ACTH	-	adrenokortikotropní hormon
AEP	-	antiepileptika
AG	-	angiografie
CBZ	-	karbamazepin
CLO	-	clobazam
CLZ	-	clonazepam
CNS	-	centrální nervový systém
CT	-	počítačová tomografie
DZP	-	diazepam
EEG	-	elektroencefalografie
ETS	-	ethosukcimid
EZ	-	epileptogenní zóna
FLB	-	felbamát
fMRI	-	funkční magnetická rezonance
FTN	-	Fakultní Thomayerova Nemocnice
GABA	-	gama-aminomáselná kyselina
GBP	-	gabapentin
GIT	-	gastrointestinální trakt
GZ	-	generalizované záchvaty
ILAE	-	Mezinárodní liga proti epilepsii
i.v.	-	intravenózní podání
LEV	-	levetiracetam
LTG	-	lamotrigin
MRI	-	magneticko-rezonanční zobrazení
MRS	-	magneticko-rezonanční spektroskopie
NÚ	-	nežádoucí účinky (účinek)
OCZ	-	oxkarbamazepin
PDS	-	polékový dispeptický syndrom
PET	-	pozitronová emisní tomografie
PGB	-	pregabalin

PHB	-	fenobarbital
PHT	-	fenytoin
p.o.	-	perorální podání
PRIM	-	primidon
PTB	-	pentobarbital
PZ	-	parciální záchvaty
REM	-	fáze spánku s doprovázejícím rychlým pohybem očních bulvů
RZP	-	rychlá záchranná pomoc
SPET	-	jednofotonová emisní tomografie
SUDEP	-	náhlá smrt u epileptika
Tab.	-	tabulka
TGB	-	tiagabin
TOP	-	topiramát
VAL	-	kyselina valproová a její sodná sůl
VGB	-	vigabatrin
VÚ	-	vedlejší účinky (účinek)
ZNS	-	zonisamid

8 PŘÍLOHA Č. 2 STRUKTURA ZÁZNAMŮ PACIENTŮ

Kód pacienta:

Rok narození:

Pohlaví: muž žena

Předchozí léčba (před dispenzarizací v ambulanci FTN):

Diagnóza: rok (počátek onemocnění):
 délka trvání onemocnění (roky):
 kdo diagnostikoval:

Použité diagnostické metody: EEG CT MRI

Typ záchvatů/epilepsie (ILAE Seizure Classification)

Ložiskové záchvaty

Jednoduché parciální záchvaty s příznaky:

- motorickými
- senzorickými nebo somatosenzorickými
- autonomními
- psychickými

Komplexní parciální záchvaty:

jednoduché parciální záchvaty s následnou poruchou vědomí s příznaky:

- motorickými
- senzorickými nebo somatosenzorickými
- autonomními
- psychickými

- s automatismy
- s iniciální poruchou vědomí
- pouze porucha vědomí
 - s automatismy

Parciální sekundárně generalizované záchvaty:

- jednoduché parciální záchvaty se sekundární generalizací
- komplexní parciální záchvaty se sekundární generalizací
- jednoduché parciální záchvaty s přechodem do komplexních se sekundární generalizací

Generalizované záchvaty

- Absence typické
 - Absence atypické
 - Myoklonické
 - Klonické
 - Tonické
 - Tonicko-klonické
 - Atonické
-
- Neklasifikovatelné záchvaty

Klasifikace záchvatů podle MKN- 10 (Mezinárodní klasifikace nemocí)

- G400 - Idiopatická epilepsie a epileptické syndromy (fokální, parciální) příbuzné lokalizace se záchvaty lokaliz. začátku
- G401 - Symptomatická epilepsie a epileptické syndromy (fokální, parciální) příbuzné lokalizace s jednotlivými parciálními záchvaty
- G402 - Symptomatická epilepsie a epileptické syndromy (fokální, parciální) příbuzné lokalizace s komplexními parciálními záchvaty
- G403 - Generalizovaná idiopatická epilepsie a syndromy
- G404 - Jiná generalizovaná epilepsie a epileptické syndromy

- G405 - Zvláštní epileptické syndromy
- G406 - Záchvaty grand mal (s nebo bez petit mal), NS
- G407 - Petit mal bez záchvatů grand mal, NS
- G408 - Jiná epilepsie
- G409 - Epilepsie, NS

