

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra biologických a lékařských věd

**SROVNÁNÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ VYBRANÝCH
ANTIPILEPTIK II.**

Diplomová práce

**A COMPARISON OF SIDE EFFECTS OF SOME
ANTIPILEPTIC DRUGS II.**

Diploma thesis

Zpracovala: Olga Kačenková

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

Školitel specialista: MUDr. Jarmila Železná

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

Katedra: **biologických a lékařských věd**

Na akademický rok: 2010/2011

Jméno příjmení: **Olga Kačenková**

Studijní program: **Farmacie**

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

Garant diplomové práce z KBLV: doc. MUDr. Josef Herink, DrSc.

Název diplomové práce:

Srovnání nežádoucích účinků vybraných antiepileptik II.

Název diplomové práce v angličtině:

A comparison of side effects of some antiepileptic drugs II.

Zásady pro vypracování:

Abstrakt

Úvod

Teoretická část:

- **Patofyziologie onemocnění**
- **Mechanismy účinku antiepileptik**
- **Nežádoucí účinky vybraných antiepileptik**
- **Farmakologie zonisamidu**

Praktická část:

- **Cíle výzkumu**
- **Charakteristika vyšetřovaného souboru**
- **Metodika výzkumu**
- **Výsledky a diskuse**

Závěry

Seznam použité literatury

Přílohy

Datum zadání diplomové práce: **15.12. 2009**

Termín odevzdání diplomové práce: **30. 4. 2011**

Prohlášení

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

V Hradci Králové 28. 4. 2011

.....

Poděkování

Chtěla bych tímto poděkovat vedoucímu diplomové práce doc. MUDr. Josefu Herinkovi, DrSc. za odborné vedení, cenné rady a připomínky, které mi velmi pomohly. Děkuji MUDr. Jarmile Železné za trpělivost při konzultacích a při výběru respondentů. Děkuji i všem respondentům, kteří ochotně vyplnili dotazníky.

Abstrakt

Cílem diplomové práce bylo popsání a vzájemné srovnání nežádoucích účinků různých antiepileptik. Data byla získána pomocí retrospektivní dotazníkové studie, které se zúčastnilo 12 pacientů. Teoretická část se věnuje patofyziologii epilepsie, mechanismům účinku antiepileptik a farmakologii zonisamidu, který užívali všichni pacienti vyšetřovaného souboru. Práce potvrdila, že spektrum uváděných nežádoucích účinků, odpovídá těm, které jsou uvedeny souhrnu údajů o přípravku jako velmi časté nebo časté. Ženy v porovnání s muži uváděly více nežádoucích účinků, hlavně na gastrointestinální trakt. Potvrdilo se, že u antiepileptik 3. generace se vyskytuje méně nežádoucích účinků než u kombinací antiepileptik 2. a 3. generace. Nejvyšší frekvence nežádoucích účinků se vyskytovala u čtyřkombinace léčiv. Překvapivě se nejmenší počet nežádoucích účinků objevil u trojkombinací antiepileptik a nikoliv u dvojkombinací, jak se předpokládalo. Uváděné nežádoucí účinky se také ukázaly být závislé na vyšší denní dávky sledovaných antiepileptik.

Abstract

The aim of diploma thesis was the description and mutual comparison of side effects of various antiepileptic drugs. The individual data was obtained by means of retrospective questionnaire from 12 individuals. The theoretical part describes pathophysiology of epilepsy, mechanisms of action and side effects of antiepileptics and, especially, pharmacology of zonisamide, which all investigated persons were taken. Thesis confirmed, that spectrum of the most often mentioned side effects is similar to ones, which in Summary of product characteristic were stated as very often and often. Women exhibited more adverse reactions than men especially in a gastrointestinal tract. Antiepileptic drugs of the 3rd generation had fewer side effects than antiepileptics of 2nd generation. Combination of four antiepileptic drugs had given the most frequent number of side effects. The only best one was not surprisingly combination of two antiepileptics, but combination of three antiepileptics. The mentioned side effects showed dependency on used daily doses of antiepileptics.

OBSAH

Úvod.....	8
TEORETICKÁ ČÁST	
1 Patofyziologie epilepsie.....	9
1.1 Primární inzult.....	9
1.2 Neuroexcitotoxická kaskáda.....	9
1.3 Dendritický sprouting, vznik epileptického fokusu.....	10
1.4 Kindling.....	10
1.5 Inhibiční neurotransmiterový systém.....	10
1.6 Excitační neurotransmiterový systém.....	11
1.6.1 AMPA receptory.....	12
1.6.2 NMDA receptory.....	12
1.7 Poškozené buněčné mechanismy.....	12
1.8 Poškození rovnováhy excitačních a inhibičních mechanismů.....	13
2 Mechanismy účinku antiepileptik.....	14
2.1 AE stabilizující buněčné membrány neuronů.....	15
2.1.1 AE vázající se na napětově řízený Na ⁺ kanál.....	15
2.1.2 AE vázající se na napětově řízený Ca ²⁺ kanál.....	15
2.2 AE inhibující funkce neurotransmiterů.....	16
2.2.1 AE snižující biodegradaci/reuptake GABA.....	16
2.2.2 AE stimulující GABA _A receptor.....	16
2.2.3 AE potlačující účinky excitačních aminokyselin.....	17
2.3 AE s jiným mechanismem účinku.....	17
2.4 Tabulka mechanismů účinku AE.....	18
3 NÚ vybraných antiepileptik.....	18
3.1 NÚ definice dle zákona o léčivech.....	18
3.1.1 Typy nežádoucích účinků.....	19
3.1.2 Nežádoucí účinky podle četnosti výskytu.....	19
3.2 Nežádoucí účinky antiepileptik.....	20
3.2.1 Dávková (ne)závislost nežádoucích účinků antiepileptik.....	21
3.2.2 Některé NÚ AE, která užívají respondenti studie.....	21
4 Farmakologie zonisamidu.....	22
4.1 Klinické studie.....	23
4.2 Mechanismus účinku.....	23

4.2.1	Karbonanhydráza.....	23
4.3	Absorpce.....	23
4.4	Distribuce.....	24
4.5	Metabolismus.....	24
4.6	Exkrece.....	24
4.7	Lékové interakce.....	24
4.8	Kontraindikace.....	25
4.9	Nežádoucí účinky.....	25
4.9.1	Úbytek váhy.....	26
4.10	Dávkování.....	27
4.11	Těhotenství a kojení.....	27
4.12	Další poznámky k farmakoterapii ZNS.....	28
4.13	Zonegran.....	28
4.13.1	Porovnání spotřeby Zonegranu.....	30

PRAKTICKÁ ČÁST

5	Cíle výzkumu a pracovní hypotéza.....	31
6	Charakteristika vyšetřovaného souboru.....	31
6.1	Stručné informace o jednotlivých respondentech.....	31
7	Metodika výzkumu.....	37
8	Analýza výsledků.....	38
8.1	Souhrn léčivých přípravků ve studii a jejich zastoupení ve studii.....	38
8.2	Pacienti léčení dvojkombinací léčiv.....	39
8.3	Pacienti léčení trojkombinací léčiv.....	41
8.4	Pacienti léčení čtyřkombinací léčiv.....	43
8.5	Změny hmotnosti v posledních 12 měsících.....	47
9	Výsledky (souhrn celé skupiny).....	48
10	Diskuze.....	62
11	Závěry.....	68
12	Seznam použité literatury.....	69
13	Seznam zkratk.....	72
14	Seznam příloh.....	73

ÚVOD

„Cílem léčby je zcela zabránit epileptickým záchvatům, avšak s minimálními vedlejšími účinky. Bohužel to není vždy možné, a tak se v mnoha případech cíl léčby posouvá k omezení četnosti záchvatů.“ (32)

Pojem epilepsie pochází z řeckého slova epilambáno, které znamená: uchopuji, pojmám, zachycuji, zachvacuji, napadám. Další významově podobná slova jsou epileptos, které znamená uchopený, postižený a epilantháno což znamená zapomínám, nevzpomínám. (3)

Epilepsii popisujeme jako chronické mozkové onemocnění různé etiologie, charakterizované opakujícími se záchvaty podmíněnými excesivním výbojem mozkových neuronů, spojeným s různými klinickými i laboratorními projevy. (12)

O epilepsii mluvíme tehdy, když se epileptické záchvaty opakují bez zjevné příčiny. Epilepsie není homogenní z hlediska etiologického, patogenetického ani sémiologického. (1)

Epilepsie se vyskytuje napříč celým světem. Průměr statistik ukazuje, že epilepsií trpí 1 – 1,5 % populace. V rozvinutých zemích je její incidence (nové případy opakujících se epileptických záchvatů) 24 – 53 osob na 100 000 obyvatel za rok. V méně rozvinutých zemích Jižní Ameriky je incidence vyšší a to 110 – 190/100 000 obyvatel. Incidence je nejvyšší u dětí, u dospělých klesá a opět se zvyšuje u osob nad 70 let. (10)

Léčba epilepsie je vždy medikamentózní. Jde o léčbu dlouhodobou a je při ní potřeba velká míra spolupráce mezi pacientem a lékařem. Protože je epilepsie velmi různorodé onemocnění, je potřeba přistupovat k pacientům individuálně.

Přestože dnes máme k dispozici širokou škálu antiepileptik (AE) s různým mechanismem účinku, není kompenzace asi u 30 – 40 % pacientů úspěšná a mnozí z pacientů jsou zatíženi nežádoucími účinky (NÚ). (11)

TEORETICKÁ ČÁST

1 Patofyziologie epilepsie

Patofyziologii definujeme jako soubor mechanismů, které vedou od primární příčiny k vzniku a projevu nemoci, a zahrnuje etiologii a patogenezí. Zkoumá vznik jednotlivých příznaků a pomáhá tak porozumět chorobnému procesu a následně i jeho účelné léčbě. (17)

Základní termíny v patofyziologii epilepsie jsou ektogeneze, což je termín, který popisuje časovou posloupnost vzniku epileptického záchvatu, a epileptogeneze znamenající rozvoj nemoci – vznik epileptických změn na mozku a následně projevení se příznaků choroby. Oba tyto termíny dohromady zahrnují procesy vedoucí ke vzniku záchvatů. (10, 12)

1.1 Primární inzult

Při vzniku a rozvoji nemoci je důležitý tzv. primární (iniciální) inzult, jehož působením vzniká epileptický agregát neboli epileptická zóna (nejasně ohraničená komunita určitého počtu abnormálně pracujících neuronů), která je základem pro proces primární epileptogeneze. (16)

Primární inzult zahrnuje exogenní faktory jako například různé typy poškození mozku jednak ohraničená (absces, skleróza, arterioventrikulární abnormality, nádory, infarkt...), jednak multifokální, bilaterální nebo difúzní poranění (mozkové hypoxie, traumata, prenatalní a perinatální encefalopatie, toxické a lékové encefalopatie, alkoholismus, neuroinfekce, autoimunní a hematologická onemocnění...). Také endogenní (genetické) faktory mohou být příčinou vzniku epileptického agregátu. Jsou to například geneticky podmíněná onemocnění, která vedou k změnám mozku (fenylketonurie...), zvýšená genetická vnímavost ke vzniku epileptogeneze po vnějším inzultu nebo komplexní dědičnost idiopatických epilepsií. (16)

1.2 Neuroexcitotoxická kaskáda

Primární inzult vede ke vzniku populace neuronů cestou neuroexcitotoxické kaskády (případně i za účasti gliových buněk). Neuroexcitotoxická kaskáda zahrnuje zvýšené vyplavování glutamátu (GLU) a aspartátu (ASP) (základních mediátorů excitačního systému), stimulaci a aktivaci GLU receptorů NMDA (*N-metyl-D-aspartát*), influx Ca^{2+} iontů do buněk, zvýšenou produkci NO syntetázy, aktivaci proteinkinázy-C, fosfolipázy A2, kalmolulínu a endonukleáz. Následuje tvorba a akumulace potenciálně toxických metabolitů (volné

radikály). Dále se změní koncentrace Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} na buněčné membráně, takže dojde i ke změnám složení extracelulární tekutiny. Tím se membrána neuronu poškodí a následuje proces přestavby, nebo zánik neuronu. (2)

1.3 Dendritický sprouting, vznik epileptického fokusu

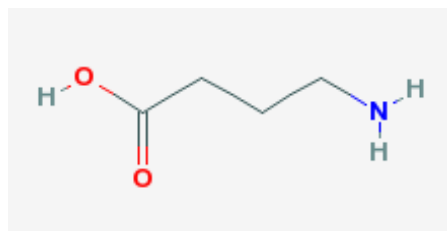
Reorganizace může probíhat jak na molekulární úrovni, tak na úrovni jednotlivých buněk axonálním a dendritickým sproutingem (pučení, tvorba nových spojů). V případě nadbytečnosti nově vzniklých spojů dochází k abnormálnímu zapojení těchto neuronů, a tím vznikají podmínky pro vznik fokusu, který má změněnou reaktivitu na chemické, mechanické i elektrické podněty. Toto samotné však nutně neznamená, že vzniklo epileptické ložisko, protože k jeho vzniku je potřeba překročení určitého kritického množství neuronů, které pracují společně – jsou synchronní, a svou aktivitou vytvářejí ohniskové interiktální výboje. Navíc pokud správně funguje inhibiční a excitační systém nemusí se poškození projevit. (1, 10, 16)

1.4 Kindling

Vzniklé primární epileptické ložisko může v případě špatně fungujících inhibičních mechanismů dát svým působením vzniknout sekundárnímu ložisku mechanismem kindlingu (rozněcování). Důsledkem opakování výbojů v určitých drahách dojde postupně k obdobnému funkčnímu i morfologickému poškození jako u primárního ložiska. (1, 10, 16)

1.5 Inhibiční neurotransmiterový systém

Kyselina γ -aminomáselná (GABA, obr. 1) je nejdůležitější inhibiční neurotransmiter v CNS. Syntetizuje se v GABA-ergních presynaptických neuronech a následně se z nich uvolňuje do synaptické štěrbině.



Obr. 1 GABA (kyselina γ -aminomáselná) (19)

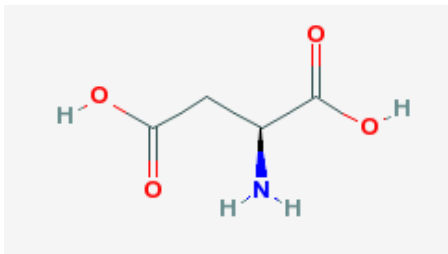
GABA-ergní inhibice může být presynaptická i postsynaptická. Při presynaptické inhibici dochází k uvolnění GABA do příslušného presynaptického zakončení s výsledným

snížením množství uvolněného excitačního neurotransmiteru. Postsynaptická inhibice je zprostředkována vazbou GABA na specifický postsynaptický receptor.

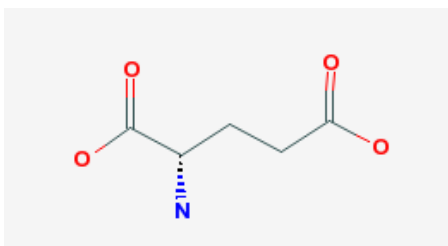
Existují dva typy GABA receptorů. Funkce ionotropního GABA_A receptoru je spjatá s membránovými Cl⁻ kanály. Po navázání GABA na receptor dojde ke zvýšení frekvence otevírání Cl⁻ kanálů, vstupu (infixu) Cl⁻ do buňky a k hyperpolarizaci membrány. Tímto rychlým typem neuronální inhibice se membrána stabilizuje a je méně vnímavá vůči vyvolání akčního potenciálu. Na GABA_B receptorech, které jsou spřaženy s G proteinem, probíhá pomalý typ neuronální inhibice. Snížením aktivity adenylátcyklázy se zvýší prostup K⁺ membránou a to sníží prostupnost Ca²⁺ kanálů což v konečném důsledku způsobí snížení uvolňování neurotransmiterů ze synaptického zakončení. (2)

1.6 Excitační neurotransmiterový systém

Nejdůležitějšími excitačními látkami jsou kyselina asparagová (obr. 2) a kyselina glutamová (obr. 3). Obě tyto aminokyseliny působí jako agonisté na GLU receptorech. Rozdílnost jejich působení závisí na typu receptoru. Stejně jako GABA se GLU uvolňuje v závislosti na otevření Ca²⁺ kanálů a vstupu Ca²⁺ do presynaptického zakončení. V excitačním systému nacházíme dva typy receptorů. Jednak ionotropní, které obsahují kation specifické kanály, jednak metabotropní receptory spřažené s G-proteinem. (2)



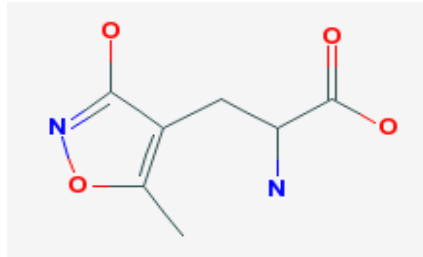
Obr. 2 Kyselina asparagová (2-aminobutandiová) (20)



Obr. 3 Kyselina glutamová (2-aminopentandiová) (21)

1.6.1 AMPA receptory

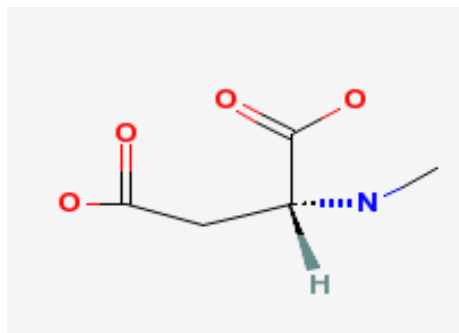
Vazba GLU na AMPA (obr. 4) receptor způsobí influx Na^+ , kanál se otevře a to způsobí depolarizaci membrány. Na^+ kanály rychle aktivují a deaktivují. Tyto receptory jsou velmi málo propustné pro Ca^{2+} .



Obr. 4 AMPA (amino-3-hydroxy-5-metyl-4-isoxazol propionová kyselina) (22)

1.6.2 NMDA receptory

Aktivace NMDA (obr. 5) receptorů je pomalejší než u AMPA. Tyto receptory mají dvě vazebná místa. Vazebné místo pro glycin, který je nezbytný pro aktivaci, a zvyšuje odpověď receptoru (glycin funguje jako tzv. koagonista) a vazebné místo pro GLU. Navázáním GLU dojde k otevření Na^+ a Ca^{2+} iontových kanálů a k depolarizaci. Modulace NMDA receptorů je způsobena ionty Mg^{2+} , polyaminy a steroidy. Mg^{2+} způsobí blokádu kanálu i po navázání glycinu a GLU a preventivně zabraňuje excitaci. Čím menší je polarizace membrány, tím se zmenšuje schopnost Mg^{2+} blokovat kanál. (2)



Obr. 5 NMDA (*N*-metyl-*D*-asparagová kyselina) (23)

1.7 Poškozené buněčné mechanismy

Podráždění neuronů a rozšíření vzruchů na sousední neurony je usnadněno také poškozenými buněčnými mechanismy.

Dendrity pyramidových buněk kůry obsahují napěťově řízené Ca^{2+} kanály, které svým otevřením umožní šíření depolarizační vlny membránou nervové buňky. Při lézích neuronů jsou tyto kanály více exprimovány. Díky hypomagnezémii navíc nedochází k jejich inhibici.

Zvýšená extracelulární koncentrace K^+ působí depolarizačně (snížení efluxu K^+ skrz K^+ kanály v důsledku nižšího koncentračního spádu) a navíc podporuje aktivaci Ca^{2+} kanálů.

Kvůli zvýšené extracelulární koncentraci K^+ vzniká nedostatečný membránový gradient K^+ . Ten je za normálních okolností vytvářen Na^+/K^+ -ATPázou. V důsledku poškození (hypoxie, hypoglykémie...) však není pro práci Na^+/K^+ -ATPázy dostatek energie a usnadňuje se depolarizace nervové buňky.

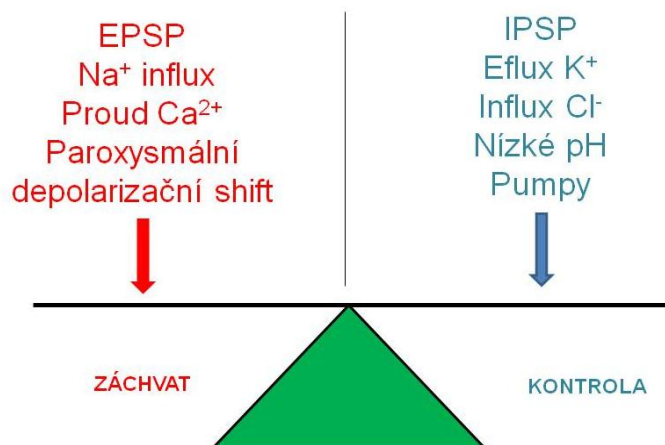
Glutamát-dekarboxyláza, enzym který se podílí na tvorbě GABA, potřebuje jako kofaktor vitamin B_6 (pyridoxalfosfát). Pokud je vitamínu B_6 v těle nedostatek nebo je geneticky snižená afinita enzymu k tomuto vitamínu, je vznik epilepsie usnadněn, protože se netvoří dostatek GABA. (13)

1.8 Poškození rovnováhy excitačních a inhibičních mechanismů

I malá dysbalance mezi excitačními a inhibičními mechanismy může vyvolat záchvat (obr. 6). Jakýkoliv přenos informace začíná vznikem a propagací akčního potenciálu. Kombinace zvýšeného excitačního účinku a zároveň snížení funkcí mechanismů inhibice zvyšuje celkovou excitabilitu určitých částí nervového systému. V konečném důsledku může být navozen stav hyperexcitability, kdy je usnadněn vznik a šíření v podstatě již patologických vzruchů vedoucích ke vzniku záchvatů. Abnormality v metabolismu nebo transportu GLU hrají důležitou úlohu v iniciaci, šíření a udržení epileptické aktivity. Tato teze je potvrzena i zjištěním, že epileptici mají v mozku zvýšenou hladinu právě GLU a byl nalezen i vyšší počet GLU receptorů. (2)

Vyvolávající fenomén záchvatu je paroxysmální depolarizační posun klidového membránového potenciálu příslušných neuronů (paroxysmal depolarisation shift, PDS). Může být usnadněn i účastí Ca^{2+} kanálů. Vtěkající Ca^{2+} otevírá nespecifické kationové kanály a tím dojde k depolarizaci. Tu ukončí otevření K^+ a Cl^- kanálů aktivovaných také pomocí Ca^{2+} . K záchvatu dojde, pokud je excitováno dostatečné množství sousedních neuronů. (13)

Neuronální excitabilita je sice nevyhnutelnou, nikoliv však zcela postačující podmínkou pro vyvolání a šíření epileptického záchvatu. Existují dále mechanismy, zajišťující synchronizaci aktivity celých neuronálních populací. Úplné vysvětlení tohoto jevu není dosud známé. Svůj význam však zde má účast rekurentních inhibičních okruhů. Přibližně řečeno zde dochází na jedné straně k simultánní inhibici určitého souboru neuronů, na druhé straně pak k excitaci jiného - menšího - souboru nervových buněk. (2)



Obr. 6 Rovnováha mezi záchvatem a kontrolovaným stavem

Obrázek vystihuje, jak křehká je rovnováha mezi možností vzniku záchvatu a plně kontrolovaným stavem. (Přepřacováno z 27)

2 Mechanismy účinku antiepileptik

Jako AE označujeme léčiva, která se používají k symptomatické terapii různých forem epilepsie. Také se používají k léčbě neuropatických, neuralgických a centrálních bolestí. Působí obecně tak, že zvyšují křečový práh (snižují křečovou pohotovost) a přitom významněji neovlivňují excitabilitu fyziologických motorických funkcí. Proto je často používán alternativní název této skupiny léčiv a to antikonvulziva. Konečným efektem jejich působení je tlumení schopnosti epileptických neuronů vyvolávat výboje a zpravidla i redukce synchronizace v epileptických populacích neuronů tak, že dochází ke snížení šíření abnormální aktivity. (9, 16)

Současná AE mohou ovlivňovat v mozku jednu nebo více cílových struktur (iontové kanály, mediátory, enzymy atd.). U některých AE není jejich mechanismus účinku zcela znám. (16)

Podle mechanismu účinku dělíme AE na:

1. AE stabilizující membránu neuronů a to:

- a) Vazbou na napětově řízené Na⁺ kanály
- b) Vazbou na napětově řízené Ca²⁺ kanály (T-typu)

2. AE ovlivňující funkce neurotransmiterů a to:

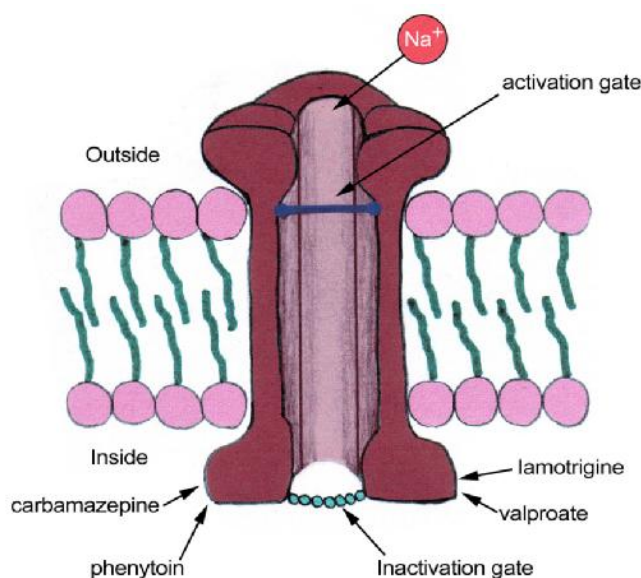
- a) Snížením degradace/reuptake GABA
- b) Přímou stimulací GABA_A receptoru
- c) Potlačením účinku excitačních aminokyselin

3. AE s jiným mechanismem účinku

2.1 AE stabilizující buněčné membrány neuronů

2.1.1 AE vázající se na napětově řízený Na⁺ kanál

AE z této skupiny prodlužují inaktivaci napětově řízených Na⁺ kanálů (sodík nemůže proudit do buňky), a tím nepřímo snižují schopnost neuronů rychle se reaktivovat a generovat další akční potenciál (obr. 7). Intenzita blokády je přímo úměrná frekvenci výbojů. Čím častěji v určitém čase depolarizace proběhne, tím větší množství AE se na inaktivační vrátka Na⁺ kanálů naváže a tím více jsou tyto inhibovány. Tento jev pak s výhodou využíváme, protože AE projevují určitou selektivitu k více aktivním neuronům, které potřebujeme inhibovat. (8, 9, 27)

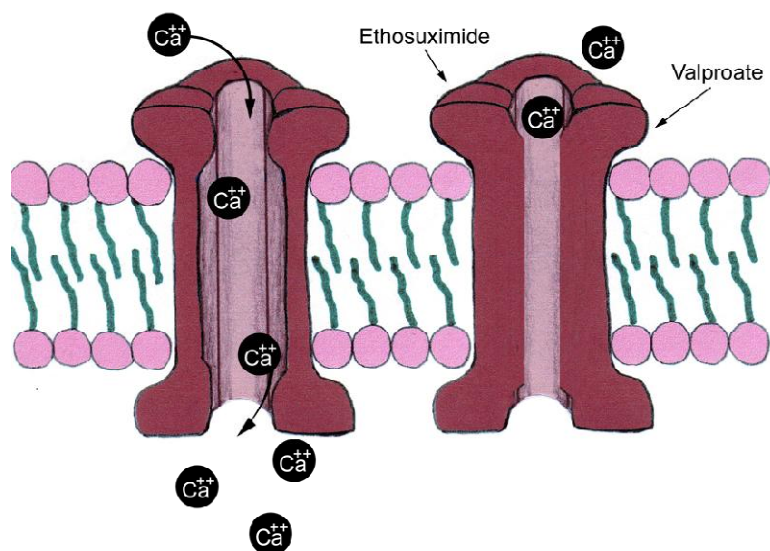


Obr. 7 Blokáda Na⁺ kanálů

AE mohou inhibovat průnik Na⁺ do buňky tím, že se navážou na inaktivační vrátka (na obrázku: inactivation gate), a tak prodlužují inaktivaci kanálu. (27)

2.1.2 AE vázající se na napětově řízený Ca²⁺ kanál

T-typ napětově řízeného Ca²⁺ kanálu se podílí na excitaci neuronu a je aktivován nízkými hodnotami napětí. Pomalý depolarizující vstup vápníku do buňky usnadňuje vznik nového akčního potenciálu. AE z této skupiny inhibují vstup Ca²⁺ do neuronů, a tím snižují jejich aktivitu (obr. 8). Vysoká aktivita tohoto typu Ca²⁺ kanálů v interneuronech thalamu způsobuje patrně vznik absencí, protože produkují výboje komplexů hrot - vlna o frekvenci 3 Hz. (9, 27)



Obr. 8 Vazba AE na napětově řízený Ca^{2+} kanál

Levá část obrázku ukazuje normální stav - Ca^{2+} volně proudí do neuronu. Vazba AE na Ca^{2+} kanál způsobí inhibici vstupu Ca^{2+} do buňky. (27)

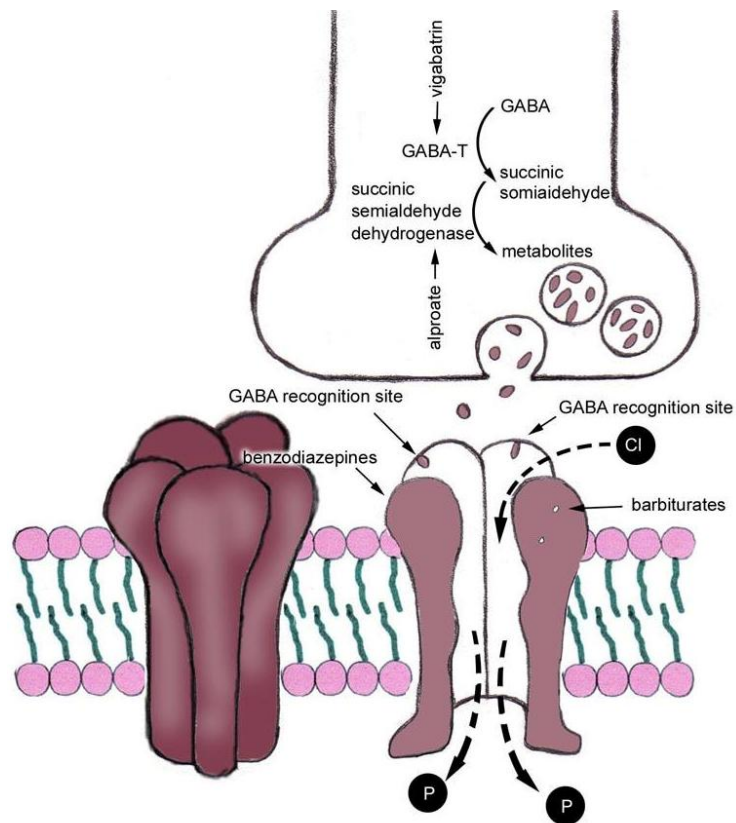
2.2 AE inhibující funkce neurotransmiterů

2.2.1 AE snižující biodegradaci/reuptake GABA

Tato AE zasahují do syntézy, biodegradace a uvolňování GABA. Jejich účinkem je tedy delší působení GABA na synapsi nebo zvýšení syntézy GABA nebo snížení její degradace. Například vigabatrin ireverzibilně inhibuje GABA biodegradční enzym GABA-transaminázu takže GABA může v synaptické štěrbině působit déle (obr. 9). Tiagabin inhibuje GAT-1 transportér, a tím snižuje příjem GABA zpět nesynaptických zakončení neuronů. Kyselina valproová inhibuje GABA-transaminázu a sukcinyl-semialdehyd-dehydrogenázu (obr. 9), které rozkládají GABA. (9, 27)

2.2.2 AE stimující GABA_A receptor

AE tohoto typu usnadňují účinek GABA na GABA_A receptorech. Následné zvýšení influxu Cl^- do buňky způsobí hyperpolarizaci a stabilizuje se tak membrána neuronu (obr. 9). (9, 27)



Obr. 9 Stimulace GABA_A receptoru, ovlivnění biodegradace GABA

Na obrázku vidíme možnosti působení AE na synapsi. Inhibici GABA-transaminázy (na obrázku GABA-T) a sukcinyl-semialdehyd-dehydrogenázy způsobenou valproátem. Další možností působení AE na GABA_A receptor je jeho stimulace, čímž dojde ke zvýšení influxu Cl⁻ do buňky a k hyperpolarizaci a stabilizuje se tak membrána neuronu. Takto působí barbituráty a benzodiazepiny. (27)

2.2.3 AE potlačující účinky excitačních aminokyselin

AE působí na NMDA a AMPA receptorech jako antagonisté GLU. Do této skupiny zařazujeme dvě látky. Topiramát blokuje NMDA receptory a felbamát působí blokádu na AMPA receptorech. (9, 27)

2.3 AE s jiným mechanismem účinku

Pyrolidonový derivát levetiracetam (LEV) se svým mechanismem účinku odlišuje od dosud používaných AE. V preklinických studiích bylo zjištěno, že LEV se v CNS váže na jeden ze tří takzvaných vezikulárních proteinů (synaptic vesicle protein) označený jako SV2A, který se nachází v celém mozku. Tento synaptický protein má pravděpodobně jistou modulační funkci při exocytóze synaptických vezikul (je zřejmě součástí procesů fúze vezikul umožňující následnou exocytózou mediátoru), a tak se uplatňuje při regulaci uvolňování mediátorů do

synaptické štěrby. Nedostatek SV2A má za výsledek pokles napětově závislé neurotransmise, zatímco na potenciálu nezávislá neurotransmise zůstává neovlivněna. Mimo to LEV účinkuje jako parciální antagonist Ca²⁺ kanálů N typu a snižuje tak cytosolovou koncentraci Ca²⁺ a tím opět přispívá k útlumu exocytózy. (7)

2.4 Tabulka mechanismů účinku AE

Následující tabulka zařazuje jednotlivá AE podle jejich mechanismu účinku. Jelikož mají některá AE mnohočetný mechanismus účinku, nacházejí se ve více kolonkách zároveň.

Tab. 1 Mechanismy účinků AE

Vazba na Na ⁺ kanál	Vazba na Ca ²⁺ kanál	GABA-ergní působení	Antagonisté glutamátu	SV2A
Phenytoin	Ethosuximid	Benzodiazepiny	Topiramát	Levetiracetam
Carbamazepin	Valproát	Barbituráty	Felbamát	
Lamotrigin	Pregabalin	Topiramát		
Valproát	Zonisamid	Vigabatrin		
Topiramát		Tiagabin		
Zonisamid		Gabapentin		
		Valproát		

(Přepřeváno z 27)

3 NÚ vybraných antiepileptik

3.1 NÚ definice dle zákona o léčivech

„Nežádoucím účinkem léčivého přípravku se rozumí nepříznivá a nezamýšlená odezva na jeho podání, která se dostaví po dávce běžně užívané k profylaxi, léčení či určení diagnózy onemocnění nebo k obnově, úpravě či jinému ovlivnění fyziologických funkcí; v případě klinického hodnocení léčivých přípravků jde o nepříznivou a nezamýšlenou odezvu po podání jakékoli dávky.

Nežádoucí příhodou se rozumí jakákoli nepříznivá změna zdravotního stavu postihující pacienta nebo subjekt hodnocení, který je příjemcem léčivého přípravku, i když není známo, zda je v příčinném vztahu k léčbě tímto přípravkem.

Závažnou nežádoucí příhodou se rozumí taková nežádoucí příhoda, která má za následek smrt, ohroží život, vyžaduje hospitalizaci nebo prodloužení probíhající hospitalizace, má za následek trvalé či významné poškození zdraví či vznik pracovní neschopnosti, nebo se

projeví jako vrozená anomálie či vrozená vada u potomků, a to bez ohledu na použitou dávku léčivého přípravku.

Závažným nežádoucím účinkem se rozumí takový nežádoucí účinek, který má za následek smrt, ohrozí život, vyžaduje hospitalizaci nebo prodloužení probíhající hospitalizace, má za následek trvalé či významné poškození zdraví či vznik pracovní neschopnosti, nebo se projeví jako vrozená anomálie či vrozená vada u potomků.

Neočekávaným nežádoucím účinkem léčivého přípravku se rozumí takový nežádoucí účinek, jehož povaha, závažnost nebo důsledek jsou v rozporu s informacemi uvedenými v souhrnu údajů o přípravku u registrovaného léčivého přípravku nebo jsou v rozporu s dostupnými informacemi, například se souborem informací pro zkoušejícího u hodnoceného léčivého přípravku, který není registrován.“ (29)

3.1.1 Typy nežádoucích účinků

Všechna léčiva mají kromě svých pozitivních farmakologických účinků i řadu NÚ. Tyto se vzájemně liší svou závažností, někdy jsou zanedbatelné, jindy se kvůli nim musí ukončit terapie, protože mohou poškodit pacienta nebo vést až k jeho úmrtí. S některými dopředu počítáme, některé jsou neočekávané, mnohdy jsou také závislé na dávce. (16)

Popisujeme několik typů NÚ:

1. Typ A (augmented) - NÚ je předvídatelný závislý na farmakologických vlastnostech a na dávce léčiva
2. Typ B (bizarre) - NÚ nelze předpovídat a je nezávislý na dávce
3. Typ C (chronic) – NÚ souvisí s dlouhodobým podáváním léčiva
4. Typ D (delayed) – NÚ, který se projeví až po delší době (teratogenita, kancerogenita)
5. Typ E (end of the treatment effect) – syndrom z vysazení
6. Typ F (failure of therapy) – požadovaný léčebný účinek léčiva selhal (16)

3.1.2 Nežádoucí účinky podle četnosti výskytu

„Velmi časté - více než 1/10 pacientů

Časté - více než 1/100 pacientů

Méně časté - 1/100 až 1/1 000 pacientů

Vzácné - 1/1 000 až 1/ 10 000 pacientů (v kategorii vzácných se mohou nacházet i závažné, život ohrožující nežádoucí účinky).

Velmi vzácné - 1 na více než 10 000 pacientů“ (30)

3.2 Nežádoucí účinky antiepileptik

Stejně jako všechna léčiva mají i AE NÚ. Jelikož je léčba AE většinou dlouhodobá (chronická) a často celoživotní, je nutné snížit množství NÚ na minimum. K tomu lze významně přispět individuální titrací terapeutické dávky AE, pravidelným sledováním hodnot krevního obrazu, případně i dalších biochemických ukazatelů, léky v případě potřeby vysazovat postupně a pomalu zvyšovat dávky při přechodu na jiné AE.

Obecně lze říci, že AE 3. generace mají více úskalí, protože jejich NÚ a interakce nejsou příliš známé (oproti AE 1. a 2. generace).

V průběhu léčby pociťuje až 61 % pacientů léčených AE NÚ. Nejčastějším projevem chronické toxicity jsou: poruchy paměti, učení, změny chování, závratě, úzkost a obavy z dalšího záchvatu, ospalost, diplopie, kožní projevy, poruchy funkce jater a další.

International Bureau for Epilepsy (Mezinárodní úřad pro epilepsii) provedl výzkum, ve kterém bylo prokázáno, že vedlejší účinky AE léčby mají negativní dopad na mozkovou činnost. Výzkumu se zúčastnilo 425 epileptiků z pěti zemí Evropy. 56% respondentů uvedlo, že spojují své problémy s užíváním AE. Nejčastěji pacientům vadilo to, že jsou ospalí a unavení, zapomínají jména a tváře lidí, jsou letargičtí a mají zvýšenou chuť k jídlu.

Výsledky studie:

„44 % epileptiků má problémy s učením nových věcí

45 % epileptiků pociťuje mírně nebo podstatně zpomalené myšlení

59 % epileptiků velmi často pociťuje ospalost či únavu

48 % epileptiků cítí mírnou nebo výraznou letargii

63 % epileptiků má pocit, že kvůli účinkům léčby nebyli schopni dokončit určitý úkol.“(32)

NÚ z dlouhodobého užívání jsou velmi různorodé. Induktory cytochromu P (CYP) jako karbamazepin a barbituráty způsobují při dlouhodobém podávání osteopenii. Valproát zvyšuje krvácivost, karbamazepin může působit neuropatie. U phenytoinu je známá hyperplazie dásní.

NÚ akutní idiosynkratické jsou zejména aplastické anémie, agranulocytózy, alergické dermatitidy nebo akutní selhání jater. Tyto NÚ se nevyskytují často asi u 1 : 50 000 pacientů, ale jsou velmi závažné a pokud nejsou včas odhaleny, mohou skončit i smrtí pacienta. (11, 33)

3.2.1 Dávková (ne)závislost nežádoucích účinků antiepileptik

Protože mnoho NÚ u AE se vyskytuje poměrně často a je závislých na dávce, můžeme je odstranit úpravou dávkování, a tak zvýšit kvalitu života pacienta a také jeho compliance, která je u léčby epilepsie obzvlášť důležitá.

Na dávce závislé NÚ jsou podobné u všech AE. Často se vyskytuje útlum, ospalost, nystagmus, ataxie, u těžších případů i diplopie a psychické změny. Tyto NÚ se při doporučených hladinách vyskytují vzácně. Pokud se však objeví, jedná se pravděpodobně o nesnášenlivost a je na snadě lék vysadit. I při správném dávkování může dojít k subintoxikaci, kdy se NÚ vystupňují. Zde je na místě vyšetření sérových hladin a následná úprava dávky. (11) Tabulka 2 ukazuje na dávkovou závislost NÚ různých AE. Mnohé z NÚ, které se objevují v dotazníku pro pacienty, jsou právě ve skupině na dávce závislých.

Tab. 2 Dávkově závislé a nezávislé NÚ

Lék	Na dávce závislý NÚ	Na dávce nezávislý NÚ
Ethosuximid	nauzea, vomitus, bolest hlavy, ospalost, letargie	vyrážka, erytéma multiflore
Phenobarbital	únavnost, poruchy paměti, deprese	hepatotoxicita, exantém, dermatitida
Phenytoin	ataxie, ospalost, diplopie, nystagmus	vyrážka, hepatotoxicita, teratogenita, krevní dyskrázie
Gabapentin	ospalost, diplopie, ataxie, bolest hlavy	
Karbamazepin	diplopie, ospalost, bolest hlavy, nauzea	fotosenzibilizace, hepatotoxicita, agranulocytóza
Clonazepam	únavnost, ospalost, ataxie	vyrážka, trombocytopenie
Lamotrigin	bolest hlavy, ospalost, diplopie, ataxie	diseminovaná intravaskulární koagulace, selhání jater
Topiramát	únavnost, nervozita, ospalost	
Valproát	dyspepsie, nauzea, vomitus, ospalost	anémie, trombocytopenie, hepatotoxicita
Vigabatrin	ospalost, zmatenost, přírůstek váhy	poruchy chování, psychóza

(Přepřeváno z 8)

3.2.2 Některé NÚ AE, která užívají respondenti studie

3.2.2.1 KARBAMAZEPIN (CBZ)

Nejčastější NÚ je rash asi u 10 % pacientů v prvních týdnech léčby. Agranulocytóza je poměrně vzácná, vyskytuje se asi u 1 pacienta na 100 000 – 200 000 exponovaných. Častým NÚ, ale klinicky nevýznamným je mírná leukopenie. NÚ na CNS jsou závislé na dávce. Nejčastější jsou závratě, diplopie, rozmazané vidění a sedace. (15, 16, 40)

3.2.2.2 GABAPENTIN (GBP)

Nejčastěji se vyskytuje somnolence (19,3 % pacientů) a závratě (17,1 % pacientů). Mohou se vyskytnout i GIT potíže a vzestup tělesné hmotnosti. (15, 16, 40)

3.2.2.3 LAMOTRIGIN (LTG)

Poměrně často se objevuje podrážděnost, bolest hlavy, závratě, diplopie, rozostřené vidění, podrážděnost, únava, nauzea, zvracení, průjem a vyrážky. NÚ na CNS se vyskytují častěji, pokud je LTG kombinován s CBZ, protože se zvýší hladina epoxy metabolitu CBZ o 45 %. A právě epoxy metabolit CBZ je zodpovědný za závažné kožní a kognitivní NÚ. (6, 15, 16, 40)

3.2.2.4 LEVETIRACETAM

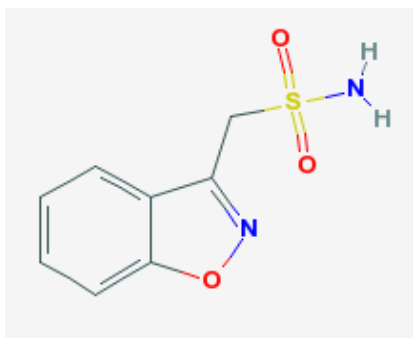
Ospalost, slabost a závratě jsou nejčastější NÚ po zahájení léčby. U 13 % pacientů jsou referovány změny nálady, podrážděnost, hostilita, nervozita. Dále se vyskytují poruchy paměti, bolesti břicha, průjem, zvracení, vyrážky a svědění. (15, 16, 40)

3.2.2.5 TOPIRAMÁT (TPM)

Často se vyskytuje únava, GIT potíže a závratě. V postmarketingovém sledování se NÚ na CNS vyskytly u 41,4 % pacientů. Asi 15% pacientů má poruchy kognitivních funkcí, psychické poruchy a zpomalené myšlení. Do tří měsíců od zahájení léčby se vyskytuje redukce tělesné hmotnosti. U 1,5% pacientů se vyskytuje nefrolitiáza. (15, 16, 40)

4 Farmakologie zonisamidu

Zonisamid (ZNS) je AE, které je indikováno jako přídatná léčba u dospělých pacientů s parciálními záchvaty se sekundární generalizací či bez ní. I přesto, že jeho indikace v souhrnu údajů o přípravku (SPC) nezahrnuje děti, je v ČR podáván u dětských pacientů ve stejné indikaci jako u dospělých. ZNS není svou chemickou strukturou podobný ostatním AE, podobá se spíše sulfonamidům. Je to derivát benzisoxazolu (obr. 10). Byl poprvé syntetizován v roce 1974 v Japonsku, kde byl také v roce 1989 uveden na trh. Na trhu v České republice je registrován od roku 2008. Z experimentů vychází jako širokospektré AE. Klinicky bylo zjištěno, že je účinný i u progresivních myoklonických epilepsií, kde jiná AE selhala.