Klasifikace pacientů podle stupně kompenzace epilepsie

- Plně kompenzovaný (2 a více let bez záchvatů)
- Kompenzovaný (rok bez záchvatů)
- Částečně kompenzovaný (obvykle déle než jeden měsíc bez záchvatů- méně než 12 záchvatů do roka)
- Nekompenzovaný (záchvaty častěji než jeden do měsíce- více než 12 záchvatů do roka)
- Recidiva (po delším období- min. 2 roky bez záchvatů, opětovné vzplanutí záchvatů)

Práce schopnost/invalidizace

- Studující
- Pracující (práce schopen) zaměstnaný
- Pracující (práce schopen) nezaměstnaný
- Částečný invalidní důchod
- Úplný invalidní důchod
- Starobní důchod
- Mateřská dovolená

Počet AEP za život:

Druh (druhy) AEP, které užívá nyní:

Monoterapie/kombinace užívaných AEP:

Komorbidity:

Monitorování farmakoterapie:

Druh AEP:

Užívá od: do:

Délka užívání (měsíce):

Příčina vysazení:

- Kompenzace
- Nekompenzace/bez efektu
- Gravidita/plánovaná gravidita
- Komorbidita
- NÚ/intolerance
- Zhoršení záchvatů
- Pacient sám vysadil
- Léčivo není dostupné

monoterapie/kombinace:

Monitorování nežádoucích účinků:

NÚ CNS:

- únava
- závratě
- bolesti hlavy
- porucha paměti
- porucha koncentrace
- nervozita
- ospalost
- porucha spánku

- změny nálad
- agresivita
- atrofie mozečku
- třes
- sedace
- deprese
- snížení kognitivních funkcí
- porucha psaní/řeči
- brnění končetin
- letargie

NÚ hematologie:

- anemie
- trombocytopenie
- polyglobulie
- leukopenie
- leukocytoza
- monocytoza
- neutropenie
- lymfopenie
- lymfocytoza
- neutrofilie
- eosinofilie

NÚ kožní:

- exanthem
- alopecie
- pruritus

NÚ játra:

- hepatopatie
- hyperlipidemie
- steatoza

- hyperbilirubinemie

NÚ minerální změny:

- hyponatremie
- hypokalcemie
- hyperurikemie

NÚ kostní:

- osteoporóza

NÚ GIT:

- dyspepsie
- nauzea/zvracení
- bolesti břicha
- obstipace
- průjem
- PDS

NÚ endokrinní:

- hirsutismus
- akne
- poruchy menstruačního cyklu

NÚ zrak:

- poruchy zraku
- diplopie
- zvýšení nitroočního tlaku
- nystagmus
- poruchy zorného pole

NÚ ostatní:

- hypertrofie dásní

- nechutenství
- změny hmotnosti
- alergie
- otoky
- parestezie
- modřiny
- zvýšená chuť k jídlu
- motání se

9 POUŽITÁ LITERATURA A ZDROJE

1. AISLP (SPC), verze 2007.1
2. Baker DK., Relling MV., Pui CH., Increased Teniposide Clearance with Concomitant Anticonvulsant Activity. *J Clin Oncol* 1992, 10: 311 - 315.
3. Baldy-Moulinier M., Covanis A. et al., Therapeutic Strategies against Epilepsy in Mediterranean Countries: a report from an international collaborative survey. *Seizure* 1998, 7: 513 - 20.
4. Bauer J., Seizure-inducing Effect of Antiepileptic Drugs: an overview. *Acta neurol Scand* 1996, 94: 367 - 377.
5. Beghi E., Annegers JF., Pregnancy Registries in Epilepsy. *Epilepsia* 2001, 42: 1422-5.
6. Beghi E.: Efficacy and Tolerability of the New Antiepileptic Drugs: comparison of two recent guidelines, *Lancet Neurol* 2004, 3: 618 – 21.
7. Ben Menachem E. et al., Vagus-nerve Stimulation for the Treatment of Epilepsy. *Lancet Neurol* 2002, 1(8): 477 - 82.
8. Bialer M., Johannessen SI., Kupferberg HJ., et al., Progress Report on New Antiepileptic Drugs : a summary of Fifth Eilat Conference (EILAT V), *Epilepsy RES* 2001, 43: 11 - 58.
9. Bourgeois BF., Holder DL., Valencia I. et al., Open-label Assessment of Levetiracetam Efficacy and Adverse Effects in a Pediatric Population, *Epilepsia* 2001, 42: 53 - 4.
10. Bourgeois Blase, FD.:Antiepileptic Drugs in Pediatric Practise. *Epilepsia* 1995, 36 (suppl. 2), 34-45
11. Brázdil M., Hadač J., Marusič P. a kol., Farmakorezistentní Epilepsie, TRITON, Praha 2004, str.13; 32 - 33;
12. Brekelmans GJF., New Opportunities for the Terapy on Refractory Epilepsies. *Sylabus if the Teaching Course Clinical Problems in Epilepsy, EFNS, Lisbon* 1999.
13. Browne TR., Dreifuss FE., Dyken PR. et al., Ethosuximide in the Treatment of Absence (petit mal) Seizures *Neurology* 1975, 25: 515 - 24.
14. Cereghino JJ., Biton V. et al., Levetiracetam for Partial Seizures, *Neurology* 2000, 55: 236 - 242.