Obr. 10 Zonisamid (24)

Chemickým názvem: 1,2-benzisoxazol-3-methan-sulfonamid.
Molekulová hmotnost: 212.225720 g/mol. Sumární vzorec:
 $C_8H_8N_2O_3S$. ATC klasifikace. N03AX15 Zonisamid. (16, 35, 40)

4.1 Klinické studie

Účinnost ZNS v dávkách 400 mg/den dosahovala až 41% úspěšnosti ve snížení frekvence záchvatů oproti 9% úspěšnosti při podávání placebo. V recentních studiích došlo u pacientů s refrakterní epilepsií k redukci frekvence záchvatů o 42 % při dávce ZNS 300 mg/den a při dávce 500 mg/den o 51 % oproti 18 % u placebo.

Ve dvouleté klinické studii zůstalo u léčby ZNS 60 % pacientů. To je více než při léčbě TPM, což je významný údaj zohledňující účinnost i tolerabilitu léčby. (5)

4.2 Mechanismus účinku

Mechanismus účinku ZNS je vícečetný. Způsobuje blokádu napěťových Na^+ a Ca^{2+} kanálů, váže se na $GABA_A$ receptor a zvyšuje jeho aktivitu. Je také slabým inhibítorem karboanhydrázy (na základě in-vitro studií), což ovšem nemá vliv na jeho antikonvulzivní aktivitu. (25, 26, 34, 40)

4.2.1 Karboanhydráza

Karboanhydráza (karbonátdehydratáza) je enzym (lyáza), který katalyzuje reverzibilní přeměnu oxidu uhličitého CO_2 a vody H_2O na kyselinu uhličitou H_2CO_3 . Inhibitory karboanhydrázy acetazolamid, dorzolamid aj. se užívají jako antiglaukomatika (snižují tvorbu nitrooční tekutiny), případně i jako antiepileptika. Zvyšují totiž koncentraci H^+ intracelulárně a snižují tak pH. Extracelulárně se zvyšuje hladina K^+ , který pufruje acido-bazickou rovnováhu. Tyto jevy vyústí v hyperpolarizaci a ke zvýšení záchvatového prahu. (17, 25, 26, 34, 40)

4.3 Absorpce

ZNS se po podání per os (p. o.) absorbuje téměř úplně. Maximální koncentrace v plazmě je dosažena za 2 – 5 hodin po podání, ustálené plazmatické koncentrace dosahuje během

13 dnů. Biologickou dostupnost po p. o. podání neovlivňuje potrava, takže se ZNS může užívat nezávisle na jídle nebo s jídlem. (25, 26, 34, 40)

4.4 Distribuce

Vyšší koncentrace než v plazmě nacházíme v mozku, kde se více distribuuje do kortexu než do subkortikálních struktur. Na plazmatické proteiny se váže ze 40 – 50 %. (25, 26, 34, 38)

4.5 Metabolismus

First-pass efekt je zanedbatelný. Metabolismus ZNS probíhá z 65 % prostřednictvím enzymatického systému CYP 450 3A4 v játrech za vzniku 2-sulfamoyl-acetyl-fenolu a N-acetyl-zonisamidu. Přibližně 35 % podaného ZNS je vyloučeno močí v nezměněné formě, 15% jako N-acetyl-zonisamid a zbylých 50 % jako glukuronid. Metabolity nemají antikonvulzivní aktivitu. Sám ZNS není induktorem ani inhibítoem CYP 3A4 ani žádného z jeho dalších izoenzymů. (25, 26, 34, 40)

4.6 Exkrece

Metabolity a zbytek nezměněného léčiva jsou z 85% exkretovány ledvinami (clearance po p. o. podání je přibližně (0,70 l/h). Zbývajících 15% je vyloučeno stolicí. Eliminační poločas je 63 hodin pokud nejsou přítomny induktory nebo inhibitory CYP 3A4. Při současném podání s fenytoinem se poločas sníží na 27 hodin, po podání s fenobarbitalem je poločas 38 hodin, při současném podání s karbamazepinem 36 hodin a při současném podání s valproátem je poločas 46 hodin. (25, 26, 34, 40)

4.7 Lékové interakce

In vitro studie s použitím lidských jaterních mikrozomů vykazují nulovou nebo malou (<25%) inhibici isoenzymů 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 nebo 3A4 CYP 450. Nepředpokládáme tedy, že by ZNS ovlivňoval farmakokinetiku jiných léčiv prostřednictvím mechanismů zprostředkovaných CYP 450.

U pacientů s epilepsií nedošlo při podávání ZNS ke klinicky významným účinkům na farmakokinetiku karbamazepinu, lamotriginu, phenytoinu nebo valproátu sodného. Neexistuje dostatek údajů pro vyloučení farmakodynamických interakcí s inhibitory karboanhydrázy. Jak je

uvedeno v předchozím odstavci inhibitory a induktory CYP 450 ovlivňují eliminační poločas ZNS.

Kombinace s léčivými přípravky, které mohou vést ke vzniku urolitiázy, může zvýšit riziko vzniku ledvinových kamenů.

In vitro studie také ukázaly, že je ZNS slabým inhibitorem P glykoproteinu. Takže teoreticky může ovlivnit farmakokinetiku látek, které jsou substráty P glykoproteinu. Proto se doporučuje u pacientů užívajících digoxin atd. postupovat opatrně. (14, 25, 26, 33, 40)

4.8 Kontraindikace

Jak již bylo, řečeno podobá se ZNS strukturou spíše sulfonamidům, a proto při jeho podávání musíme dbát opatrnosti u pacientů s přecitlivělostí právě na sulfonamidová antibiotika (ATB), u nichž je kontraindikován. (25, 26, 34, 40)

4.9 Nežádoucí účinky

Mezi nejčastější vedlejší účinky patří psychiatrické poruchy (agitovanost, iritabilita, stav zmatenosti, deprese), poruchy nervového systému (ataxie – neschopnost koordinovat svalové pohyby, závratě, zhoršení paměti, spavost), diplopie, bolesti hlavy, nauzea a anorexie. K nejdůležitějším pozorovaným vedlejším účinkům patří: hypersenzitivní reakce (závažné vyrážky, včetně případů Stevensova-Johnsonova syndromu – život ohrožující typ alergické reakce postihující kůži, sliznice dutiny ústní...), křeče, maligní neuroleptický syndrom, rabdomyolýza a ledvinové kameny, které se objevují v 1,5% případů. Také vzrůstá hodnota bikarbonátů v krvi.

23. února 2009 vydala Food and Drug Administration (FDA) varování, že ZNS může způsobit u některých pacientů. metabolickou acidózu. Doporučuje se proto před zahájením léčby ZNS provést laboratorní vyšetření hladiny bikarbonátu v séru v průběhu léčby toto vyšetření pravidelně opakovat, i když se nebudou klinicky projevovat příznaky acidózy. (25, 26, 34, 36, 40)

Tab. 3 Výskyt NÚ ZNS oproti placebo

Výskyt NÚ při léčbě ZNS oproti placebo v %		
	Zonegran (n= 269)	Placebo (n= 230)
Bolest hlavy	10	8
Bolest břicha	6	3
Chřipkový syndrom	4	3
Anorexie	13	6
Nevolnost	9	6
Průjem	5	2
Dyspepsie	3	1
Sucho v ústech	2	1
Zácpa	2	1
Závrať	13	7
Ataxie	6	1
Nystagmus	4	2
Parestézie	4	1
Zmatenost	6	3
Potíže s koncentrací	6	2
Potíže s pamětí	6	2
Psychická zpomalenost	4	2
Agitace	9	4
Deprese	6	3
Nespavost	6	3
Úzkost	3	2
Nervozita	2	1
Spavost	17	7
Únava	8	6
Rýma	2	1
Vyrážka	3	2
Diplopie	6	3
Změny chuti	2	0
Řečové abnormality	5	2
Potíže s verbálním projevem	2	1

(Přepřacováno z 28)

4.9.1 Úbytek váhy

Jedním z NÚ ZNS je i váhový úbytek. Od března 2000 do března 2001 probíhala v Medical Center of Duke University v USA dvojitě zaslepená randomizovaná placebem kontrolovaná klinická studie, které se účastnilo 60 pacientů. 55 žen a 5 mužů bralo po 16 týdnů buď ZNS (n = 30) nebo placebo (n = 30). Dávka ZNS začínala na 100 mg/den

a zvyšovala se až do 400 mg/den (pacientům, u kterých došlo k poklesu hmotnosti o méně než 5 % po 12 týdnech, byla dávka navýšena na 600 mg/den).

Pacienti měli naplánovanou nízkokalorickou dietu (- 500 Kcal/den) a byli vyzváni ke zvýšení pohybové aktivity. Studie měla dvě fáze. První fáze trvala 16 týdnů. Pacienti byli kontrolováni v 0., 2., 4., 8. a 16. týdnu a v prodloužené fázi pak po 4 týdnech.

Skupina pacientů, které byl podáván ZNS, zhubla po 16 týdnech průměrně o 5,9 kg oproti 0,9 kg u pacientů na placebo. Po 32 týdnech byl úbytek u skupiny se ZNS 9,2 kg oproti 1,5 kg u placeba.

Další studie byla retrospektivní analýza změn hmotnosti u pacientů s epilepsií po nasazení ZNS. 103 pacientů bylo rozděleno do skupin podle BMI. Do 13. +/- 7,2 měsíce léčby se průměrná tělesná hmotnost snížila o -3,7% +/- 9,1%, což ukazuje vysokou interindividuální variabilitu (-36 % až +32 %). Úbytek hmotnosti > 5 % byl dokumentován u 35 % pacientů, ke zvýšení tělesné hmotnosti >5% došlo u 14 % pacientů. Změny hmotnosti nekorelovaly s denní dávkou ZNS. Výraznějších ztrát dosáhli pacienti s nadváhou. Ztráta hmotnosti se po vysazení ZNS ukázala reverzibilní. (4, 18, 40)

4.10 Dávkování

ZNS vyžaduje pomalou titraci, podává se obvykle v jedné nebo ve dvou denních dávkách. Účinná dávka je 300-500 mg/den. Léčba se obvykle zahajuje dávkou 50 mg 2× denně. Po 1 týdnu lze zvýšit dávku až na 100 mg/den, dále se může dávka zvyšovat v týdenních intervalech až o 100 mg. Maximální dávka je 500 mg denně. U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin nebo jater a neužívajících léčiva indukující CYP 3A4 by mělo být zváženo použití dvoutýdenních intervalů.

Pokud je třeba léčbu přerušit nebo snížit dávky ZNS, musí se vysazovat postupně. V klinických studiích se používalo snížení dávky o 100 mg každý týden a souběžně byla upravena dávka dalších AE.

Nejnižší použitá dávka u respondentů této studie je 75 mg/den a nejvyšší dávka je 300 mg/den. (25, 26, 34, 40)

4.11 Těhotenství a kojení

Při studiích na zvířatech se prokázala reprodukční toxicita ZNS. Proto nesmí být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě po dobu jednoho měsíce po ukončení terapie ZNS používat účinnou antikoncepci.

V klinických studiích se prokázalo, že ZNS neovlivňuje hladiny hormonů perorální antikoncepce v séru.

ZNS se vylučuje do mateřského mléka, kde je jeho koncentrace podobná jako v plazmě. Pacientky léčené ZNS nesmí kojit v průběhu léčby a ještě měsíc po jejím ukončení, protože ZNS má dlouhou retenční dobu. (25, 26, 34, 40)

4.12 Další poznámky k farmakoterapii ZNS

U pacientů s poruchou funkce ledvin je třeba opatrnosti a pomalejší titrace. Přípravek se musí vysadit, pokud dojde k akutnímu renálnímu selhání, nebo když se trvale zvýší hodnoty kreatininu v séru. U pacientů se závažnou poruchou funkce jater se použití nedoporučuje. Opatrně se musí postupovat i u pacientů, kteří mají nefrolitiázu jen v rodinné anamnéze.

Je třeba upozornit pacienty na dodržování hydratace organismu a na to, aby se vyhýbali nadměrným teplotám, protože může dojít ke snížení pocení a ke zvýšení tělesné teploty. Zvláště u pediatrických pacientů byly hlášeny takové případy. Opatrnost je nutná při současném podávání s jinými léčivými přípravky, které pacienty činí náchylné k potížím spojeným s působením tepla, např. další inhibitory karboanhydrázy a přípravky s anticholinergní aktivitou.

U pacientů predisponujících k acidóze (tzn. u pacientů s onemocněním ledvin, těžkými respiračními poruchami, průjmem, ketogenní dietou...) se může vyskytnout hyperchloremická non-anion gap metabolická acidóza. Úbytky bikarbonátů jsou obvykle nízké až střední, vzácně mohou být závažné. Riziko metabolické acidózy způsobené ZNS je častější a závažnější u mladších pacientů.

U pacientů, u nichž se objeví jinak nevysvětlený exantém, je nutno zvážit vysazení přípravku.

U pacientů, u nichž se objevují silné bolesti svalů nebo slabost, se doporučuje vyhodnotit markery poškození svalů, konkrétně kreatinfosfokinázu. (25, 26, 34, 40)

4.13 Zonegran

ZNS je obsažen v jediném u nás registrovaném léčivém přípravku Zonegran, který byl v České republice uveden na trh 15. 9. 2008. Existuje v několika sítích a velikostech balení:

Zonegran: por cps dur 28×25 mg, 56×50mg, 98×100 mg (obr. 11, 12, 13).



Obr. 11 Zonegran tobolky, vzhled jednotlivých balení (37)



Obr. 12 a 13 Vzhled kapslí Zonegranu (38)

Výdej Zonegranu je vázán na recept a navíc má preskripční omezení:

„L - léčivé přípravky a potraviny pro zvláštní lékařské účely, obsahující léčivou látku takto označenou, předepisuje lékař se specializací v příslušném oboru (dále jen "odborný lékař") nebo lékař příslušného specializovaného pracoviště, nebo na základě písemného doporučení odborného lékaře ošetřující lékař pojištěnce.

***P** - léčivé přípravky a potraviny pro zvláštní lékařské účely, obsahující léčivou látku takto označenou, jsou předepisované v souladu s omezením stanoveným pro konkrétní léčivou látku uvedeným u příslušné skupiny a jsou smluvnímu zdravotnickému zařízení hrazeny ze zdravotního pojištění do výše stanovené úhrady.“*

1. na recept odborného lékaře, lékaře specializovaného pracoviště, praktického lékaře nebo jiného ošetřujícího lékaře pojištěnce, jde-li o poskytování ambulantní péče

2. v rámci lékového paušálu, jde-li o poskytování ústavní péče

3. formou zvlášť účtovaných léčivých přípravků“

Specializace odborných lékařů, kteří mohou předepsat Zonegran je neurologie nebo psychiatrie. (31)

4.13.1 Porovnání spotřeby Zonegranu

Protože přišel Zonegran na trh v České republice až v září 2008 byla jeho celková spotřeba poměrně nízká. V následujícím roce se však prudce zvýšila, což ukazuje na to, že odborní lékaři začali využívat potenciál ZNS v léčbě epilepsie. (40)

Tab. 4 Porovnání spotřeby Zonegranu v letech 2008 a 2009

Porovnání spotřeby Zonegranu v ČR v letech 2008 a 2009		
	2008	2009
	počet balení	počet balení
Zonegran 25 mg	259	2475
Zonegran 50 mg	205	2683
Zonegran 100 mg	141	2967
Celkem	605	8125

PRAKTICKÁ ČÁST

5 Cíle výzkumu a pracovní hypotéza

- Zjistit a porovnat výskyt NÚ AE zejména ZNS
- Zjistit případné rozdíly v hodnocení NÚ muži a ženami
- Předpoklad 1: očekávám nižší výskyt NÚ u AE 3. generace
- Předpoklad 2: očekávám, že v případě čtyřkombinace AE bude více NÚ než u pacientů s dvoj- a troj- kombinací
- Předpoklad 3: očekávám závislost četnosti a intenzity NÚ na velikosti denní dávky AE

6 Charakteristika vyšetřovaného souboru

Výzkumu se zúčastnilo 12 pacientů (6 mužů a 6 žen ve věku 24 - 65 let, viz. tabulka 6) s dlouhodobým průběhem onemocnění. Jejich společným znakem byla nedostatečná odpověď na původní terapii AE a v důsledku toho zahájení léčby Zonegranem. Žádný z pacientů ve studii nemá řidičský průkaz. S lékařkou dobře spolupracují. Neprodělali žádné úrazy hlavy ani záněty mozku, těžké infekce ani chronické degenerativní choroby a nemají ani problémy s pohybovými funkcemi.

6.1 Stručné informace o jednotlivých respondentech

Tab. 6 Informace o respondentech

Pacienti celkem	12
Ženy	6
Muži	6
Věk	24-65 let
Průměrný věk	45 let
Dvojkombinace léčiv	4 (vždy AE 3. generace)
Trojkombinace léčiv	3 (vždy AE 3. generace)
Čtyřkombinace léčiv	5 (U 4 pacientů kombinace AE 2.+ 3. gen., 1 pacient AE pouze 3. gen.)

Následující text stručně popisuje každého jednotlivého pacienta – věk, hmotnost, délku onemocnění, druh záchvatů a jeho farmakoterapii v době, kdy vyplňoval dotazník. Farmakoterapie a její dávkování jsou popsány v tabulkách.

Pacient 01 je žena, má 60 let a váží 69 kg. Epilepsie jí byla diagnostikována v roce 1975. Záchvaty jsou parciální se sekundární generalizací. Primární fokus je zřejmě v temporálním lobe, vlastní záchvaty jsou předcházeny aurou. V minulosti měla záchvaty velmi často nyní je již delší dobu bez záchvatů. V roce 2009 však nastala v letním období u pacientky kumulace záchvatů zřejmě vyprovokovaných horkem. Za poslední rok nebyla hospitalizována. Aktuální farmakoterapii popisuje tabulka 7.

Tab. 7 Farmakoterapie a její dávkování u pacienta 01

Lék	Dávka ráno	Dávka v poledne	Dávka večer	Délka terapie
Neurontin	100 mg	0 mg	100 mg	Nasazen v r. 2007, od r. 2008 postupné snižování dávky až k vysazení
Lamictal	100 mg	25 mg	100 mg	Od r. 2005
Zonegran	100 mg	0 mg	100 mg	Od listopadu 2008

Pacient 02 je žena, má 45 let a váží 66 kg. Epilepsie jí byla diagnostikována v roce 1981. Vznik epilepsie je pravděpodobně důsledkem kalcifikací v levé části okcipitálního lobe. Záchvaty jsou sekundárně generalizované s fokálním začátkem a jsou předcházeny aurou. Měsíčně má pacientka asi 4 záchvaty bez pádů. Aktuální farmakoterapii popisuje tabulka 8.

Tab. 8 Farmakoterapie a její dávkování u pacienta 02

Lék	Dávka ráno	Dávka v poledne	Dávka večer	Délka terapie
Keppra	750 mg	0 mg	1000 mg	Více než 3 roky
Lamictal	100 mg	0 mg	100 mg	
Neurotop	600 mg	0 mg	600 mg	
Zonegran	50 mg	0 mg	50 mg	Od července 2009

Pacient 03 je žena, má 41 let a váží 89 kg. Epilepsie jí byla diagnostikována v roce 1981. Trpí farmakorezistentní idiopatickou epilepsií se dvěma typy záchvatů: primárně generalizovanými fokálními (zřejmě z frontálního lóbu), které jsou předcházeny aurou, a neepileptickými záchvaty projevujícími se třesy. Pacientka se souběžně léčí na neurologii Brně, kde má plánovanou operaci. Od poslední návštěvy lékařky měla 1 záchvat. Pacientka byla v roce 2008 hospitalizována kvůli plánované operaci. Lamictal vysazen v roce 2007. Aktuální farmakoterapii popisuje tabulka 9.

Tab. 9 Farmakoterapie a její dávkování u pacienta 03

Lék	Dávka ráno	Dávka v poledne	Dávka večer	Délka terapie
Keppra	1000 mg	0 mg	1000 mg	Dlouhodobě
Zonegran	100 mg	0 mg	100 mg	Od listopadu 2008

Pacient 04 je žena, má 62 let a váží 87 kg. Epilepsie jí byla diagnostikována v roce 1952. Záchvaty jsou sekundárně generalizované s fokálním začátkem pravděpodobně v temporálním lóbu a jsou předcházeny aurou. Od poslední návštěvy lékařky měla pacientka 4 záchvaty. Pacientka také trpí hirsutismem, který je zřejmě spojen s dřívějším užíváním phenytoinu. Aktuální farmakoterapii popisuje tabulka 10.

Tab. 10 Farmakoterapie a její dávkování u pacienta 04

Lék	Dávka ráno	Dávka v poledne	Dávka večer	Délka terapie
Keppra	500 mg	0 mg	1000 mg	3-4 roky
Lamictal	100 mg	0 mg	200 mg	
Tegretol	400 mg	0 mg	400 mg	
Zonegran	25 mg	0 mg	100 mg	Od dubna 2009

Pacient 05 je muž, má 36 let a váží 89 kg. Epilepsie mu byla diagnostikována v roce 1984. Záchvaty jsou fokální pravděpodobně temporální sekundárně generalizované a jsou předcházeny aurou. Od roku 2008 je pacient bez záchvatů. Přípravek Keppra byl vysazen v roce 2008. Aktuální farmakoterapii popisuje tabulka 11.

Tab. 11 Farmakoterapie a její dávkování u pacienta 05

Lék	Dávka ráno	Dávka v poledne	Dávka večer	Délka terapie
Lamictal	100 mg	0 mg	200 mg	Dlouhodobě
Zonegran	50 mg	0 mg	50 mg	Od prosince 2008

Pacient 06 je žena, má 26 let a váží 75 kg. Epilepsie jí byla diagnostikována v roce 2006. Je způsobena arteriovenózní malformací na pravé straně mozku. Záchvaty začaly pacientce v roce 2006, v roce 2008 nastala kumulace záchvatů. Záchvaty jsou sekundárně generalizované fokální a nejsou předcházeny aurou. Od poslední návštěvy lékařky měla pacientka 6 záchvatů. Keppra vysazena v červnu 2010. Aktuální farmakoterapii popisuje tabulka 12.

Tab. 12 Farmakoterapie a její dávkování u pacienta 06

Lék	Dávka ráno	Dávka v poledne	Dávka večer	Délka terapie
Lamictal	200 mg	0 mg	200 mg	Dlouhodobě
Zonegran	150 mg	0 mg	150 mg	Od října 2008

Pacient 07 je muž, má 28 let a váží 88 kg. Epilepsie mu byla diagnostikována v roce 1993. Záchvaty jsou frontálního původu sekundárně generalizované a nepředchází jim aura. U pacienta se uvažuje operace. Od poslední návštěvy lékařky neměl žádný záchvat. Aktuální farmakoterapii popisuje tabulka 13.

Tab. 13 Farmakoterapie a její dávkování u pacienta 07

Lék	Dávka ráno	Dávka v poledne	Dávka večer	Délka terapie
Keppra	1000 mg	0 mg	1000 mg	Dlouhodobě
Lamictal	200 mg	0 mg	200 mg	
Timonil	300 mg	0 mg	300 mg	
Zonegran	50 mg	0 mg	50 mg	Od dubna 2009

Pacient 08 je muž, má 65 let a váží 95 kg. Epilepsie mu byla diagnostikována v roce 1960. Záchvaty jsou motorické frontální se sekundární generalizací. Od poslední návštěvy lékařky měl pacient 1 záchvat. Aktuální farmakoterapii popisuje tabulka 14.