15. Commission on Classification and Terminology of the ILAE. Proposal for classification of epilepsie and epileptic syndromes, *Epilepsia* 1985, 26: 268 - 278.
16. Continuum Epilepsy, American Academy of Neurology 1993, str. 13; 15 - 17.
17. Cramer JA., Fisher R., Ben-Menachem E., Mattson RH., New Antiepileptic Drugs, Comparison of Key Clinical Trials, *Epilepsia* 1999, 40: 590 - 600.
18. Crawford P., Brown S., Kerr M.: A Randomized Open-label Study of Gabapentin and Lamotrigine in Adults with Learning Disability and Resistant Epilepsy Seizure 2001, 10: 107 - 115.
19. Diekema DS., Quan L., Holt VL., Epilepsy as a Risk Factor for Submersion Injury in Children, *Pediatrics* 1993, 91: 612 - 616.
20. Dieter Schmidt, Rajesh Sachdeo, Oxcarbazepine for Treatment of Partial Epilepsy: A Review and Recommendations for Clinical Use. *Epilepsy and Behavior* 2000, 1: 396 – 405.
21. Dolanský J., *Současná Epileptologie*, TRITON, Praha 2000, str.17; 34 - 37; 79; 11; 156-160.
22. Doležal T., Zárubová J., Levetiracetam, *Remedia* 2002, 6: 370 - 374.
23. Engel J. Jr., Henry TR., Risinger MW., The Role of Positron Emission Tomography in Presurgical Evaluation of Temporal Lobe Epilepsy : In Luders HO ed. *Epilepsy surgery*. New York : Raven Press 1991: 231 – 241.
24. Engel J. Jr., New Concepts of the Epileptic Focus. In: Weiser HG., Speckman EG., Engel J Jr., eds. *The epileptic focus*, John Libbey Eurotext, London 1987: 83 - 94.
25. *Epilepsy and the Family*, Richard Lechtenberg, M.D. Harvard University press Cambridge, Massachusetts London, England 1999, 227 – 237.
26. Ficker DM., Sudden Unexplained Death in Injury in Epilepsy, *Epilepsia* 2000, 41 (suppl.2) S7 - 12.
27. French J., Edrich P., Frajer JA., A Systematic Review of the Safety Profile of Levetiracetam: a new antiepileptic drug, *Epilepsy Res* 2001, 47: 77 - 90.
28. Gábová M., Diplomová práce, Rozbor preskripce a nežádoucích účinků AEP při příjmu do nemocnice, UK v Praze FAF v HK 1999, str.19 – 20.
29. Giangennaro C., Gianfrancy A., Rosario F. et al., Lamotrigine versus Valproic Acid as First-line Monotherapy in Newly Diagnosed Typical Absence Seizures: An open-label, randomized, parallel-group study, *Epilepsia* 2004, 45: 1049 - 1053.

30. Gidal BE., Anderson GD. et al., Lack of an Effect of Valproate Concentration on Lamotrigine Pharmacokinetics in Developmentally Disabled Patients with Epilepsy. *Epilepsy Res* 2000, 42: 23 - 31.
31. Gustafson MC., Ritter F., Frost MD. et al., Clinical Experience with Levetiracetam Treating Refractory Symptomatic Seizure in Children (abstract), *Epilepsia* 2001, 42 : 55.
32. Hanscomb A., Hughes L., *Epilepsie, Společnost „E“*, Praha 1999, str. 8; 11; 15-16.
33. Hauser WA., Annegers JF., Kurland LT., Incidence of Epilepsy and Unprovoked Seizures in Orchester, Minnesota 1935 - 1984, *Epilepsia* 1993, 34: 453 - 468.
34. Hauser WA., Annegers JF., Elveback LR., Mortality in Patients with Epilepsy, *Epilepsia* 1980, 21: 399 - 412.
35. Hauser WA., Recent Developments in the Epidemiology of Epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica Suppl.* 1995, 162: 17 - 21.
36. Helmers SL. et al., Vagus Nerve Stimulation Therapy in Pediatric Patients with Refractory Epilepsy: Retrospective study. *Journal of child Neurology* 2001, 16 (11): 843 - 848.
37. Henry TR., Chugani HT., Positron Emission Tomography, In: Engel J Jr., Pedley TA (eds), *Epilepsy: A comprehensive textbook*, Philadelphia: Lipincott-Raven Publisher 1997: 947 - 968.
38. Horowitz AL., *MRI Physic for Radiologists* 3rd ed. New York: Springer Verlag 1995.
39. Hovorka Jiří, *Základní Principy Protizáchvatové Léčby*, Praktický lékař, Tematická příloha, Česká lékařská společnost J. E. Purkyně 1998, 1 - 15.
40. Chadwic DW.1, An Overview of the Efficacy and Tolerability of New Antiepileptic Drugs, *Epilepsia* 1997, (Suppl 1) 38: 59 - 62.
41. Inuma K., Minami T. at al., Long-term Effects of Zonisamide in the treatment of Epilepsy in Children with Intellectual Disability. *J Intellect Disabil Res* 1998, 42 (suppl 1): 68 - 73.
42. Jallon P., Haton F., Maguin P., Death Among Epileptics , *Advances in epileptology, Epilepsy international symposium* New York, Raven Press 1989, 351 - 362.
43. Kalina Mirosla, Brázdil Milan, *Stimulace Nervus Vagus, Farmakorezistentní Epilepsie*, Triton, Praha 2004, 198 - 199.

44. Kellett MW., Smith DF., Baker GA., Quality of Life after Epilepsy Surgery. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997, 63: 52 - 58.
45. Kemp AM., Sibert JR., Epilepsy in Children and the Risk of Browning, *Arch Dis Child* 1993, 68: 684 - 685.
46. Kirby, Sadler RM., Injury and Deaths as a Result of Seizures, *Epilepsia* 1995, 36: 25 - 28.
47. Knowlton RC., Wong STC., Woods RP., Mazziota JC., Coregistration, In: Engel J Jr., Pedley TA (eds.). *Epilepsy: A comprehensive textbook Philadelphia : Lipincott-Raven Publisher* 1997: 1081 - 1097.
48. Kolektiv Epistop: Soubor minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií I-VII, Komárek V. ed. Praha Maxdorf 2002.
49. Korsitkova B., Grundmann M., Consumption of Antiepileptics in 1993 – 2004 Using Various Methods. *Ces. Slov. Farm* 2006, 55: 18 - 23.
50. Krohn W., Cause of Deaths among Epileptics, *Epilepsia* 1963, 4: 315 - 321.
51. Krumholz A., Driving and Epilepsy , *Epilepsia* 1994, 35: 668 - 674.
52. Laster DW., Penry JK., Moody DM., Ball MR., Witcofski RL., Riela AR., Chronic Seizure Disorders: contribution of MR imaging when CT is normal, *Am J Neuroradiol* 1985, 6: 177 - 80.
53. Latack JT., Abou-Khalil BW., Siegel GJ., Sackellares JC., Gabrielsen TO., Aisen AM., Patients with Partial Seizures: evaluation of MR, CT and PET imaging, *Radiology* 1986, 159: 159 - 163.
54. Legros B., Boon P., Sadzot B., Van Rijckevorsel K., Schmedding E., Opinion of Belgian Neurologists on Antiepileptic Drugs: Belgian Study on Epilepsy Treatment (BESET), *Acta Neur Scand* 2007, 115: 97 - 103.
55. Lerman P., Seizures Induced or Aggravated by Anticonvulsants, *Epilepsia* 1986, 27: 706 - 710.
56. Levy LL., Fenichel GM., Diphenylhydantoin Activates Seizures, *Neurology* 1965, 15: 716 - 722.
57. Linda J., Stephen and Martin J. Brodie, Seizure Freedom with More than One Antiepileptic Drug, *Seizure* 2002, 11: 349 - 351.
58. Loiseau P. Do antiepileptic drugs exacerbate seizures? *Epilepsia* 1998, 39: 2 - 4.