Tab. 14 Farmakoterapie a její dávkování u pacienta 08

Lék	Dávka ráno	Dávka v poledne	Dávka večer	Délka terapie
Keppra	250 mg	0 mg	500 mg	Do června 2010 dávky 500-0-500
Neurotop	600 mg	0 mg	600 mg	Dlouhodobě
Lamictal	200 mg	25 mg	200 mg	
Zonegran	25 mg	0 mg	50 mg	Od května 2009

Pacient 09 je muž, má 61 let a váží 88 kg. Epilepsie mu byla diagnostikována v roce 1962. Trpí farmakorezistentní temporální epilepsií, která zřejmě vznikla již perinatálně. Záchvaty jsou sekundárně generalizované s fokálním začátkem a jsou předcházeny aurou. Od poslední návštěvy lékařky měl pacient 2 záchvaty. Aktuální farmakoterapii popisuje tabulka 15.

Tab. 15 Farmakoterapie a její dávkování u pacienta 09

Lék	Dávka ráno	Dávka v poledne	Dávka večer	Délka terapie
Keppra	500 mg	0 mg	500 mg	Od r. 2004
Topamax	100 mg	0 mg	200 mg	Od r. 2005 beze změn v dávkování
Zonegran	50 mg	0 mg	100 mg	Od října 2009

Pacient 10 je žena, má 52 let a váží 65 kg. Epilepsie jí byla diagnostikována v roce 1978. Záchvaty vychází z temporálního lobe, jsou sekundárně generalizované a doprovází je aura. Za poslední 3 měsíce tzn. od poslední návštěvy lékařky, proběhly u pacientky 2 záchvaty. Hospitalizována pacientka v poslední době nebyla. Aktuální farmakoterapii popisuje tabulka 16.

Tab. 16 Farmakoterapie a její dávkování u pacienta 10

Lék	Dávka ráno	Dávka v poledne	Dávka večer	Délka terapie
Topamax	50 mg	0 mg	100 mg	Dlouhodobě
Zonegran	100 mg	0 mg	100 mg	Od června 2010

Pacient 11 je muž, má 36 let a váží 86 kg. Epilepsií trpí 26 let, tzn. od roku 1985. Záchvaty jsou doprovázeny aurou a vycházejí z temporálního lobe. Nyní je pacient zcela kompenzován a bez záchvatů. Aktuální farmakoterapii popisuje tabulka 17.

Tab. 17 Farmakoterapie a její dávkování u pacienta 11

Lék	Dávka ráno	Dávka v poledne	Dávka večer	Délka terapie
Keppra	1500 mg	0 mg	1500 mg	Dlouhodobě
Lamictal	200 mg	0 mg	200 mg	
Zonegran	50 mg	0 mg	100 mg	Od května 2010

Pacient 12 je muž, má 36 let a váží 72 kg. Epilepsií trpí od narození, tzn. od roku 1975. Záchvaty předchází aura a jsou primárně generalizované. Pacient je špatně kompenzovaný má průměrně 3 záchvaty měsíčně. Aktuální farmakoterapii popisuje tabulka 18.

Tab. 18 Farmakoterapie a její dávkování u pacienta 12

Lék	Dávka ráno	Dávka v poledne	Dávka večer	Délka terapie
Kepra	1000 mg	0 mg	1000 mg	Dlouhodobě
Lamictal	100 mg	0 mg	100 mg	
Topamax	100 mg	0 mg	150 mg	
Zonegran	50 mg	0 mg	50 mg	Od června 2010

7 Metodika výzkumu

Materiály pro tuto práci jsem získala v období od listopadu 2009 do února 2011 s pomocí MUDr. Jarmily Železné v její soukromé neurologické ambulanci v Kroměříži. Použila jsem dotazníkovou retrospektivní studii. Výběr pacientů provedla paní doktorka podle zadaných kritérií. Tzn.: u vybraných respondentů proběhla v průběhu posledních 12 měsíců změna farmakoterapie. Konkrétně byl u všech nasazen v různých dávkách lék Zonegran. Vybraní pacienti byli seznámeni se způsobem použití sesbíraných dat a podepsali informovaný souhlas. Respondenti jsou zařazeni do studie pod číselným kódem.

Dotazník se skládá z několika částí. V úvodu obsahuje obecné informace o pacientovi. První část se zabývá epileptickými záchvaty. Její doplnění jsem získala další konzultací s paní doktorkou, hlavně co se týká četnosti záchvatů. Ve druhé části pacienti odpovídali na otázky ohledně NÚ AE z ovlivnění nervového systému. Třetí část obsahuje otázky na možné NÚ AE na trávicí soustavu, kůži a sliznice. Odpovědi jsou hodnoceny zátěžovými body.

Další doplňující informace o průběhu farmakoterapie v posledních 12 měsících (dávkování, změny léčiv...) a o typech záchvatů jsem získala z karet pacientů při konzultacích s paní doktorkou Železnou.

Dotazník je obsažen v příloze č. 1, přiřazení zátěžových bodů pak v příloze č. 2, informace pro pacienta v příloze č. 3 a informovaný souhlas pacienta v příloze č. 4.

8 Analýza výsledků

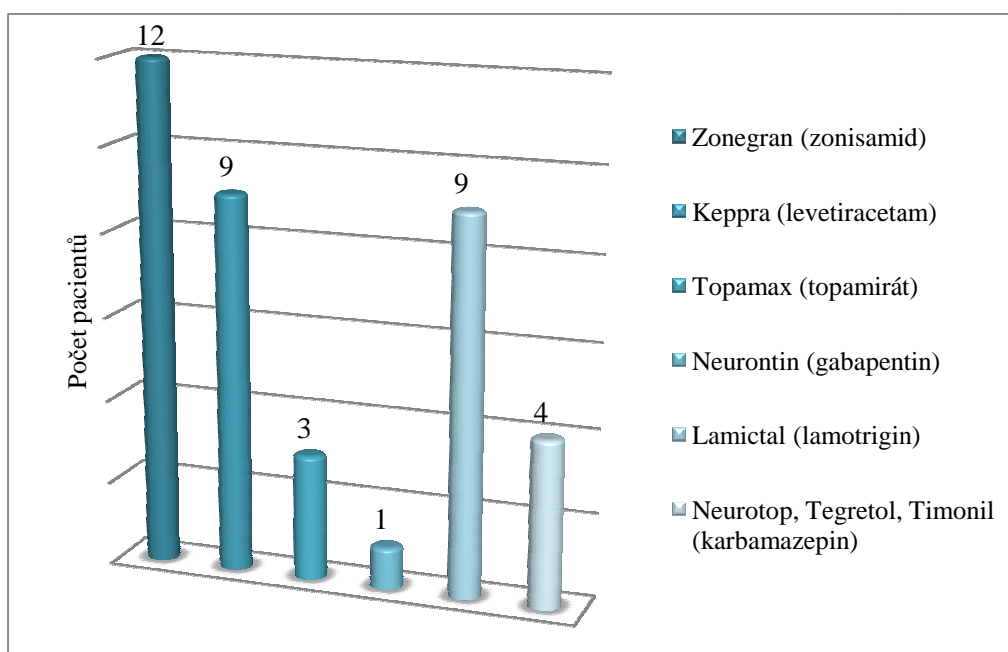
8.1 Souhrn léčivých přípravků ve studii a jejich zastoupení ve studii

Pacienti zařazení do studie berou různé množství léčivých přípravků. Objevují se zde dvoj-, troj- a čtyřkombinace různých léčiv. Jediným lékem, který užívá všech 12 pacientů je Zonegran. Druhým nejvíce zastoupeným lékem jsou Keppra a Lamictal, které užívá shodně 9 pacientů. Následuje účinná látka CBZ obsažená v Neurotopu, Tegretolu a Timonilu, kterou užívají 4 pacienti. Topamax užívají 3 pacienti a jen jeden pacient užívá Neurontin s účinnou látkou GBP.

Tab. 19 Zastoupení léčiv mezi pacienty

Lék (účinná látka)	Počet pacientů, kteří lék berou
Zonegran (zonisamid)	12
Keppra (levetiracetam)	9
Topamax (topamirát)	3
Neurontin (gabapentin)	1
Lamictal (lamotrigin)	9
Neurotop, Tegretol, Timonil (karbamazepin)	4

Graf 1 Zastoupení léčiv mezi jednotlivými pacienty



8.2 Pacienti léčení dvojkombinací léčiv

Dvojkombinaci léčivých přípravků užívají 4 pacienti (1 muž a 3 ženy) z celkových 12. Souhrn výsledků z části B a C těchto pacientů je obsažen v tabulkách 20 a 21.

Pacient 03 získal za část B 110 bodů. Výrazněji se u něj z NÚ projevuje únava, ospalost a problémy s pamětí, trpí častějšími lehkými bolestmi hlavy a je značně podrážděný.

Pacient 05 dosáhl v části B 60 zátěžových bodů. Pacient neudává NÚ na zrakové funkce ani na sexuální funkce. Pacient více pociťuje ospalost a únavu i během dne, má občasné problémy s pamětí a podobně jako další pacienti ve skupině uvádí častější lehké bolesti hlavy.

Pacient 06 získal 90 bodů za část B. Na rozdíl od ostatních pacientů v této skupině nemá vůbec NÚ projevující se jako poruchy zraku nebo řeči a ani poruchy sexuálních funkcí. Naopak má více než pacienti 03 a 10 problémy se zapomínáním a trpí často těžšími bolestmi hlavy.

Pacient 10 dosáhl v části B 110 bodů stejně jako pacient 03. U tohoto pacienta se projevuje dvojitě vidění, pociťuje více deprese, úzkost a sklíčenost, které mu občas naruší běžné aktivity. Také má často obavy z dalšího záchvatu na rozdíl od ostatních pacientů v této skupině, kteří mají tyto obavy jen zřídka.

Tab. 20 Výsledky dotazníku – část B (NÚ na nervový systém)

Pacient	Otázka	Nežádoucí účinek	Zátěžové body	Body celkem
03	1	poruchy zrakových funkcí	5	110
	2	poruchy řeči	5	
	3	únava, utlumenost	10	
	4	bolest hlavy	5	
	5	podrážděnost	25	
	6	deprese, úzkost, sklíčenost	5	
	7	paměť, soustředění	15	
	8	sexuální funkce	5	
	9 část A	skleslost od minulé návštěvy lékaře	15	
	9 část B	obavy z dalšího záchvatu	5	
	9 část C	pocity napětí, stresu od minulé návštěvy	15	
	05	2	poruchy řeči	
3		únava, utlumenost	10	
4		bolest hlavy	5	
5		podrážděnost	5	
6		deprese, úzkost, sklíčenost	5	
7		paměť, soustředění	15	
9 část A		skleslost od minulé návštěvy lékaře	5	
9 část B		obavy z dalšího záchvatu	5	
9 část C		pocity napětí, stresu od minulé návštěvy	5	
06	3	únava, utlumenost	10	90
	4	bolest hlavy	10	
	5	podrážděnost	5	
	6	deprese, úzkost, sklíčenost	5	
	7	paměť, soustředění	25	
	9 část A	skleslost od minulé návštěvy lékaře	15	
	9 část B	obavy z dalšího záchvatu	5	
	9 část C	pocity napětí, stresu od minulé návštěvy	15	
10	1	dvojité vidění - někdy	5	110
	2	poruchy řeči	10	
	3	únava, utlumenost	15	
	4	bolest hlavy	5	
	5	podrážděnost	5	
	6	deprese, úzkost, sklíčenost	15	
	7	paměť, soustředění	15	
	8	sexuální funkce	5	
	9 část A	skleslost od minulé návštěvy lékaře	15	
	9 část B	obavy z dalšího záchvatu	15	
	9 část C	pocity napětí, stresu od minulé návštěvy	5	

Pacient 03 získal v části C 61 bodů. Na rozdíl od pacientů 05, 06 a 10 uvedl, že má občasný pocit sucha v ústech a ucpaný nos.

Pacient 05 získal v části C 6 bodů, což je celkově druhý nejnižší počet bodů v této části. Pacient uvádí pouze zřídka nevolnost a občasný průjem.

Pacient 06 získal v části C 36 bodů. V dotazníku neuvádí, že by měl pocit sucha v ústech nebo ucpaný nos nebo že by se u něj vyskytovaly vyrážky, což pacienti 03 a 06 uvedli.

Pacient 10 dosáhl v části C 51 bodů. Jeho NÚ byly stejné jako u pacienta 03 až na pocit sucha v ústech, který neuvádí.

Tab. 21 Výsledky dotazníku – Část C (NÚ na trávicí soustavu, kůži a sliznice)

Pacient	Otázka	Nežádoucí účinek	Zátěžové body	Body celkem
03	1	nevolnost	3	61
	2	zvracení	10	
	3	průjem	3	
	4	zácpa	5	
	1	pocit sucha v ústech, ucpaný nos	10	
	2	vyrážky	15	
	3	alergie (zarudnutí, svědění)	15	
05	1	nevolnost	3	6
	3	průjem	3	
06	1	nevolnost	3	36
	2	zvracení	10	
	3	průjem	3	
	4	zácpa	5	
	3	alergie (zarudnutí, svědění)	15	
10	1	nevolnost	3	51
	2	zvracení	10	
	3	průjem	3	
	4	zácpa	5	
	2	vyrážky	15	
	3	alergie (zarudnutí, svědění)	15	

8.3 Pacienti léčení trojkombinací léčiv

Trojkombinací léčiv užívají 3 pacienti (2 muži a 1 žena) z celkových 12 dotázaných. Souhrn výsledků z části B a C těchto pacientů je obsažen v tabulkách 22 a 23.

Pacient 01 dosáhl v části B 58 zátěžových bodů. Vůbec nepocituje NÚ na zrakové funkce, naopak uvádí často pocity napětí a stresu od minulé návštěvy lékařky.

Pacient 09 získal v části B 78 bodů. Pacient uvádí na rozdíl od ostatních pacientů v této skupině, že se cítí unavený, často usíná i během dne. Také má často obavy z dalšího záchvatu a někdy se u něj projevuje dvojitě vidění.

Pacient 11 dosáhl v části B 48 zátěžových bodů. Nepopisuje NÚ projevující se jako poruchy řeči, problémy se soustředěním a s pamětí a také ani poruchy sexuálních funkcí. Často se však obává dalšího záchvatu.

Tab. 22 Výsledky dotazníku – Část B (NÚ na nervový systém)

Pacient	Otázka	Nežádoucí účinek	Zátěžové body	Body celkem
01	2	poruchy řeči	5	58
	3	únava, utlumenost	5	
	4	bolest hlavy	3	
	5	podrážděnost	5	
	6	deprese, úzkost, sklíčenost	5	
	7	paměť, soustředění	5	
	8	sexuální funkce	5	
	9 část A	skleslost od minulé návštěvy lékaře	5	
	9 část B	obavy z dalšího záchvatu	5	
	9 část C	pocity napětí, stresu od minulé návštěvy	15	
09	1	dvojitě vidění - někdy	5	78
	2	poruchy řeči	5	
	3	únava, utlumenost	25	
	4	bolest hlavy	3	
	5	podrážděnost	5	
	6	deprese, úzkost, sklíčenost	5	
	7	paměť, soustředění	5	
	9 část A	skleslost od minulé návštěvy lékaře	5	
	9 část B	obavy z dalšího záchvatu	15	
	9 část C	pocity napětí, stresu od minulé návštěvy	5	
11	1	poruchy zrakových funkcí	5	48
	3	únava, utlumenost	5	
	4	bolest hlavy	3	
	5	podrážděnost	5	
	6	deprese, úzkost, sklíčenost	5	
	9 část A	skleslost od minulé návštěvy lékaře	5	
	9 část B	obavy z dalšího záchvatu	15	
	9 část C	pocity napětí, stresu od minulé návštěvy	5	

Pacient 01 získal v části C 26 bodů. Kromě nevolnosti, občasného průjmu nebo zácpy uvádí také ekzémy, kopřivky nebo svědění – ojediněle.

Pacient 09 získal v části C 23 bodů. Z NÚ na GIT pociťuje pouze zřídka nevolnost a občas zácpu. Stejně jako pacient 01 uvádí také ojediněle ekzém, kopřivku, zarudnutí nebo svědění kůže.

Pacient 11 získal v části C pouze 3 body, což je nejmenší počet bodů za část C vůbec. Pacient uvádí pouze zřídka se objevující nevolnost.

Tab. 23 Výsledky dotazníku – Část C (NÚ na trávicí soustavu, kůži a sliznice)

Pacient	Otázka	Nežádoucí účinek	Zátěžové body	Body celkem
01	1	nevolnost	3	26
	3	průjem	3	
	4	zácpa	5	
	3	alergie (zarudnutí, svědění)	15	
09	1	nevolnost	3	23
	4	zácpa	5	
	3	alergie (zarudnutí, svědění)	15	
11	1	nevolnost	3	3

8.4 Pacienti léčení čtyřkombinací léčiv

Čtyřkombinaci léčivých přípravků užívá 5 pacientů (3 muži a 2 ženy) z celkových 12. Souhrn výsledků z části B a C těchto pacientů je obsažen v tabulkách 24, 25.

Pacient 02 dosáhl 73 zátěžových bodů za část B. Jako výrazněji se projevující uvádí problémy s pamětí, které mu vadí při denní činnosti a pocity napětí a stresu od poslední návštěvy lékařky. Přesto má v této skupině pacientů nejmenší počet bodů.

Pacient 04 získal za část B 155 zátěžových bodů. Pacient uvádí někdy dvojité vidění, cítí se značně podrážděný a snadno se nechá vyprovokovat. Kromě jiného pociťuje pacient i podstatný pokles zájmu o sex. Všechny NÚ se u pacienta projevují ve větším množství a s větší razancí. Celkově je tento pacient na 2. místě v počtu zátěžových bodů za část B mezi všemi pacienty.

Pacient 07 získal za část B 120 bodů. Pacient uvádí časté silnější bolesti hlavy je dost předrážděný a občas má problémy s pamětí. Na rozdíl od ostatních pacientů v této skupině nepociťuje pacient žádné poruchy zrakových funkcí. Celkově je na 3. místě v počtu bodů za část B mezi všemi pacienty.

Pacient 08 získal za část B celkem 200 bodů a to je nejvyšší počet dosažený vůbec za tuto část dotazníku. U pacienta se všechny NÚ objevují ve zvýšené míře, nejvíce však zvýšená agresivita.

Pacient 12 dosáhl v části B 75 bodů. I když uvádí občasné dvojité vidění, větší utlumenost, častou skleslost a obavy z dalšího záchvatu, neprojevují se u něj NÚ tak výrazně jako u dalších pacientů v této skupině dotázaných.

Tab. 24 Výsledky dotazníku – Část B (NÚ na nervový systém)

Pacient	Otázka	Nežádoucí účinek	Zátěžové body	Body celkem
02	1	poruchy zrakových funkcí	5	73
	2	poruchy řeči	5	
	3	únava, utlumenost	5	
	4	bolest hlavy	3	
	5	podrážděnost	5	
	6	deprese, úzkost, sklíčenost	5	
	7	paměť, soustředění	15	
	8	sexuální funkce	5	
	9 část A	skleslost od minulé návštěvy lékaře	5	
	9 část B	obavy z dalšího záchvatu	5	
	9 část C	pocity napětí, stresu od minulé návštěvy	15	
	04	1	dvojité vidění - někdy	
2		poruchy řeči	10	
3		únava, utlumenost	10	
4		bolest hlavy	5	
5		podrážděnost	25	
6		deprese, úzkost, sklíčenost	15	
7		paměť, soustředění	15	
8		sexuální funkce	25	
9 část A		skleslost od minulé návštěvy lékaře	15	
9 část B		obavy z dalšího záchvatu	15	
9 část C		pocity napětí, stresu od minulé návštěvy	15	
07		2	poruchy řeči	5
	3	únava, utlumenost	10	
	4	bolest hlavy	20	
	5	podrážděnost	25	
	6	deprese, úzkost, sklíčenost	5	
	7	paměť, soustředění	15	
	8	sexuální funkce	5	
	9 část A	skleslost od minulé návštěvy lékaře	15	
	9 část B	obavy z dalšího záchvatu	5	
	9 část C	pocity napětí, stresu od minulé návštěvy	15	

Tab. 24 Výsledky dotazníku – Část B (NÚ na nervový systém) – pokračování

Pacient	Otázka	Nežádoucí účinek	Zátěžové body	Body celkem
08	1	dvojité vidění - někdy	5	200
	2	poruchy řeči	10	
	3	únava, utlumenost	15	
	4	bolest hlavy	10	
	5	podrážděnost	50	
	6	deprese, úzkost, sklíčenost	15	
	7	paměť, soustředění	25	
	8	sexuální funkce	25	
	9 část A	skleslost od minulé návštěvy lékaře	15	
	9 část B	obavy z dalšího záchvatu	15	
	9 část C	pocity napětí, stresu od minulé návštěvy	15	
	12	1	dvojité vidění - někdy	
2		poruchy řeči	5	
3		únava, utlumenost	10	
4		bolest hlavy	5	
5		podrážděnost	5	
6		deprese, úzkost, sklíčenost	5	
7		paměť, soustředění	5	
9 část A		skleslost od minulé návštěvy lékaře	15	
9 část B		obavy z dalšího záchvatu	15	
9 část C		pocity napětí, stresu od minulé návštěvy	5	

Pacient 02 dosáhl v části C 61 bodů. Všechny NÚ na GIT, kůži a sliznice uvádí pacient pouze zřídka, občas nebo ojediněle stejně jako většina pacientů v této skupině.

Pacient 04 získal za část C 46 bodů. Na rozdíl od ostatních pacientů v této skupině neuvádí vyrážky, ale alergické projevy jako svědění nebo zarudnutí ano.

Pacient 07 získal 68 bodů za část C. Výrazněji se u něj projevuje častější nevolnost.

Pacient 08 získal 75 bodů za část C. Několikrát do týdne uvádí nevolnost a průjemy.

Pacient 12 dosáhl 33 bodů, zřídka se u něj objevuje nevolnost, někdy vyrážky zarudnutí nebo svědění. Jiné NÚ na GIT a kůži nepocituje.

Tab. 25 Výsledky dotazníku – Část C (NÚ na trávicí soustavu, kůži a sliznice)

Pacient	Otázka	Nežádoucí účinek	Zátěžové body	Body celkem
02	1	nevolnost	3	61
	2	zvracení	10	
	3	průjem	3	
	4	zácpa	5	
	1	pocit sucha v ústech, ucpaný nos	10	
	2	vyrážky	15	
	3	alergie (zarudnutí, svědění)	15	
04	1	nevolnost	3	46
	2	zvracení	10	
	3	průjem	3	
	4	zácpa	5	
	1	pocit sucha v ústech, ucpaný nos	10	
	3	alergie (zarudnutí, svědění)	15	
07	1	nevolnost	10	68
	2	zvracení	10	
	3	průjem	3	
	4	zácpa	5	
	1	pocit sucha v ústech, ucpaný nos	10	
	2	vyrážky	15	
	3	alergie (zarudnutí, svědění)	15	
08	1	nevolnost	10	75
	2	zvracení	10	
	3	průjem	10	
	4	zácpa	5	
	1	pocit sucha v ústech, ucpaný nos	10	
	2	vyrážky	15	
	3	alergie (zarudnutí, svědění)	15	
12	1	nevolnost	3	33
	2	vyrážky	15	
	3	alergie (zarudnutí, svědění)	15	

8.5 Změny hmotnosti v posledních 12 měsících

Změny hmotnosti jsou popsány v tabulce 26. Rozsah změn se pohybuje od váhového přírůstku 10 kg až po úbytek 7 kg. U pacientů 05, 07 a 11 nedošlo za poslední rok ke změnám váhy. U pacientů 02, 06, 10, 12 došlo k úbytku váhy, ale pouze u jednoho o více než 10 %, a to byl pacient 12, u kterého došlo k poklesu o 10,77 %. U pacientů 01, 03, 04, 08 a 09 se váha v posledním roce zvýšila. Přírůstek byl většinou do 5 kg. Pouze u pacienta 08 došlo k vzestupu váhy o 10 kg tedy o 11,80 %.