59. Maganti R., Gidal BE., Shaw R., Rutecky P., Concomitant Use of Divalproex Sodium and Lamotrigine in Developmentally Disabled Patients with Epilepsy: A Retrospective Evaluation of Efficacy and Tolerability. *Epilepsy Behav*, 3: 275 - 9.
60. Marson AG., Kadir ZA, Hutton JL., Chadwick DW., The New Antiepileptic Drugs, A Systematic Review of Their Efficacy and Tolerability, *Epilepsia* 1997, 38 (8): 859 - 880.
61. Marson AG., Chadwick DW., Hutton JL., Kadir ZA., The New Antiepileptic Drugs: A Systematic Review of Their Efficacy and Tolerability, *Epilepsia* 1997, 38 (8): 859-880.
62. Marusič P., Vojtěch Z., Brázdil M., Kršek P., Křížová H., Funkčně zobrazovací metody SPECT, PET, MRS, fMRI Farmakorezistentní epilepsie, Triton, Praha 2004, str. 123 - 124.
63. Matsumoto H., Ajmone-Marsan C., Cortical Cellular Phenomena in Experimental Epilepsy: interictal manifestations, ictal manifestations. *Exp Neurol* 1964, 9: 285 – 326.
64. Mnai KS., Rangan G., Srinivas HV. et al., Epilepsy Control with Phenobarbital or Phenytoin in Rural South India: The Yelandur study. *Lancet* 2001, 357: 1316 - 20.
65. Moráň M., *Praktická Epileptologie*, Triton 2003, str. 26 - 29; 63 – 67.
66. Morrell MJ. et al., Efficacy of Gabapentin as Adjunctive Therapy in a Large, Multicenter Study, *Seizure* 2000, 9: 241 - 248.
67. Moshé SL., Mechanisms of Actions of Anticonvulsant Agents, *Neurology* 2000, 55 (Suppl. 1): S 32 - 40.
68. Mrusič P., Brázdil M., Resekční zákroky, Farmakorezistentní epilepsie, Triton, Praha 2004, 182 - 183.
69. Musicco M., Beghi E., Solari A. et al., Treatment of First Tonic-clonic Seizure Does not Improve the Prognosis of Epilepsy. *Neurology* 1997, 49: 911 - 8.
70. Neurozobrazovací vyšetření, Pažourková M., Hadač J., Farmakorezistentní epilepsie, Triton, Praha 2004, str. 112 - 114.
71. Nilsson L., Ahlbom A., Farahmand BY., Asberg M., Tomson T., Risk Factor for Suicide in Epilepsy: a case control study , *Epilepsia* 2002, 43: 644 - 51.
72. Novák Z., Kuba R., Brázdil M., Chrastina J., Rektor I., Stimulace nervus vagus v terapii farmakorezistentní epilepsie, *Neurologie pro praxi* 2004, 63 – 65.