Tab. 26 Změny hmotnosti jednotlivých pacientů

Pacient	Věk	Hmotnost v kg	Změna hmotnosti za poslední rok v kg	Změna vyjádřená v %	Zátěžové body
01	59	69	+5	7,80%	15
02	44	66	-3	-4,30%	15
03	40	89	+5	5,90%	15
04	61	87	+4	4,80%	15
05	36	89	0	0%	0
06	24	75	-1	-1,30%	15
07	27	88	0	0	0
08	65	95	+10	11,80%	30
09	60	88	+2	2,30%	15
10	52	65	-3	-4,41%	15
11	36	86	0	0	0
12	36	72	-7	-10,77%	30

9 Výsledky (souhrn celé skupiny)

Protože většina pacientů trpí epilepsií mnoho let nelze zjistit celkový počet záchvatů. Tříměsíční interval je zvolen proto, že po této době docházejí pacienti pravidelně na kontroly k lékaře, pokud nemají další problémy, které vyžadují dřívější návštěvu.

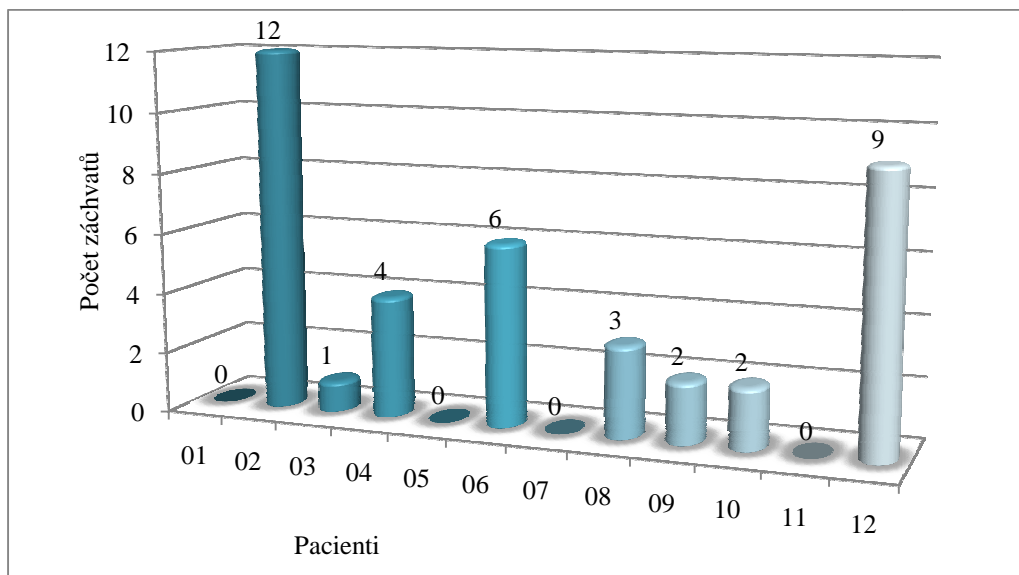
Počet záchvatů, délku onemocnění a faktory, které záchvaty ovlivňují včetně výskytu aury před záchvatem, popisuje tabulka 27 a grafy 2 a 3.

Podle počtu záchvatů můžeme usuzovat na správnou kompenzaci. To se daří u pacientů 01, 05, 07 a 11, kteří jsou nyní bez záchvatů.

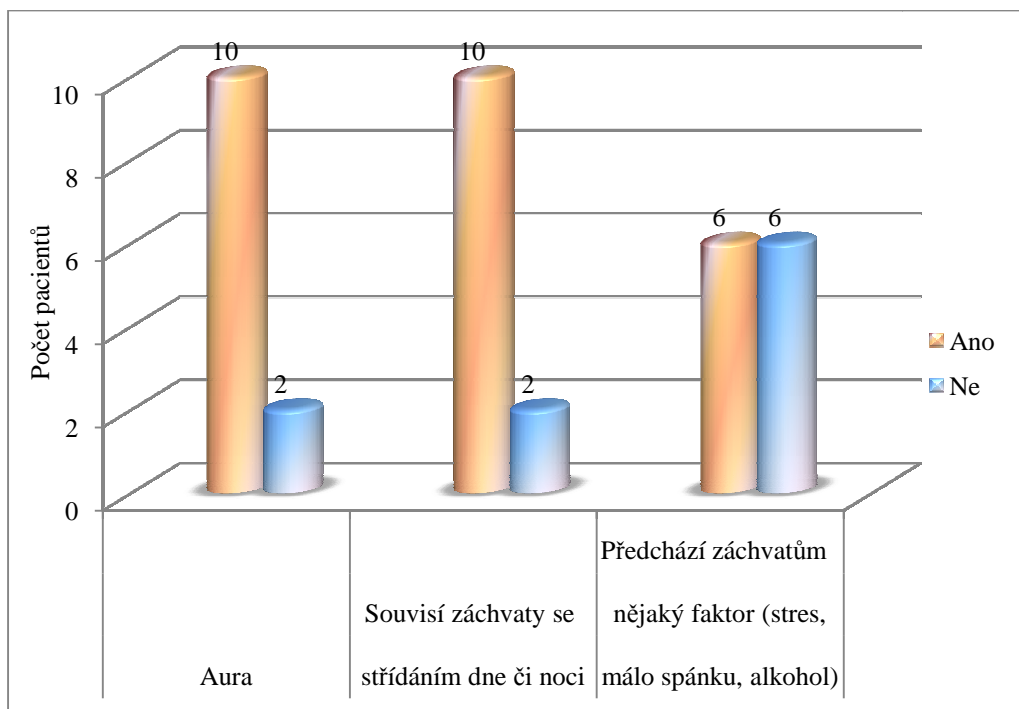
Tab. 27 Záchvaty

Pacient	Délka onemocnění (v letech)	Počet záchvatů za 3 měsíce	Zátěžové body	Aura	Předchází záchvatům nějaký faktor? (stres, málo spánku, alkohol)	Souvisí záchvaty se střídáním dne či noci?
01	36	0	0	ano	ano	ne
02	30	12	120	ano	ano	ano
03	30	1	10	ano	ano	ne
04	59	4	40	ano	ne	ano
05	27	0	0	ano	ne	ne
06	5	6	60	ne	ano	ano
07	18	0	0	ne	ano	ne
08	51	3	30	ano	ano	ano
09	49	2	20	ano	ano	ne
10	33	2	20	ano	ano	ano
11	26	0	0	ano	ano	ne
12	36	9	90	ano	ano	ano

Graf 2 Počet záchvatů za 3 měsíce

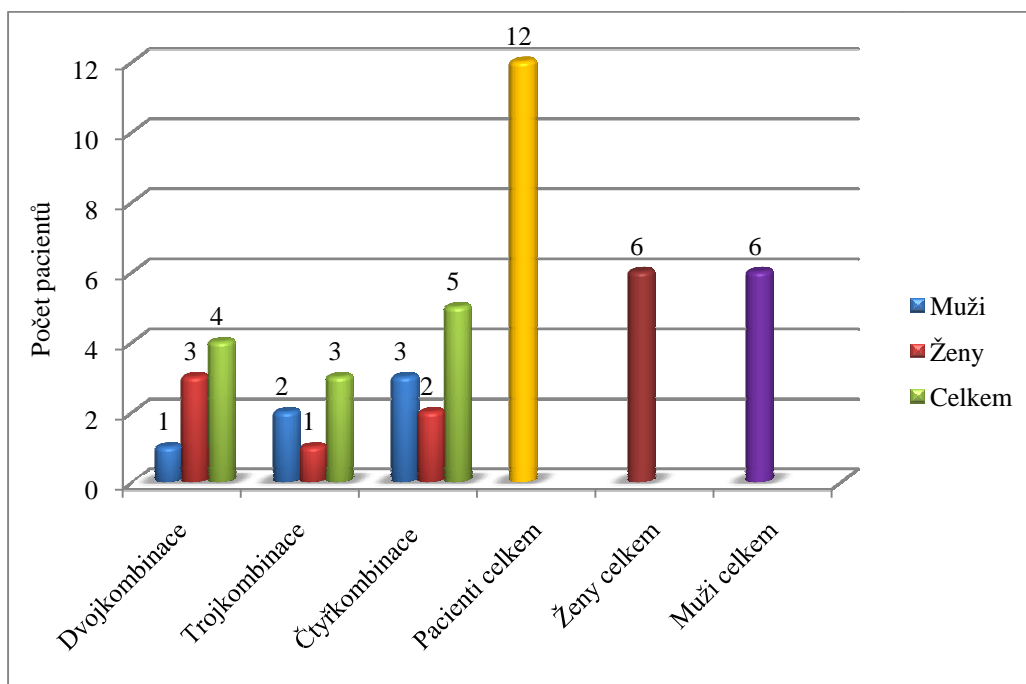


Graf 3 Výskyt aury a různých faktorů ovlivňujících záchvaty



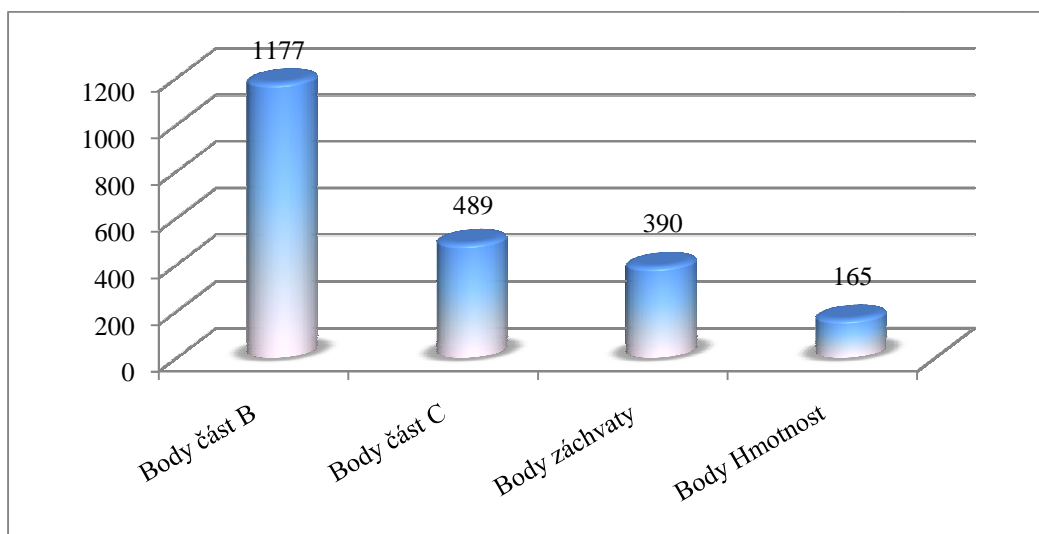
Z grafu 3 vidíme, že u 10 pacientů, to je 83,3 %, se objevuje aura. Stejně je to i se závislostí záchvatů na stresu, nedostatku spánku nebo požití alkoholu. 10 pacientů uvedlo, že jejich záchvaty jsou ovlivněny právě některým z těchto faktorů. Naopak pouze u dvou pacientů (16,7%) souvisí záchvaty se střídáním dne a noci.

Graf 4 Soubor pacientů



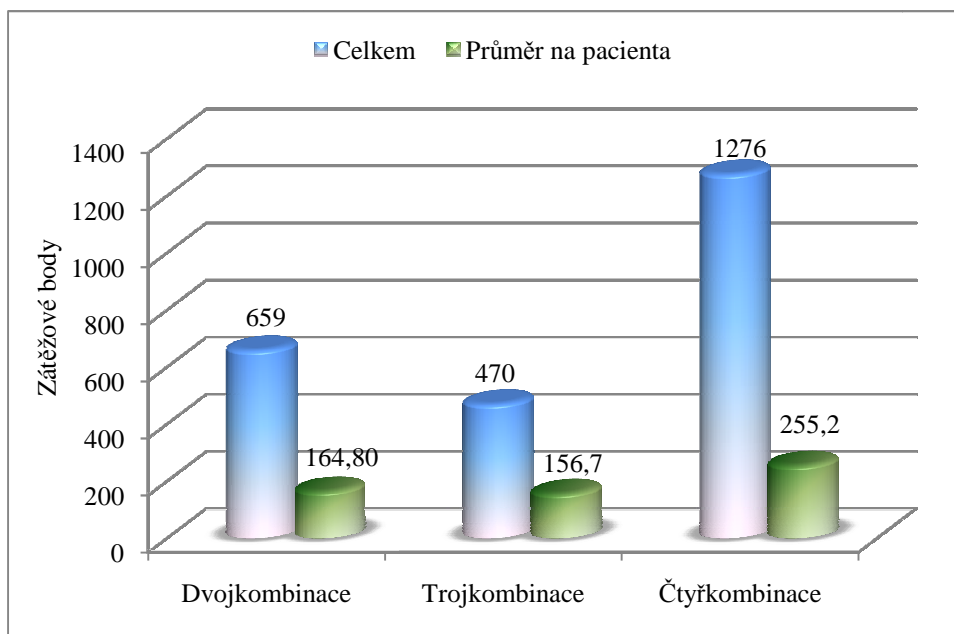
Celkový počet pacientů ve studii je 12, z toho 6 mužů a 6 žen. Dvojkombinací AE jsou léčeni 4 pacienti (1 muž a 3 ženy). Trojkombinací AE užívají 3 pacienti (2 muži a 1 žena). Čtyřkombinací AE je léčeno 5 respondentů (3 muži a 2 ženy).

Graf 5 NÚ podle částí dotazníku



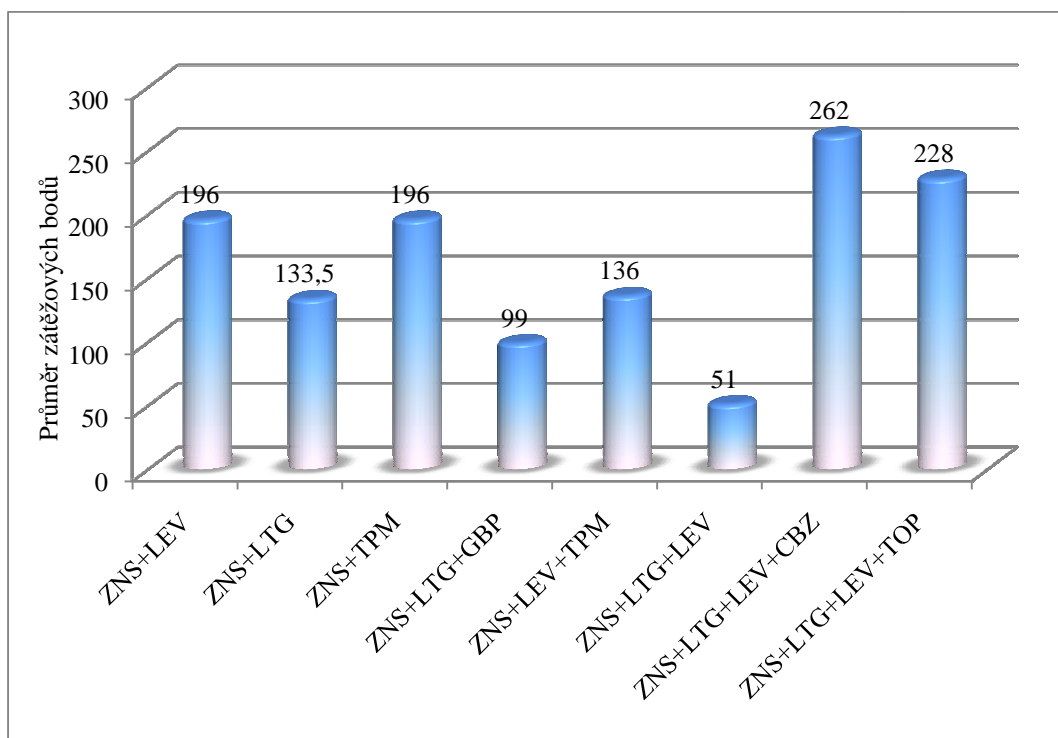
Nejvíce NÚ uvedli pacienti v části B – NÚ z ovlivnění nervového systému, následuje část C dotazníku – NÚ na GIT, kůži a sliznice. Nejméně zátěžových bodů získali pacienti za změny hmotnosti.

Graf 6 Celkový a průměrný výskyt NÚ podle terapie



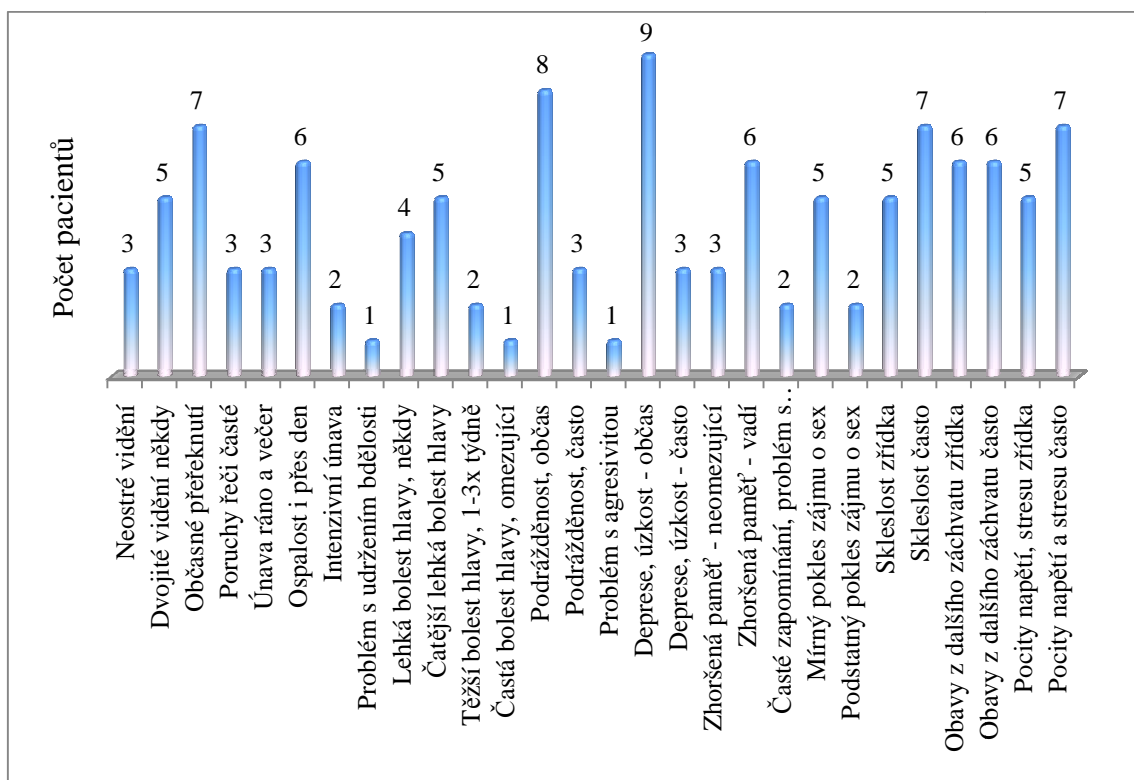
Z grafu vyplývá, že nejvíce NÚ pociťují pacienti léčení čtyřkombinací AE.

Graf 7 Průměrný výskyt NÚ u jednotlivých kombinací AE



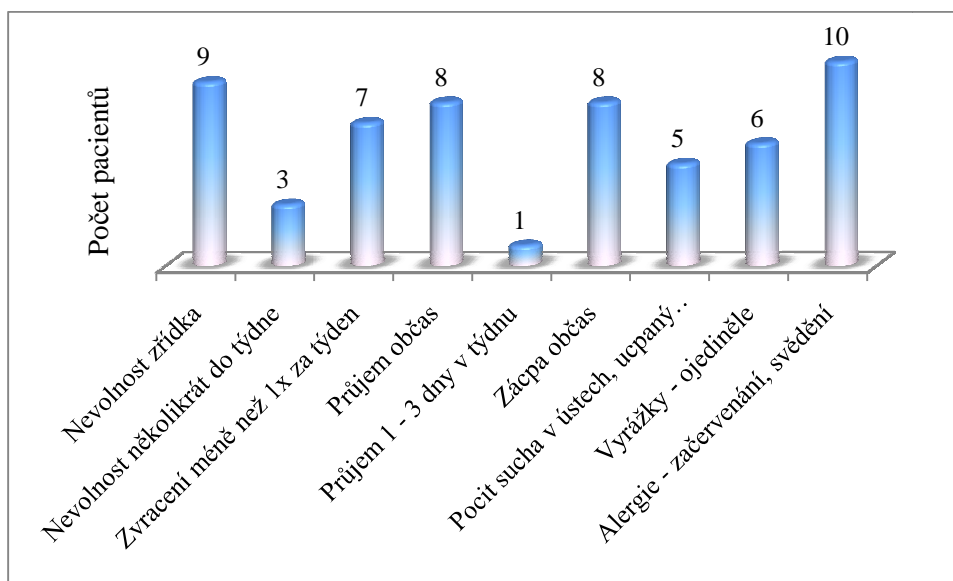
Nejméně NÚ uvedl pacient léčený kombinací ZNS+LTG+LEV. Nejvíce NÚ uvádějí pacienti u čtyřkombinace ZNS+LTG+LEV+CBZ

Graf 8 Četnost jednotlivých NÚ celkově za část B



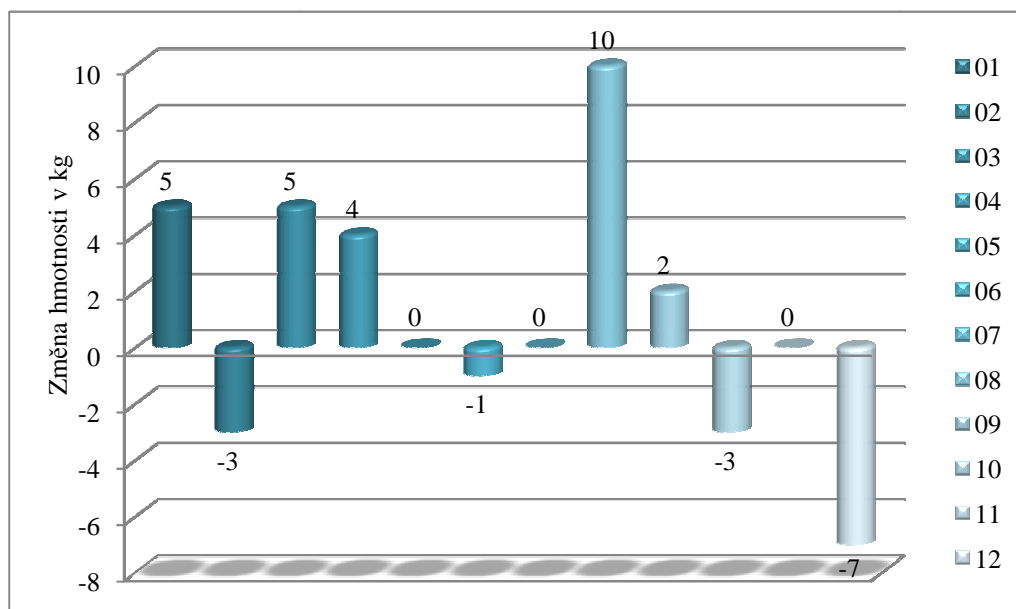
Z grafu 8 vyplývá, že nejvíce pacientů pociťuje občas deprese a úzkost (v 9 případech) a podrážděnost (v 8 případech). Dále pacienti uvádějí občasná překnutí, častou skleslost a pocity napětí a stresu (v 7 případech).