73. Patsalos PN., Fröscher W., Pisani F. et al., The Importance of Drug Interactions in Epilepsy Therapy. *Epilepsia* 2002, 43: 365 - 85.
74. Patsalos PN., Lascelles PT., Effect of Sodium Valproate on Plasma Protein Binding of Diphenylhydantoin, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977, 40: 570 - 574.
75. Persson H., Alberts KA., Farahmand BY., Tomson T., Risk of Extremity Fractures in Adult Outpatients with Epilepsy, *Epilepsia* 2002, 43: 768 – 772.
76. Privitera MD., Brodie MJ., Chadwick DW. et al., Topiramate, Carbamazepine and Valproate Monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy, *Acta Neurol Scand* 2003, 107: 165 - 175.
77. Program and abstracts 6th Eilat conference of new antiepileptic drugs, Taormina, 7. - 11. 4. 2002.
78. Radhakrishnan K., Batak SD., Kumar SP., Sarma PS., Profile of Antiepileptic Pharmacotherapy in Tertiary Referral Center in South India, A pharmacoepidemiologic and pharmaco-economic study, *Epilepsia* 1999, 40: 179 - 185.
79. Rektor I., Stará a nová antiepiletika u dospělých, *Neurologie pro praxi* 2002, 2: 76 - 81.
80. Seizure Control and Treatment in Pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology* 2006, 66: 354 - 60.
81. Semiinvasivní a invazivní video-EEG, Brázdil M., Vojtěch Z., *Farmakorezistentní epilepsie*, Triton, Praha 2004, str. 88 - 89; 94.
82. Senol V., Soyuer F., Arman F., Öztürk A., Influence of Fatigue, Depression, and Demographic, Socioeconomic and Clinical Variables on Quality of Life of Patients with Epilepsy, *Epilepsy Behavior* 2007, 10: 96 - 104.
83. Schupf N., Otoman R., Risk of Epilepsy in Offspring of Affected Women, Association with Maternal Spontaneous Abortion, *Neurology* 2001, 57: 1642 - 1649.
84. Singh BK., White-Scott S., Role of Topiramate in Adults with Intractable Epilepsy, Mental Retardation, and Developmental Disabilities, *Seizure* 2002, 11: 47 - 50.
85. Standardní EEG a dlouhodobé video-EEG monitorování, Kuba R., Hovorka J., *Farmakorezistentní epilepsie*, Triton, Praha 2004, str. 78 – 82.
86. Stefan H., Feuerstein TJ., Novel Anticonvulsant Drug, *Pharmacology and Therapeutics*, 113 (2007), 176.

87. Sykes RM., Epilepsy in Children in Benin City, Nigeria. *Ann Trop Paediatr* 2002, 22: 287 - 96.
88. Taylor S., Tudur Smith C., Williamson PR. et al., Phenobarbitone Versus Phenytoin Monotherapy for Partial Onset Seizures and Generalized Onset Tonic-clonic Seizures. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, 1.
89. Tlusta E., Ulmanova D., Vitasek Z., Vlcek J., Consumption of Old and New Antiepileptic Drugs in the Czech Republic in 1999 – 2004, *Ces. Slov. Farm* 2007, 56: 37 - 41.
90. Tomson T., Battino D., Bonizzoni E. et al., EURAP: An International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy. *Epilepsia* 2004, 45: 1463 - 4.
91. Tudur Smith C., Marson AG., Williamson PR., Carbamazepine versus Phenobarbitone Monotherapy for Epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, 3.
92. Vickrey BG., Hays RD., Rausch R., Quality of Life of Epilepsy Surgery Patients as Compared with Outpatients with Hypertension, Diabetes, Heart Disease and/or Depressive Symptoms. *Epilepsia* 1994, 35: 597 - 607.
93. Vojtěch Z., EEG v epileptologii dospělých, *Grada* 2005, str. 23; 40; 76 - 77; 118.
94. Walczak TS., Leppik IE., D'amelio M., Rarick J., Co E., Ahman P., Ruggles K., Cascino GD., Incidence and Risk Factors in Sudden Unexpected Death in Epilepsy, *Neurology* 2001, 56: 519 - 525.
95. Weibe S., Blume WT., Girvin JP., A randomized, Controlled Trial of Surgery for Temporal-lobe Epilepsy. *N Engl J Med* 2001 345: 311 - 318.
96. Wilburg K., Ensom MHH., Pharmacokinetic Drug Interactions Between Oral Contraceptives and Second-generation Anticonvulsants. *Clin Pharmacokinet* 2000, 38: 355 - 365.
97. World Health Organization. Initiative of Support to People with Epilepsy. Geneva: WHO 1990.
98. Zahn CA., Morrell MJ., Collins SD. et al., Management Issues for Women with Epilepsy: A review of the literature. *Neurology* 1998, 51: 949 - 56.
99. Zárubová J., Dolanský J., Levetiracetam, Klinické zkušenosti, *Neurologie pro praxi* 2003, 4: 204 - 207.

ABSTRAKT

Analýza léčby pacientů se záchvatovým onemocněním dispenzarizovaných ve Fakultní Thomayerově nemocnici v Praze

Student: Frýdlová D.

Vedoucí diplomové práce: Vlček J.

Konzultant: Tlustá E.

Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Universita Karlova v Praze, Česká republika

Úvod: Studie sledující výběr léčiv v terapii epilepsie jsou důležitou součástí hodnocení léčby epilepsie a rizik antiepileptické terapie.

Cíl: Popsat skupinu pacientů s epilepsií, sledovat výběr antiepileptik a nežádoucí účinky léčby.

Metodika: Data byla sbírána v období 2005 - 2006 z lékařských záznamů ve Fakultní Thomayerově nemocnici v Praze. Do studie byli zahrnuti dospělí pacienti (n = 97) s diagnózou epilepsie.

Výsledky: Průměrný věk pacientů byl 55 let, rozsah 17 – 72 let. Převažovaly ženy (62 %). Více než polovina pacientů trpěla parciálními záchvaty (62 %). V našem souboru bylo 31 % pacientů plně kompenzovaných, 39 % nekompenzovaných. Vysoký podíl pacientů (65 %) užíval polyterapii. Nejvíce předepisovaným lékem byl lamotrigin (20,4 % případů), dále valproát (18,3 %) a karbamazepin (16,7 %). Pacienti s monoterapií (34) užívali nejvíce valproát (29,4 %), lamotrigin (29,4 %), karbamazepin (17,6 %), levetiracetam (11,8 %). LTG byl více předepisován u žen, VAL u mužů. Během celé léčby se u 41 pacientů (42,3 %) objevilo 37 různých NÚ (106x). Převažovaly CNS NÚ, dyspepsie, exanthem, zvýšení hmotnosti. Nejvíce NÚ se vyskytlo u VAL užívaného samostatně nebo v kombinaci.

Závěr: Polyterapie se vyskytovala častěji než monoterapie, což odráží specializovanost Centra pro epilepsii a epileptochirurgii, kde mohou být soustředěni pacienti s obtížně zvládnutelnými záchvaty. Nejvíce užívanými antiepileptiky byly lamotrigin, valproát a karbamazepin. Výběr antiepileptik v naší studii se shoduje se současnými trendy v terapii epilepsie u nás i v zahraničí.

SUMMARY

Analysis of treatment of patients with epilepsy dispenzarized in University Thomayer's Hospital in Prague

Student: Frýdlová D.

Tutor: Vlček J., Tlustá E.

Department of Social and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy in Hradec Kralove, Charles University in Prague, Czech Republic

Background: Studies on antiepileptic drug utilization are important for evaluation of epilepsy treatment and risk of antiepileptic drugs (AEDs).

Aim: To describe group of patients with epilepsy, AEDs utilization patterns and adverse drug reactions (ADRs) of AEDs.

Methods: Data were retrieved from medical records in University Thomayer's Hospital in period 2005 - 2006. Epileptic outpatients (n = 97) aged over 16 years were considered for analysis.

Results: The age ranged from 17 to 72 years (mean 55), 62 % were women. Partial seizures were diagnosed in 62 % of patients. 31 % of patients were more than 2 years without seizures, 39 % of patients had more than 12 seizures per year. More than half (65 %) of the patients were treated with polytherapy. Lamotrigin was the most commonly prescribed AED (20 %), followed by valproate (18 %) and carbamazepine (17 %). The most frequently prescribed AED in monotherapy was valproate, followed by lamotrigin, carbamazepine and levetiracetam. The ADRs were recorded in 41 patients. The most frequently mentioned ADRs were those related to central nervous system, dyspepsia, exanthema and weight gain.

Conclusions: Unlike in most other studies, polytherapy was the most frequently used regiment in treatment of epilepsy corresponding to wider amount of patients with partial seizures or difficult-to-treat epilepsy referred to this epilepsy center. The most frequently prescribed AEDs were lamotrigin, followed by valproate and carbamazepine. AED utilization in our study shows similar trends in epilepsy treatment to those described in other countries.