Graf 9 Četnost jednotlivých NÚ celkově za část C



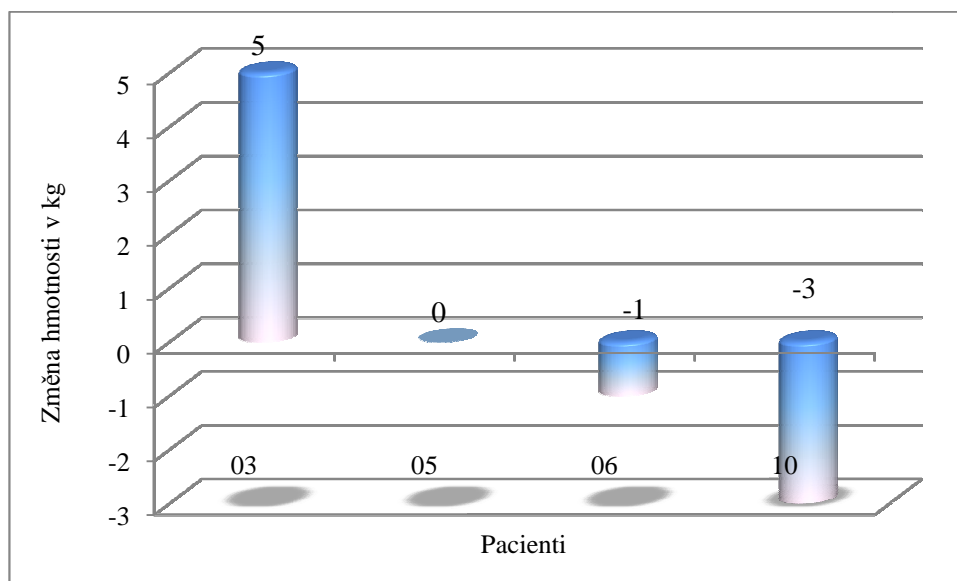
Graf 9 ukazuje, že pacienti nejvíce pociťují alergické projevy jako začervenání a svědění, nevolnosti a průjem nebo zácpu.

Graf 10 Změna hmotnosti za posledních 12 měsíců

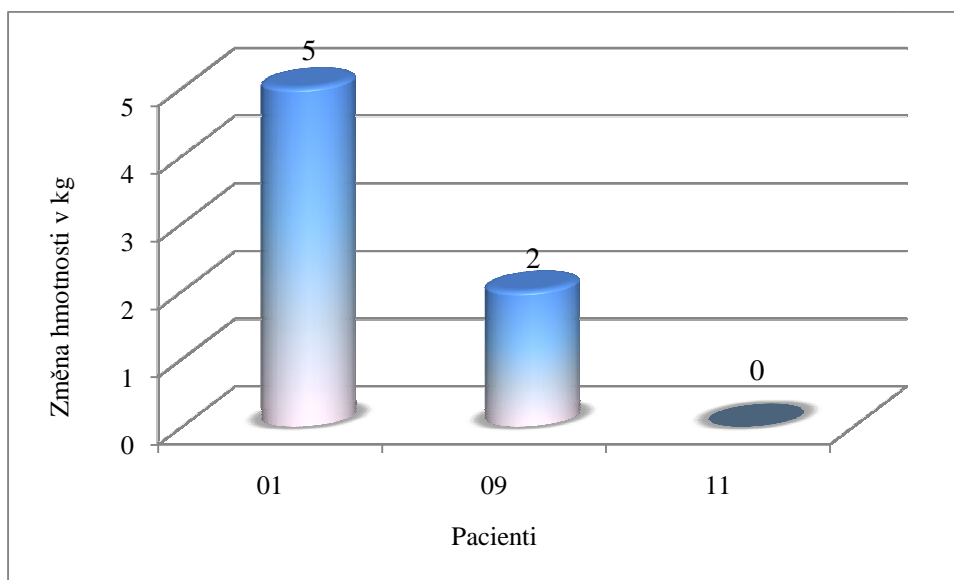


Změny hmotnosti za posledních 12 měsíců se pohybovaly od úbytku 7 kg až k přírůstku 10 kg. Tři pacienti uvádí, že se jejich hmotnost v posledním roce nezměnila.

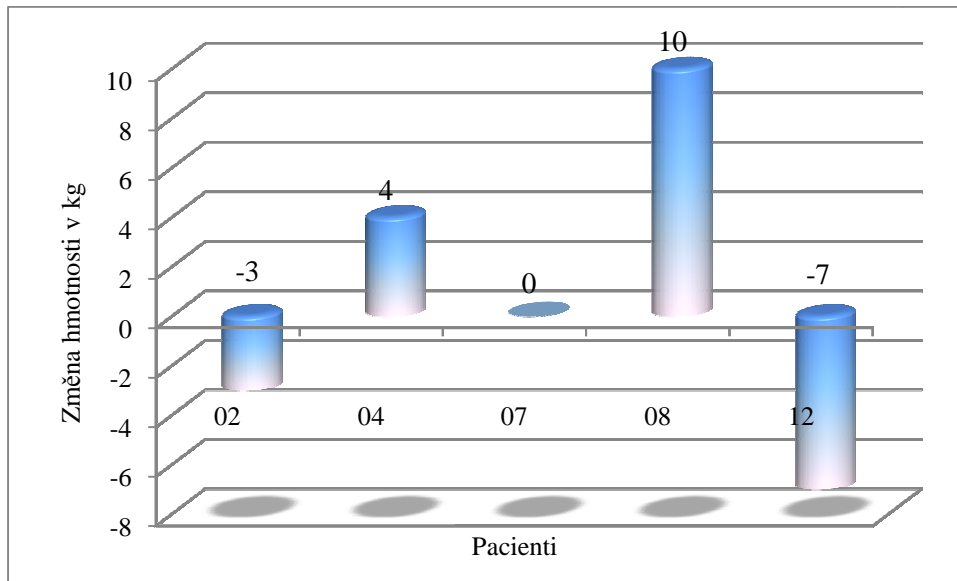
Graf 11 Změny hmotnosti u pacientů léčených dvojkombinací AE



Graf 12 Změny hmotnosti u pacientů léčených trojkombinací AE

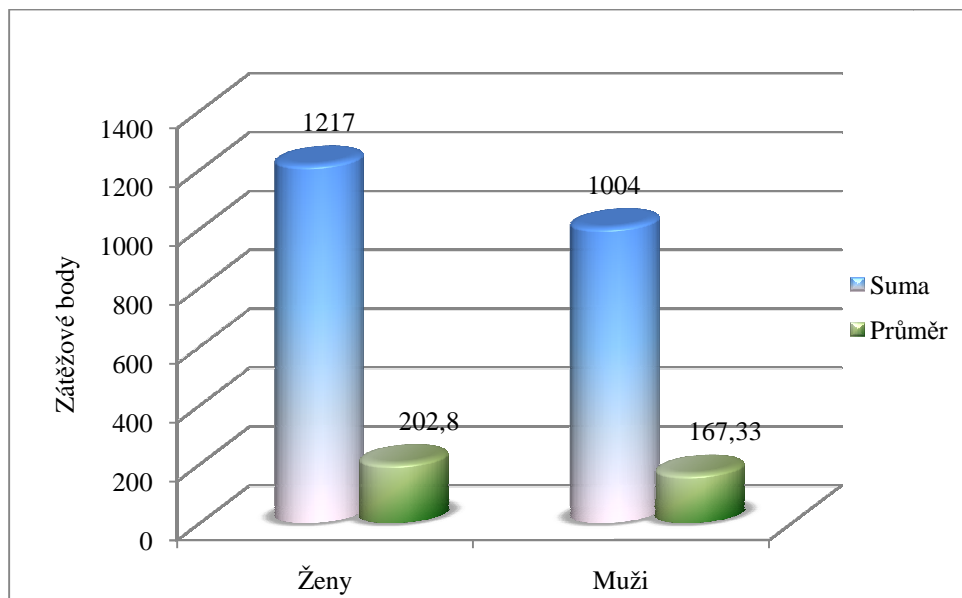


Graf 13 Změny hmotnosti u pacientů léčených čtyřkombinací AE



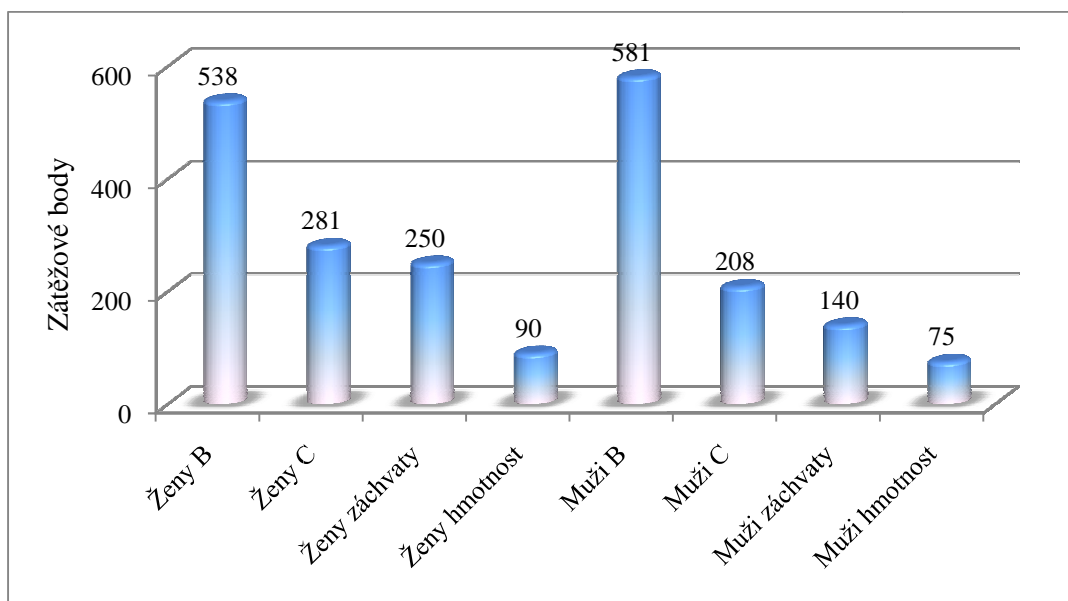
Grafy 11, 12 a 13 ukazují změny hmotnosti u jednotlivých typů terapie. Největší výkyvy můžeme pozorovat u pacientů léčených čtyřkombinací AE.

Graf 14 Porovnání NÚ mezi muži a ženami



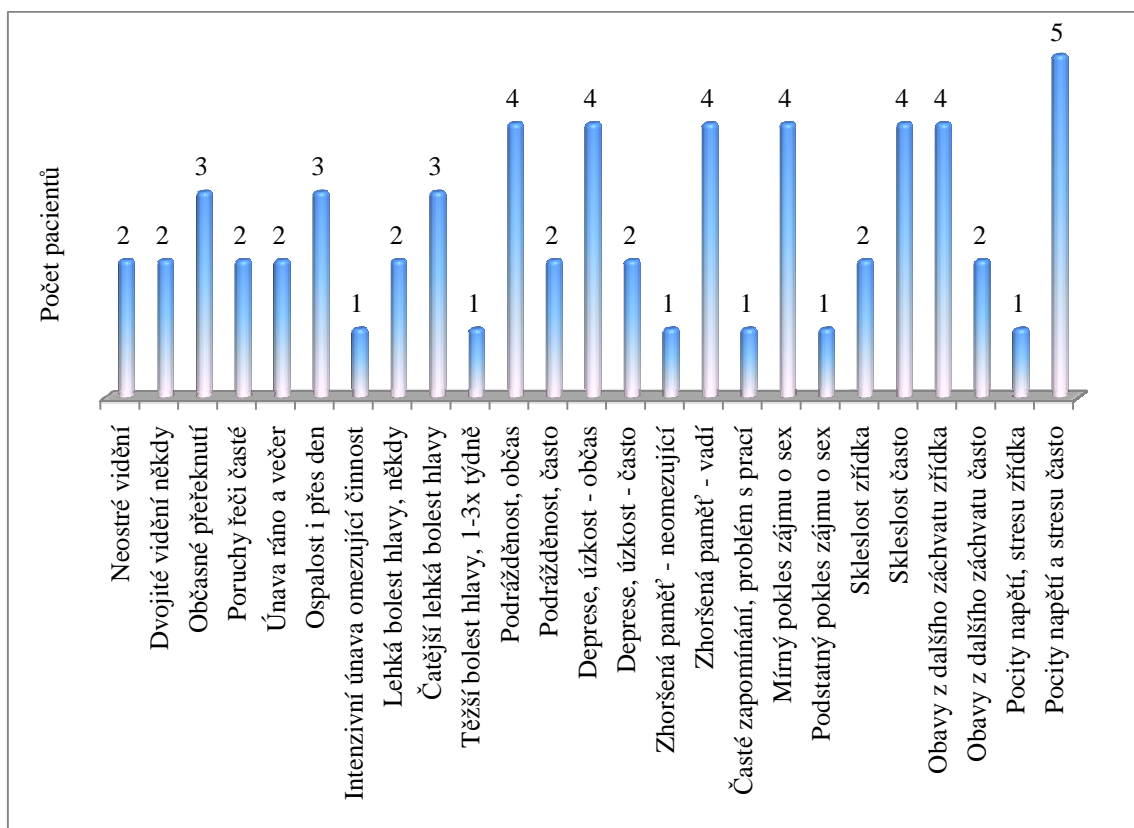
Z grafu vyplývá, že ženy uvedly více NÚ než muži.

Graf 15 Porovnání NÚ mezi muži a ženami v jednotlivých částech studie

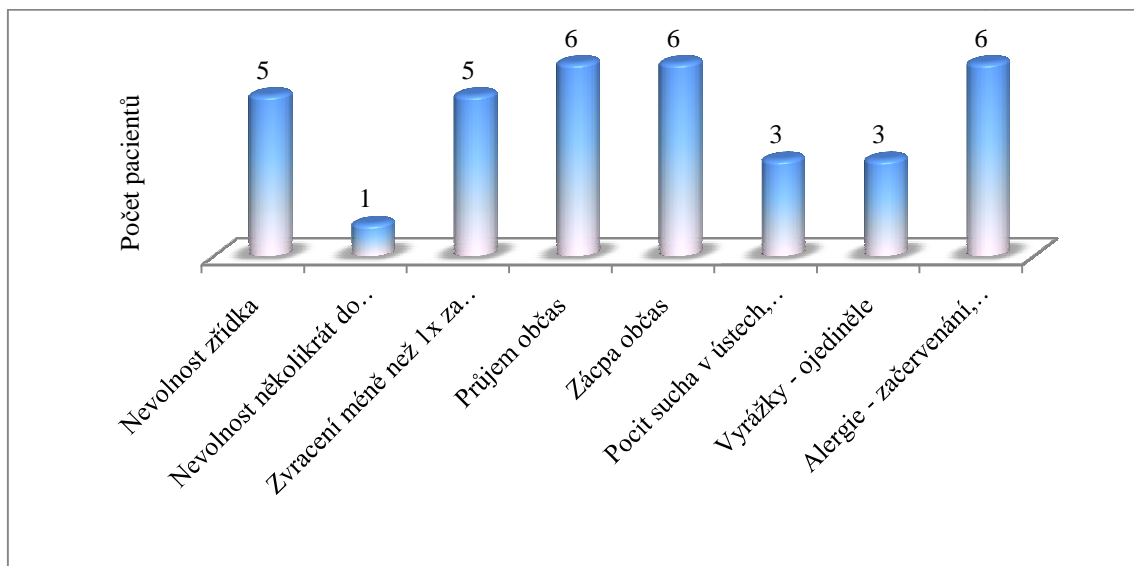


Přestože v součtu uvedly ženy více NÚ, z tohoto grafu vidíme, že v části B - NÚ z ovlivnění nervového systému získali více bodů muži. V ostatních částech mají vždy více bodů ženy.

Graf 16 Četnost jednotlivých NÚ ŽENY část B

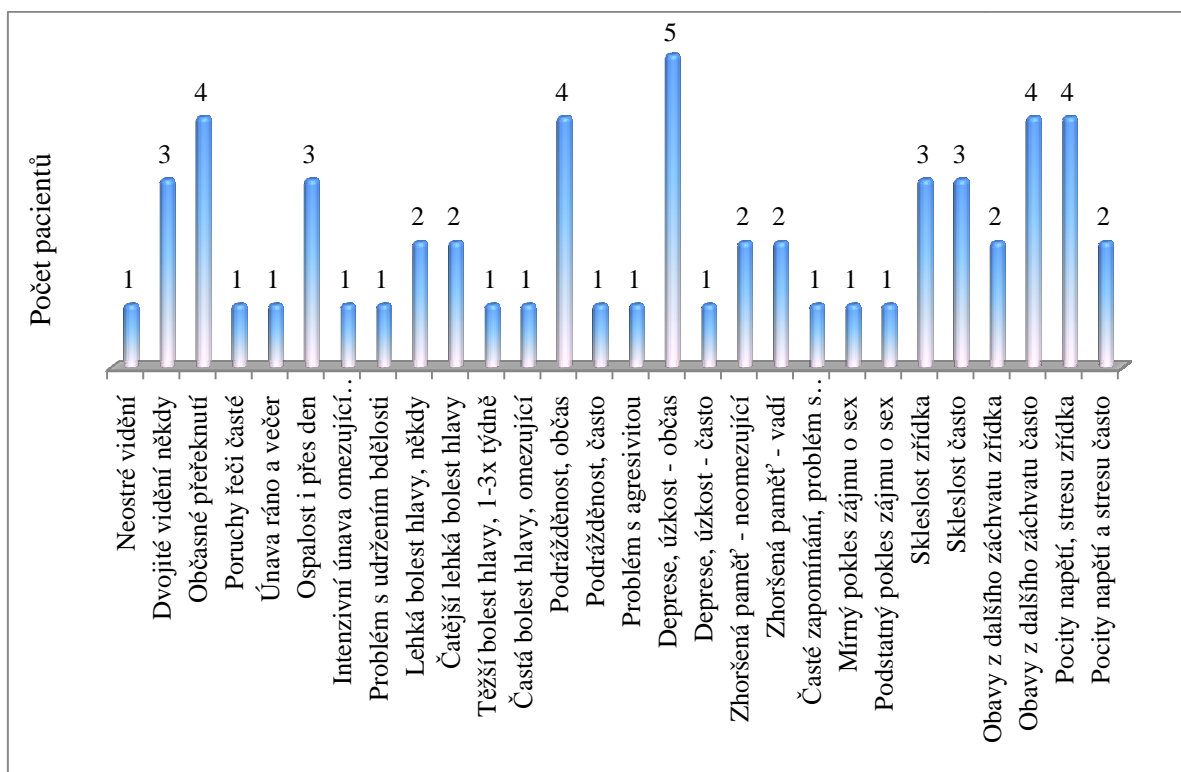


Graf 17 Četnost jednotlivých NÚ ŽENY část C

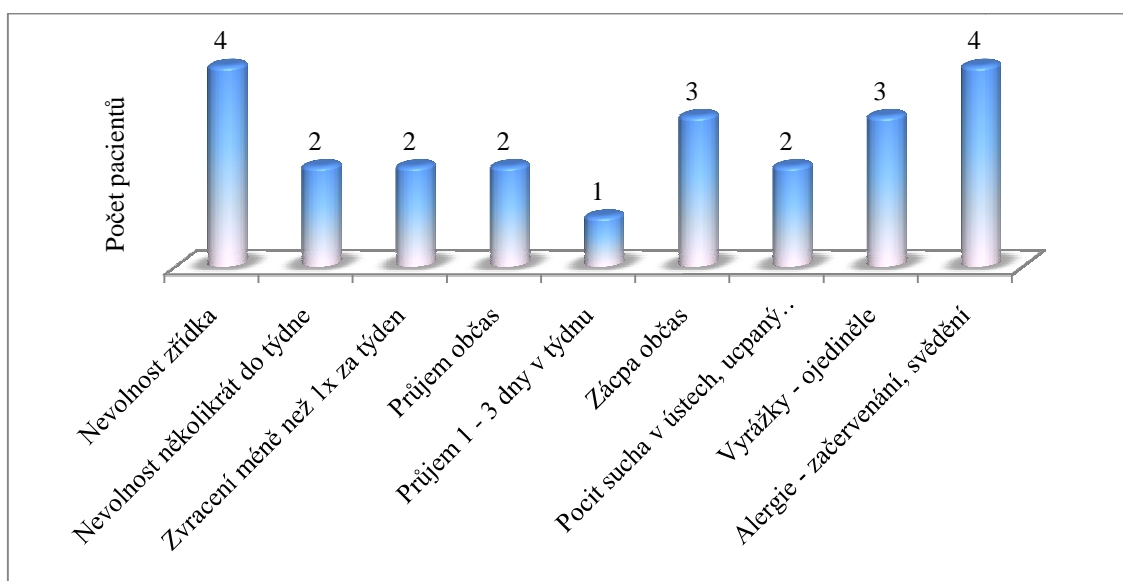


Ženy uvádí ve větším množství podrážděnost, deprese a úzkosti, zhoršení paměti, pokles zájmu o sex, skleslost a pocity napětí a stresu. Čtyři ze šesti žen uvádí pouze zřídka obavy z dalšího záchvatu. 100% žen uvádí v části C občas průjem nebo zácpu a alergické projevy.

Graf 18 Četnost jednotlivých NÚ MUŽI část B

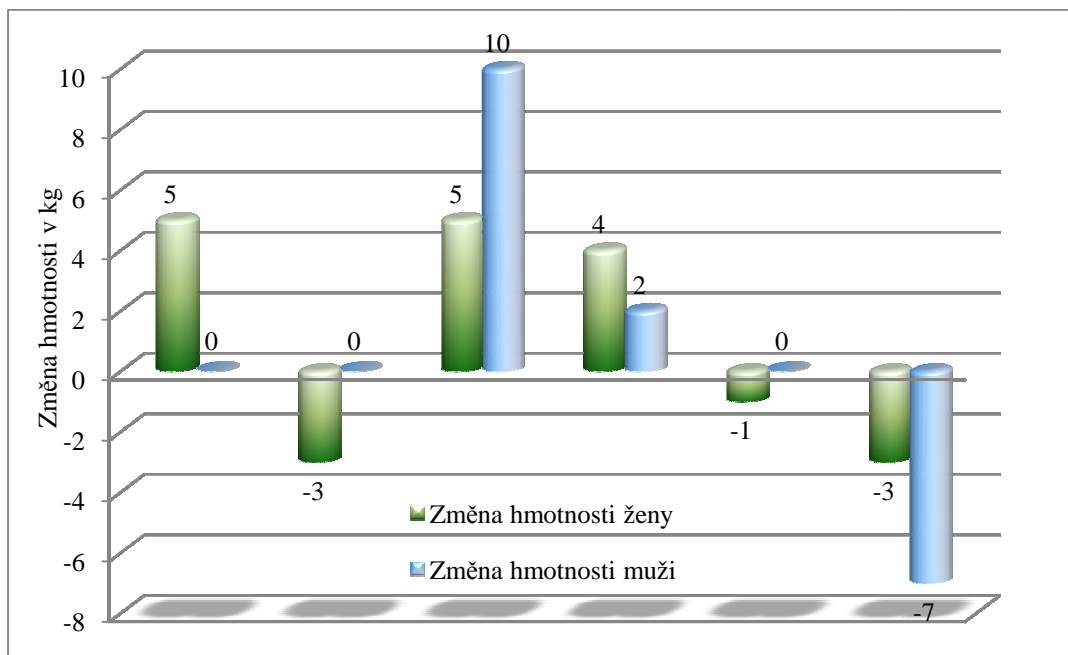


Graf 19 Četnost jednotlivých NÚ muži část C



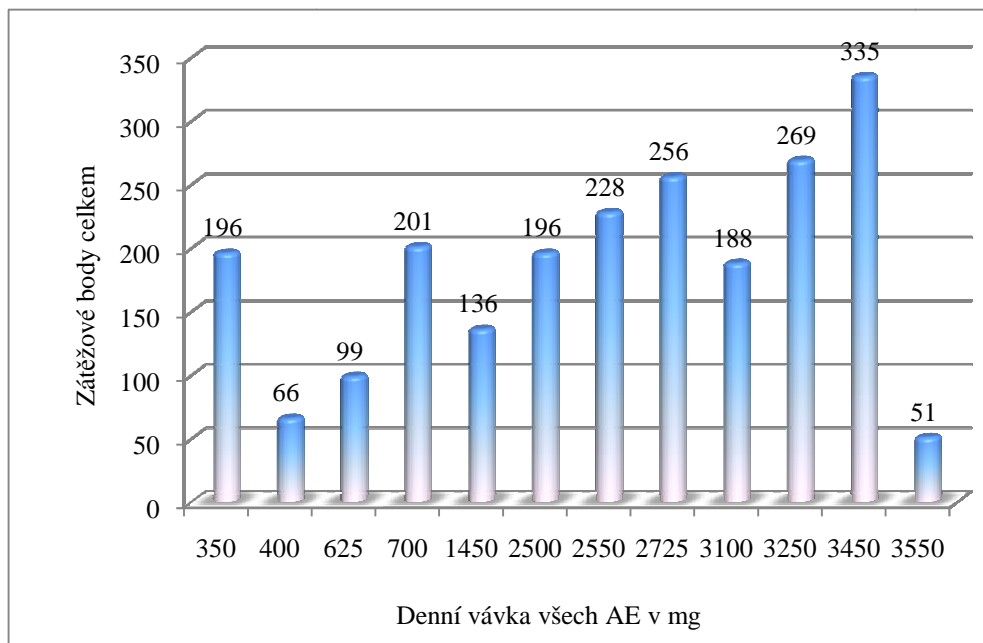
U mužů se projevuje občasné přehřnutí, podrážděnost, úzkost a deprese. Často se objevují obavy z dalších záchvatů a pocity napětí a stresu. Četněji se vyskytuje nevolnost, která se u dvou pacientů dostavuje i několikrát do týdne.

Graf 20 Změny hmotnosti porovnání muži ženy



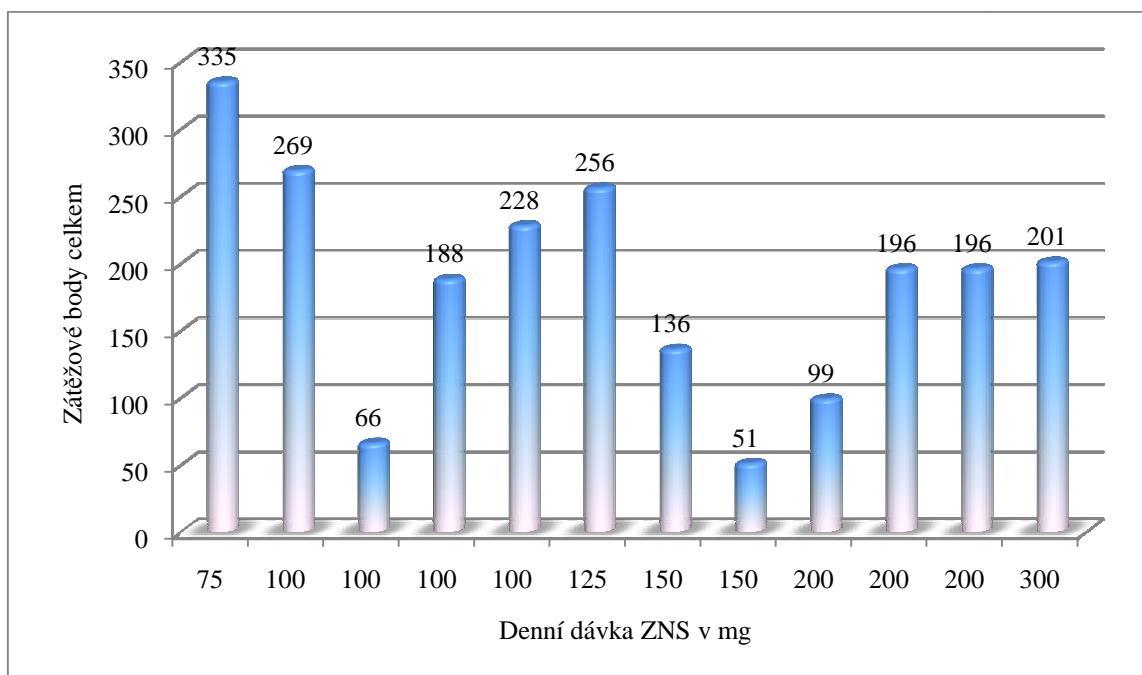
Změny hmotnosti se projevují více u žen. U mužů jsou však výkyvy hmotnosti větší. U tří ze šesti mužů nedošlo ke změně hmotnosti.

Graf 21 Zátěžové body podle denní dávky všech AE



Z grafu lze pozorovat, že četnost nežádoucích účinků se zvyšuje se zvyšující se dávkou AE.

Graf 22 Zátěžové body podle denní dávky ZNS



Graf ukazuje, že množství NÚ není závislé na denní dávce Zonegranu.

Tab. 28 Denní dávky ZNS a všech AE u jednotlivých pacientů

Pacient	Denní dávka všech AE v mg	Pacient	Denní dávka ZNS v mg
10	350	08	75
05	400	02	100
01	625	05	100
06	700	07	100
09	1450	12	100
03	2500	04	125
12	2550	09	150
04	2725	11	150
07	3100	01	200
02	3250	03	200
08	3450	10	200
11	3550	06	300

10 Diskuze

Předmětem této diplomové práce bylo porovnat NÚ u vybraných AE, zejména ZNS. Studie se zúčastnilo 12 pacientů, kteří trpí farmakorezistentní epilepsií. V dotazníku odpovídali pacienti na otázky ohledně NÚ na nervový systém, kůži, sliznice a GIT. Dále na otázky týkající se záchvatů a změn hmotnosti.

I když některé zdroje uvádí výskyt NÚ až u 61 % pacientů s epilepsií, v této studii se NÚ objevily u všech dotázaných. Výsledky však mohou být zkresleny tím, že studie je založena na subjektivním sebeposouzení NÚ pacientem samotným. Pacient může popisovat NÚ, které s léčbou AE nesouvisí, nebo naopak nemusí výskyt některého NÚ spojovat se svou léčbou. (15)

Nejvíce zátěžových bodů získali pacienti za část B dotazníku – NÚ z ovlivnění nervového systému, což potvrzuje oficiální data ze SPC, kde jsou tyto NÚ uváděny jako velmi časté nebo časté. Výsledky studie potvrzují můj předpoklad, že u kombinací AE 3. generace se objevuje méně NÚ než u kombinace 2. a 3. generace. Nejméně NÚ uvedli pacienti u trojkombinace ZNS+LTG+LEV, nejvíce NÚ u čtyřkombinace ZNS+LTG+LEV+CBZ. Přestože u dvojkombinací léčiv by se mělo objevit nejméně NÚ není tomu tak. U pacientů léčených trojkombinací léčiv se vyskytlo méně NÚ.

Pro srovnání NÚ jsem vybrala ZNS, LTG a LEV. V tabulce 29 jsou uvedeny NÚ podle jejich četnosti, jak je uvádí SPC jednotlivých léčiv. Poslední sloupec tabulky ukazuje, kolik pacientů uvedlo daný NÚ do dotazníku. Z tabulky vyplývá že NÚ uvedené pacienty do dotazníku se shodují s NÚ uváděnými v SPC. Jelikož SPC Zonegranu neuvádí výskyt bolestí hlavy a zvracení, jsou tyto NÚ u pacientů způsobeny zřejmě užíváním ostatních AE. Naopak poruchy řeči a zácpa jsou uváděny jako NÚ pouze u Zonegranu.

Tab. 29 Srovnání NÚ vybraných AE dle SPC s výsledky dotazníkové studie

	Zonegran	Lamictal	Keppra	Pacienti
Podrážděnost	•••	••	••	11
Poruchy paměti	•••		••	11
Bolest hlavy		•••	••	12
Deprese	•••		••	12
Neostré nebo dvojité vidění	•••	•••	••	8
Porucha řeči	••			10
Ospalost, útlum, únava	•••	•••	•••	12
Agresivita		••	••	1
Bolest břicha, nauzea	••	••	••	12
Zvracení		••	••	7
Průjem	••	••	••	9
Zácpa	••			8
Vyrážky, svědění	••	•••	••	10

Velmi časté NÚ dle SPC	•••
Časté NÚ dle SPC	••

Dalším sledovaným parametrem byla u pacientů změna hmotnosti. U devíti pacientů došlo za poslední rok ke změně hmotnosti. Podle studií, kdy pacienti užívali 400 – 600 mg ZNS denně, by měl ZNS způsobovat pokles hmotnosti. Toto se úplně nepotvrdilo. Jednak zřejmě proto, že pacienti užívají maximálně 300 mg ZNS denně, a také musíme zvážit objektivnost získaných výsledků, protože ostatní užívaná AE mohou hmotnost také ovlivnit. Zvýšení hmotnosti může způsobit: GBP, CBZ, valproát a pregabalin. Váhu naopak snižují TPM, ZNS a felbamát. (39)

Přesto u čtyř pacientů došlo k úbytku hmotnosti, a to v rozmezí 1 - 7 kg. Stejně jako ve výše uvedených studiích nekorelovala změna hmotnosti s velikostí denní dávky ZNS.

Porovnání NÚ mezi muži a ženami umožnil jejich počet ve studii (6 žen a 6 mužů). Přestože muži získali za část B dotazníku více zátěžových bodů. Celkově pocít'ují více NÚ ženy. Ty uvádí častěji podrážděnost, deprese, úzkost, skleslost, pocity napětí a stresu a zhoršení paměti. Muži se více obávají dalších záchvatů, častěji uvádí dvojité vidění a na rozdíl od žen uvádějí méně pokles zájmu o sex. U žen se navíc projevují více než u mužů NÚ na GIT jako je nevolnost, zácpa, průjem nebo zvracení. Co se týká změn hmotnosti a jejího porovnání, u žen se změny hmotnosti projevily více než u mužů, a to spíše přírůstkem hmotnosti. I když u tří mužů ze šesti se váha za poslední rok nezměnila, u ostatních byly výkyvy váhy výraznější než u žen.

Předpoklad, že se intenzita a množství NÚ budou zvyšovat s denní dávkou AE, se potvrdil, ale pouze pokud přihlédneme k celkovému množství AE v terapii. Vztáhnout NÚ pouze na ZNS nelze a tyto výsledky nemají výpovědní hodnotu.

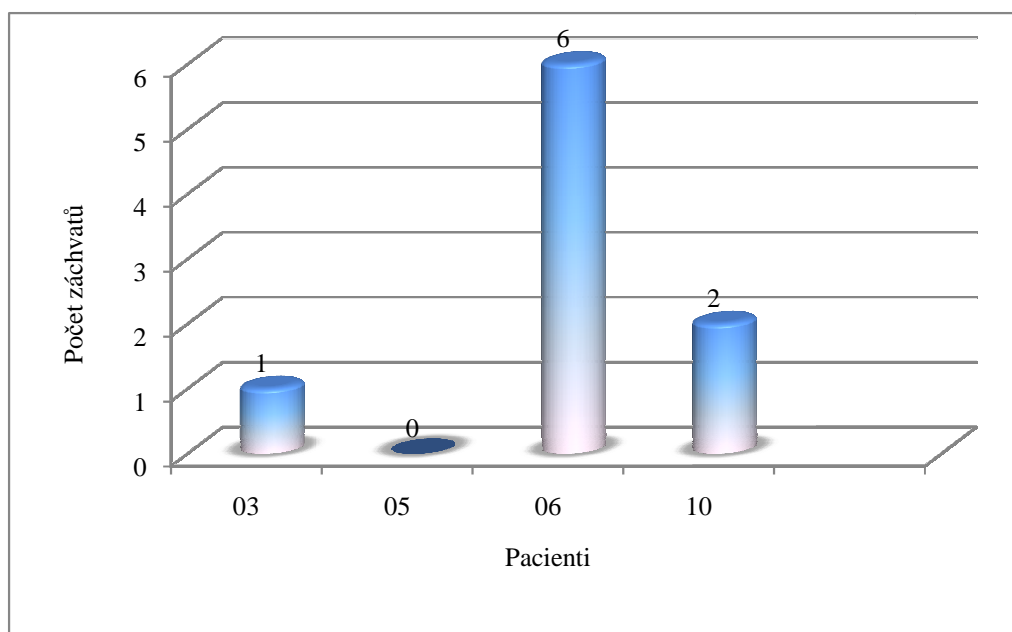
Všichni respondenti ve studii trpí farmakorezistentní epilepsií. Patří mezi asi 20 % epileptiků, které se nepodaří pomocí léků zcela kompenzovat. U některých z nich je plánován chirurgický zákrok, jak je zmíněno výše. Termín „farmakorezistentní epilepsie“ používáme u skupiny pacientů, u kterých došlo k selhání antiepileptické terapie. V angličtině najdeme pojmy jako refractory (refrakterní) epilepsy a intractable (nezvladatelná) epilepsy, které termín farmakorezistentní epilepsie opisují. Epileptika můžeme považovat za farmakorezistentní, jestliže není dosaženo uspokojivé kompenzace záchvatů při použití antiepileptik v monoterapii nebo v kombinaci, v dávkách nebo hladinách, které nejsou asociovány s nepříjemnými NÚ. Na možnost farmakorezistence mohou upozornit některé znaky jako například začátek epilepsie v neonatálním období nebo v kojeneckém věku, krátkodobý efekt lékových kombinací, nenastupující remise, dlouhé trvání, neúspěch léčby, typ záchvatu: tonické, atonické, myoklonické, doprovodné vedlejší účinky farmak atd. (1, 10, 36)

Na to, co je uspokojivá kompenzace, se musíme podívat z mnoha úhlů pohledu. V každém případě na skupině našich pacientů vidíme, že je to velmi individuální. Někomu vadí být jeden záchvat v určitém časovém intervalu, jiný je spokojen s tím, že se podařilo počet záchvatů alespoň trochu snížit. Jak jsem se dozvěděla, někteří s pacientů, kterým se po nasazení ZNS po dlouhé době snížil počet záchvatů o jeden, jsou teď spokojeni a jejich kvalita života se velmi zvýšila. Takové znaky můžeme vidět i ve výsledcích, protože pacient 11 je nyní plně kompenzovaný, a přestože užívá vysoké dávky AE, uvedl nejméně NÚ ze všech pacientů.

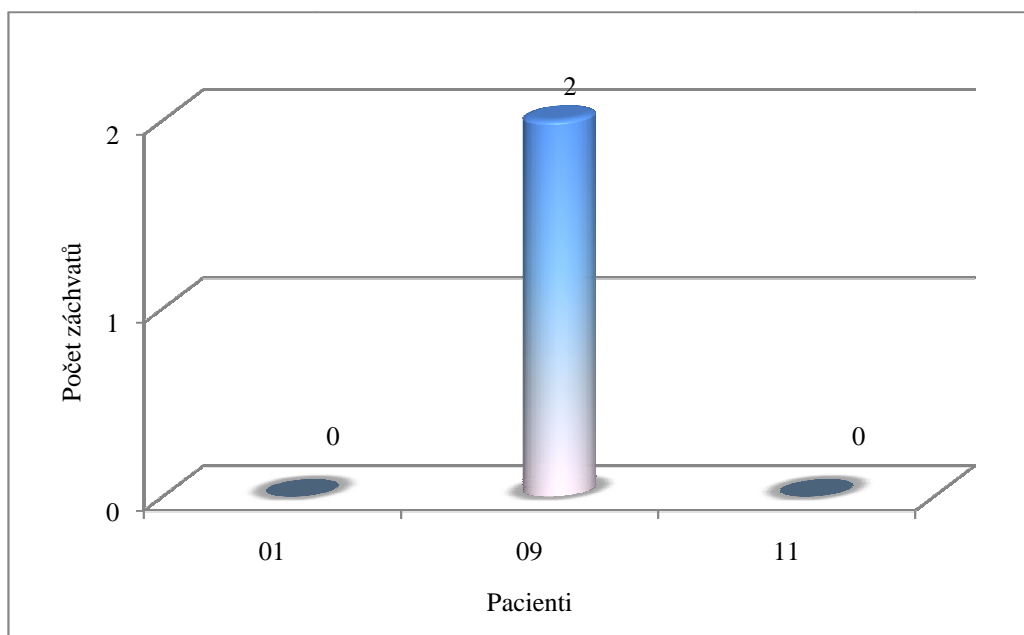
Grafy 23, 24, 25, 26 popisují počet záchvatů u pacientů rozděleně podle farmakoterapie. Z grafů je patrné, že nejlépe kompenzovaní jsou pacienti léčení trojkombinací léčiv, protože dva z nich jsou nyní bez záchvatů a jeden má 2 záchvaty za 3 měsíce. Následují pacienti léčení dvojkombinací AE. Zde je jeden pacient bez záchvatů a další pacienti mají 1 a 2 záchvaty za 3 měsíce. Vybočuje pacient 06, který měl za poslední 3 měsíce 6 záchvatů. Nejvíce záchvatů mají pacienti, kteří jsou léčení čtyřkombinací AE – získali také nejvíce zátěžových bodů. I když je i mezi nimi 100% kompenzovaný pacient, a to pacient 07. Nejvíce záchvatů ze všech respondentů má pacient 02, který měl za poslední 3 měsíce 12 záchvatů (tzn. v průměru 1 záchvat týdně).

Pro pacienty se jako nejlepší terapie jeví trojkombinace AE, protože pacienti udávají nejméně NÚ a jsou nejlépe kompenzovaní. Nasazení čtyřkombinace léčiv již není pro pacienty benefitem, navíc musíme zvážit možnost non-compliance, která se zvyšuje s množstvím užívaných léků.

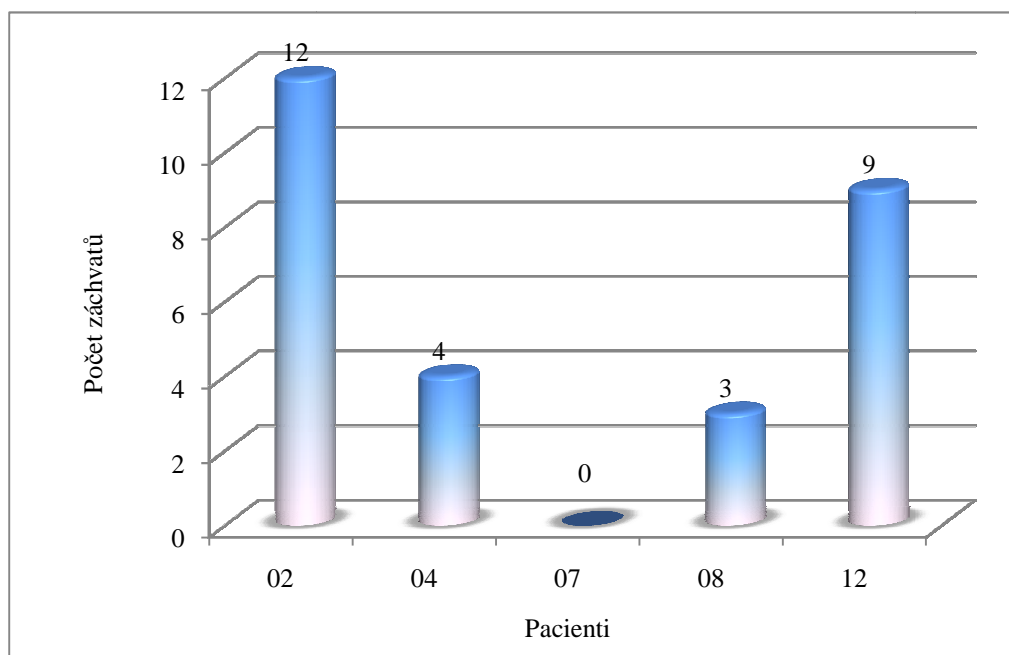
Graf 23 Počet záchvatů u pacientů s dvojkombinací léčiv



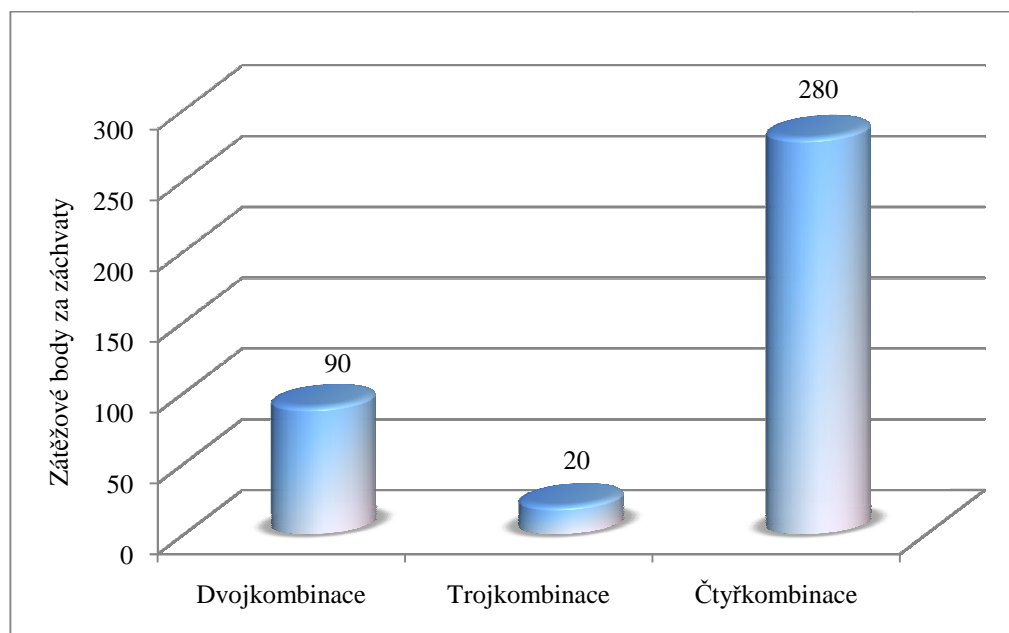
Graf 24 Počet záchvatů u pacientů s trojkombinací léčiv



Graf 25 Počet záchvatů u pacientů s čtyřkombinací léčiv



Graf 26 Zátěžové body za záchvaty dle terapie



Zonegran je nejdražším AE na našem trhu, což je zřejmě způsobeno tím, že nemá zatím generika. Následují přípravky Keppra a Topamax. Data jsou aktuální k únoru 2011.

Tab. 30 Porovnání cen jednotlivých AE

Léčivý přípravek	Cena původce	Úhrada ZP	Prodejní cena za 1 balení
Keppra 1000 mg/50 tbl	2 299,7 Kč	2 899, 25	3 019,4 Kč
Keppra 250 mg/50 tbl	543,0 Kč	724,8 Kč	743,4 Kč
Zonegran 100 mg/98 tbl	2 800,0 Kč	3 583,5 Kč	3 653,4 Kč
Zonegran 50 mg/56 tbl	983,9 Kč	1 305,4 Kč	1 325,4 Kč
Zonegran 25 mg/28 tbl	348,5 Kč	490,0 Kč	485,6 Kč
Lamictal 100 mg/42 tbl	115,5 Kč	161,1 Kč	161,1 Kč
Lamictal 100 mg/98 tbl	316,5 Kč	442,3 Kč	442,3 Kč
Lamictal 50 mg/42 tbl	224,0 Kč	331,1 Kč	310,4 Kč
Lamictal 25 mg/42 tbl	130,0 Kč	193,7 Kč	180,5 Kč
Topamax 100 mg/60 tbl	1 293,8 Kč	1 729,0 Kč	1 729,0 Kč
Topamax 100 mg/28 tbl	544,6 Kč	806,9 Kč	750,4 Kč
Topamax 50 mg/60 tbl	661,4 Kč	972,4 Kč	904,3 Kč
Topamax 50 mg/28 tbl	301,5 Kč	453,8 Kč	422,0 Kč
Topamax 25 mg/60 tbl	561,7 Kč	772,9 Kč	772,9 Kč
Topamax 25 mg/28 tbl	185,0 Kč	255,6 Kč	255,6 Kč
Neurotop 600 mg/ 50 tbl	309,6 Kč	477,8 Kč	432,9 Kč
Neurotop 300 mg/50 tbl	150,3 Kč	235,7 Kč	207,8 Kč
Gabapentin 400 mg/50 tbl	477, 08	710,1 Kč	660,4 Kč
Gabapentin 300 mg/50 tbl	355,6 Kč	532,6 Kč	495,3 Kč
Gabapentin 100 mg/100 tbl	237,8 Kč	355,1 Kč	330,2 Kč
Tegretol 400 mg/30 tbl	138,3 Kč	189,9 Kč	189,9 Kč
Tegretol 200 mg/50 tbl	115,0 Kč	159,1 Kč	159,1 Kč

(41)

11 Závěry

Cílem této diplomové práce bylo porovnání nežádoucích účinků vybraných AE pomocí retrospektivní dotazníkové studie. Na dotazníky odpovídalo 12 pacientů, léčených ZNS v kombinaci s dalšími AE.

Ke srovnání NÚ jsem použila tři léky (Zonegran, Lamictal a Keppra), které bere nejvíce pacientů ve studii. Srovnávala jsem NÚ uvedené v SPC léčiv s výsledky studie. I při malém počtu pacientů se ukázalo, že spektrum NÚ uvedených pacienty v dotazníku odpovídá NÚ, které uvádí SPC jako velmi časté nebo časté.

Dalším cílem bylo porovnání NÚ mezi muži a ženami. Zde se ukázalo, že i když muži získali v části dotazníku za NÚ z ovlivnění nervového systému více zátěžových bodů, v celkovém součtu udávají více NÚ ženy. Také je zajímavé, že ženy pocítují výrazněji NÚ na GIT.

Můj předpoklad, že u AE 3. generace se bude vyskytovat méně NÚ než u AE 2. generace se potvrdil. Nejméně NÚ uvedli pacienti u trojkombinace léčiv ze 3. generace ZNS+LTG+LEV a nejvíce NÚ u čtyřkombinace AE 2. a 3. generace ZNS+LTG+LEV+CBZ.

Také se potvrdilo, že u čtyřkombinace AE je vyšší výskyt NÚ než u dvoj- a trojkombinace. Zajímavé ovšem je, že přestože u dvojkombinací léčiv by se mělo objevit nejméně NÚ není tomu tak. Nejméně NÚ udávají pacienti léčení trojkombinací AE.

Závislost četnosti a intenzity NÚ na velikosti denní dávky AE není jednoznačná. U samotného ZNS se závislost neprokázala, protože vliv na NÚ mají i ostatní užívaná AE. V celkovém součtu AE vidíme určitou závislost. Ale například pacient s největší denní dávkou AE udává vůbec nejmenší množství NÚ ve skupině.

Studie také ukázala skutečnost, že čtyřkombinace AE není pro pacienty benefitem, co se týká počtu záchvatů. Nejlépe jsou v tomto směru kompenzováni pacienti léčení trojkombinací AE.

12 Seznam použité literatury

1. DOLANSKÝ, J. *Současná epileptologie I*. 1. vydání. Praha: Triton, 2000. 164 s. ISBN 80-7254-101-3.
2. DONÁTH, V. Patofyziológia epilepsie. *Neurologie pro praxi*, 2002, 2 (2), s. 64-68, ISSN 1213-1814.
3. FABER, J. *Epilepsie a epileptózy* 1. vydání. Praha: Maxdorf-Jessenius, 1995. 271 s. ISBN 80-85912-02-3.
4. GADE, K. M., FRANCISY, D. M., WAGNER, H. R., KRISHNAN, K. R. K. Zonisamide for weight loss in obese adults. *JAMA*, 2003, 289 (14), s. 1820 - 1825. ISSN 00987484
5. HOVORKA, J. Novinky v léčbě epilepsie. *Remedia*, 2009, 16 (5), s. 366-370. ISSN 0862-3947.
6. KOMÁREK, V. Nežádoucí účinky a interakce nových antiepileptik. *Klinická farmakologie a farmacie*, 2005, 19 (4), s. 239-240. ISSN 1803-5353.
7. KUBA, R. Nová antiepileptika v klinické praxi. *Neurologie pro praxi*, 2006, 6 (1), s. 36-42, ISSN 1213-1814.
8. LINCOVÁ, D., FARGHALI, H. *Základní a aplikovaná farmakologie*. 2. Doplněné a přepracované vydání. Praha: Galén, 2007. 672 s. ISBN 978-80-7262-373-0.
9. LÜLLMANN, H., MOHR, K., WEHLING, M. *Farmakologie a toxikologie*. 2. české vydání. Praha: Grada Publishing, a.s., 2004. 728 s. ISBN 80-247-0836-1.
10. MORÁŇ, M. *Praktická epileptologie*. 2. doplněné vydání. Praha: Triton, 2007. 163 s. ISBN 978-80-7387-023-2.
11. NEŠPOR, E. Současné farmakologické přístupy k léčbě epilepsie. *Remedia*, 2003, 10 (6), s. 409-415. ISSN 0862-3947.
12. SERVÍT, Z. *Epilepsie Od patofyziologie k diagnostice, terapii a prevenci*. 1. vydání. Praha: Avicenum, 1983. 280 s. ISBN 08-026-83.
13. SILBERNAGL, S., LANG, F. *Atlas patofyziologie člověka*. 1. české vydání. Praha: Grada Publishing, a. s., 2001. 404 s. ISBN 80-7169-968-3.
14. SLÍVA, J. Lékové interakce antiepileptik a antiparkinsonik. *Neurologie pro praxi*, 2010, 10 (2), s. 117–120. ISSN 1213-1814.
15. TYRLÍKOVÁ, I., BRÁZDIL, M. Nežádoucí účinky nových antiepileptik. *Neurologie pro praxi*, 2007, 7 (2), s. 76-78. ISSN 1213-1814.
16. VLČEK, J., FIALOVÁ, D., et. al. *Klinická farmacie I*. 1. vydání. Praha: Grada Publishing, a. s., 2010. 368 s. ISBN 978-80-247-3169-8.
17. VOKURKA, M., HUGO, J., et. al. *Velký lékařský slovník*. 9. aktualizované vydání. Praha: Maxdorf, 2009. 1159 s. ISBN 978-80-7345-202-5.

18. WELLMER, J., WELLMER, S., BAUER, J., The impact of zonisamide on weight. A clinical study in 103 patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2009, 119 (4), s. 233 - 238. ISSN 1600-0404.
19. *PubChem Substance* [online]. Dostupné z: http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?sid=53787638&loc=es_rss [cit. 2010-9-03].
20. *PubChem Substance* [online]. Dostupné z: http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?sid=85164880&loc=es_rss [cit. 2010-9-03].
21. *PubChem Substance* [online]. Dostupné z: http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?sid=3596&loc=es_rss [cit. 2010-9-03].
22. *PubChem Substance* [online]. Dostupné z: http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?sid=586264&loc=es_rss [cit. 2010-9-03].
23. *PubChem Substance* [online]. Dostupné z: http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?sid=92304226&loc=es_rss [cit. 2010-9-03].
24. *PubChem Substance* [online]. Dostupné z: http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?sid=92729687&loc=es_rss [cit. 2010-11-23]. ZNS
25. *European Medicines Agency* [online]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000577/human_med_001183.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125 [cit. 2010-11-23]
26. *European Medicines Agency* [online]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000577/WC500052398.pdf [cit. 2010-11-21]
27. *Emedicine Medscape's Continually Updated Clinical Reference* [online]. Dostupné z: <http://emedicine.medscape.com/article/1187334-overview> [cit. 2011-01-15].
28. *Rx List The Internet Drug Index* [online]. Dostupné z: <http://www.rxlist.com/zonegran-drug.htm> [cit. 2011-01-23]
29. *Portál veřejné správy České republiky* [online]. Dostupné z: http://portal.gov.cz/wps/portal/s.155/701/.cmd/ad/c/313/ce/10821/p/8411/s.155/701?PC_8411_number1=378/2007&PC_8411_l=378/2007&PC_8411_ps=50#10821 [cit. 2011-01-17]

30. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/co-jsou-nezadouci-ucinkyleciv?highlightWords=ne%C5%BE%C3%A1douc%C3%AD+%C3%BA%C4%8Dinky> [cit. 2011-01-17]
31. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. Dostupné z: http://www.sukl.cz/uploads/Prehledy_a_databaze/Symbyly_preskripčni_omezení.pdf [cit. 2010-03-10]
32. *Zdravotnické noviny* [online]. Dostupné z: <http://www.zdn.cz/denni-zpravy/profesni-aktuality/antiepileptika-zhorsuji-mozkovou-cinnost-162829> [cit. 2010-07-09]
33. *Zdravotnické noviny* [online]. Dostupné z: <http://www.zdn.cz/clanek/postgradualni-medicina/lekove-interakce-antiepileptik-antiparkinsonik-inhibitoru-cholin-447579> [cit. 2010-27-09]
34. *Zdravotnické noviny* [online]. Dostupné z: <http://www.zdn.cz/sluzby/databaze-leciv/info/zonegran-25-mg-0028807?what=article> [cit. 2010-22-11]
35. *Zdravotnické noviny* [online]. Dostupné z: <http://www.zdn.cz/clanek/postgradualni-medicina/terapie-farmakorezistentni-epilepsie-135735> [cit. 2010-22-11]
36. *Wikipedia The Free Encyclopedia* [online]. Dostupné z: <http://en.wikipedia.org/wiki/Zonisamide> [cit. 2010-22-11]
37. *Eisai AB* [online]. Dostupné z: <http://www.mynewsdesk.com/se/pressroom/eisai/image/view/zonegran-foerpackningar-15444> [cit. 2011-01-30]
38. *Drug 3K Prescription Drug Information for Consumers* [online]. Dostupné z: <http://www.drug3k.com/drug/zonegran-20153.htm> [cit. 2011-01-30]
39. *Epilepsy.com* [online]. Dostupné z: <http://www.epilepsy.com/epilepsy/newsletter/sept09/aeds> [cit. 2011-02-15]
40. AISLP (automatizovaný informační systém léčivých přípravků)
41. GEHE Pharma

13 Seznam zkratek

AE – antiepileptikum, antiepileptika

AMPA - amino-3-hydroxy-5-metyl-4-isoxazol propionová kyselina

ASP - aspartát

ATB – antibiotikum, antibiotika

CBZ – karbamazepin

CNS – centrální nervový systém

CYP – cytochrom P

GABA – γ -aminomáselná kyselina

GBP - gabapentin

GIT – gastrointestinální systém

GLU – glutamát

LEV - levitiracetam

LTG - lamotrigin

NMDA - N-metyl-D-aspartát

NÚ – nežádoucí účinek, nežádoucí účinky

P. O. – per os

SVA2 – synaptický vezikulární protein A2

TPM – topiramát

14 Seznam příloh

PŘÍLOHA Č. 1

Nežádoucí účinky antiepileptik (dotazník pro pacienty)

Věk:

Pohlaví: muž žena

Počátek onemocnění (alespoň přibližně, napište rok):

Vaše aktuální váha:

Změna váhy za poslední dobu (např. za rok): úbytek ___kg nebo přírůstek ___kg

Vyplňte v případě, že míváte záchvaty:

Jsou záchvaty předcházeny předzvěstí? Cítíte, že záchvat přichází? Ne Ano

Předchází záchvatům nějaký neobvyklý faktor (nadbytek či naopak nedostatek spánku, stres (včetně psychického), rozčilení, chřipkovité či jiné běžnější onemocnění, zvýšená zátěž, opilost (i lehká)? Ne Ano

Souvisí záchvaty se střídáním dne či noci, tzn., vyskytují se např. pouze v noci nebo jen v časných ranních hodinách apod., příp. vyskytují se převážně v určité části roku? Ne Ano

Možné nežádoucí účinky z ovlivnění nervového systému:

(Odpovědi, prosím, označte křížkem . Označte vždy jen jednu odpověď, která nejlépe vystihuje Váš stav. Pokud žádná z nabízených odpovědí nevystihuje Váš stav, na otázku nemusíte odpovédět.)

Pociťujete poruchy zrakových funkcí?

Poruchy vidění: rozostřené vidění, oči se rychleji unaví při čtení, šití, světloplachost či naopak zhoršené vidění za šera apod.

Dvojité vidění – někdy

Dvojité vidění – často

- Vyskytují se u Vás poruchy řeči, nedokonalá výslovnost?
- Občasné přeráznutí, zadržávání, „polykání“ hlásek apod.
- Poruchy jsou sice časté, ale mé řeči lze porozumět
- Lidé, kteří mě poslouchají, mají problém slovům či větám, které říkám, porozumět

Cítíte se utlumený(á), unavený(á)?

- Cítím se unavený(á) a ospalý(á), ale pouze časně ráno či pozdě večer
- Pocity ospalosti se dostavují i v průběhu dne, ale můžu dělat, oč mám zájem
- Pocity únavy jsou natolik časté či intenzivní, že narušují mou běžnou činnost, zájmy
- Mám problémy s udržením v bdělém stavu, často usínám, jsem-li ponechán sám sobě

Pocitujete bolesti hlavy?

- Příležitostná, lehká bolest hlavy 1 – 3x týdně, nenarušující pracovní činnost
- Častější, ale lehká bolest hlavy, nenarušující pracovní činnost
- Těžší bolest hlavy, dostavující se 1 – 3x týdně, omezující aktivitu, či vyžadující užití léku proti bolesti
- Častější bolesti hlavy (více než 3x týdně), omezující aktivitu, příp. vyžadující užití léku proti bolesti
- Bolesti hlavy se vyskytují denně, nebo se často dostavují do 1 hodiny po příjmu léku proti epilepsii, ale výrazněji nepostihují běžnou aktivitu, dají se zvládnout
- Denní bolesti hlavy, případně s vazbou na příjem léku a omezující aktivitu, jsou problémy s jejich zvládnutím

Cítíte se podrážděný(á)?

- Občas jsem předrážděný(á), netrpělivý(á), ale ovládám se
- Jsem často značně předrážděný(á), snadno se nechám vyprovokovat, musím odejít, abych se nepřestal(a) ovládat
- Měl(a) jsem v posledním roce sociální problémy v důsledku zvýšené agresivity

Pociťujete deprese, úzkost, sklíčenost...?

Tyto pocity občas mám, ale nenarušují mou běžnou aktivitu

Tyto pocity občas vyústí v nezáměr a v pokles obvyklé aktivity

K narušení běžné aktivity dochází často (každý týden) či trvale

Míváte problém se soustředěním nebo s pamětí?

Pociťuji určité zhoršení paměti a občasné potíže se soustředěním, ale nemám problémy při běžných denních aktivitách

Mám občasné problémy s pamětí, které mi vadí při běžné denní činnosti

Mám časté problémy, často zapomínám, co jsem si kde uložil(a) problémy s vykonáváním práce

V důsledku poruchy paměti a pozornosti nejsem schopen vykonávat původní zaměstnání

Sexuální funkce:

mírný pokles zájmu o sexuální styk

podstatný pokles zájmu o sexuální styk

naprostá ztráta zájmu o sexuální styk

Celkový dojem denní aktivity:

skleslost, deprese jsem od minulé návštěvy lékaře pociťoval

a) zřídka b) často c) velmi často

obavy z možnosti dalšího záchvatu v příštím měsíci se dostavují

a) zřídka b) často c) velmi často

pocity napětí, stresu se od minulé návštěvy lékaře dostavovaly

a) zřídka b) často c) velmi často

Ostatní možné nežádoucí účinky

Trávicí soustava

(Odpovědi, prosím, označte křížkem. Označte vždy jen jednu odpověď, která nejlépe charakterizuje Váš stav. Pokud žádná z nabízených odpovědí nevystihuje Váš stav, na otázku nemusíte odpovídat.)

Míváte pocity nevolnosti, bolesti v nadbřišku, nutkání na zvracení?

Zřídka (maximálně 1-2x týdně)

Několikrát do týdne

Denně, nebo často do 1 hodiny po podání léku proti epilepsii

Zvracení se dostavuje:

Méně než 1x za týden

1 – 3 x za týden

Denně, nebo často do 1 hodiny po podání léku proti epilepsii

Míváte průjem?

Občas (tři stolice denně méně než 1x za týden)

Tři a více stolicí denně s frekvencí 1 – 3 dny v týdnu

Tři a více denních stolicí častěji než 3 dny v týdnu

Míváte zácpu (tzn. ne více než 1 stolice za týden)?

Občas

Často (tzn. při maximálně 4 a méně stolicích za měsíc)

Kůže a sliznice

Míváte občasný pocit sucha v ústech, pocit ucpaného nosu apod.? Ne Ano

Míváte vyrážky?

Ojedinelý výskyt

Výrazný výskyt (obličej, trup, končetiny)

Nevyskytují se

Alergie (ekzémy, „kopřivky“, „pupínky“, začervenání, nebo i pouhé svědění vázané na podávání léku proti epilepsii)

Ojedinelý výskyt na malé plošce

Častý výskyt na větší ploše

Jiné alergie, prosím vypište:

PŘÍLOHA Č. 2

Nežádoucí účinky antiepileptik - přiřazení zátěžových bodů						
B. Možné NÚ z ovlivnění nervového systému						
Otázka	možnost A	možnost B	možnost C	možnost D	možnost E	možnost F
1.	5 bodů	5 bodů	15 bodů			
2.	5 bodů	10 bodů	30 bodů			
3.	5 bodů	10 bodů	15 bodů	25 bodů		
4.	3 body	5 bodů	10 bodů	20 bodů	25 bodů	50 bodů
5.	5 bodů	25 bodů	50 bodů			
6.	5 bodů	15 bodů	25 bodů			
7.	5 bodů	15 bodů	25 bodů	50 bodů		
8.	5 bodů	25 bodů	50 bodů			
9. A	5 bodů	15 bodů	30 bodů			
9. B	5 bodů	15 bodů	30 bodů			
9. C	5 bodů	15 bodů	30 bodů			
C. Ostatní možné NÚ - trávicí systém						
Otázka	možnost A	možnost B	možnost C			
1.	3 body	10 bodů	20 bodů			
2.	10 bodů	25 bodů	50 bodů			
3.	3 body	10 bodů	30 bodů			
4.	5 bodů	30 bodů				
C. Ostatní možné NÚ - kůže a sliznice						
Otázka	ANO	NE				
1.	10 bodů	0 bodů				
	možnost A	možnost B	možnost C			
2.	15 bodů	30 bodů	0 bodů			
3.	15 bodů	30 bodů				
Jiné - změna tělesné hmotnosti						
změna do 10% původní váhy/rok 15 bodů						
při vyšší změně 30 bodů						
Jiné - zátěžové body za epileptické záchvaty						
Interval byl stanoven na 3 měsíce, pacienti chodí po 3 měsících na kontrolu a pro léky						
Počet záchvatů za 3 měsíce				Body		
				1	10 bodů	
				2	20 bodů	
				3	30 bodů	
				4	40 bodů	
				6	60 bodů	
				12	120 bodů	

PŘÍLOHA Č. 3

INFORMACE PRO PACIENTA

Vážená paní, vážený pane,

jmenuji se Olga Kačenková a jsem studentkou Univerzity Karlovy, Farmaceutické fakulty v Hradci Králové, kde studuji magisterský obor Farmacie, prezenční formu studia. Pro svoji diplomovou práci jsem si zvolila téma *Srovnání nežádoucích účinků vybraných antiepileptik*. Následující odstavce objasňují podstatu mé práce a její hlavní cíl. Přečtěte si, prosím, tyto informace pozorně. Vaše účast v tomto průzkumu je zcela dobrovolná a případné odmítnutí nemá vliv na zdravotní péči, které se Vám dostává. Na druhé straně tohoto listu se nachází 1 výtisk informovaného souhlasu, který si můžete ponechat.

Účel studie

Antiepileptika jsou širokou skupinou léků, která odstraňuje nejen příznaky Vašeho onemocnění, ale používá se i u dalších nemocí, např. při prevenci některých depresivních poruch a mánií, neuralgií (bolestí v průběhu nervu), migrén atd. Vámi užívané léky působí na úrovni centrálního nervového systému, kde pozitivně ovlivňují hladiny chemických látek, které produkují nervové buňky. S užíváním antiepileptik je spojen, podobně jako prakticky u všech jiných léků, i možný výskyt některých vedlejších účinků, zejména pak v počátečních stádiích léčby. Tento fakt může v některých případech pacienta odradit od pravidelného a dlouhodobého užívání léku, což může mít i velmi nepříjemné následky. Důležité je proto ze široké palety antiepileptik na našem trhu vybrat takové přípravky, které budou mít co nejméně vedlejších účinků a zároveň budou účinně tlumit nepříznivé projevy Vašeho onemocnění. Cílem mojí diplomové práce je ověřit, jaké mají antiepileptika, která berete, možné nežádoucí účinky. Vámi poskytnuté hodnocení jejich efektu v průběhu nemoci tak umožní další zlepšení léčby s jejím přesnějším zacílením na výběr co možná nejvhodnějšího přípravku.

Použité metody

Můj výzkum je založen pouze na vyplnění dotazníku. V žádném případě nebudu zasahovat do léčby předepsané ošetřujícím lékařem ani nebudu odebírat biologický materiál (např. krev, moč atd.). Vlastní dotazník se skládá z několika částí, úvodní část poskytne celkový obraz o současném stavu Vašeho onemocnění, další části se pak věnují vlastnímu hodnocení vedlejších účinků a to jak ze strany nervového systému, tak i ostatních vnitřních orgánů. Bude Vám poskytnut dostatek času pro jeho samostatné vyplnění. S ohledem na Vaši léčbu tak vyjde z vyplněných údajů subjektivní zhodnocení nežádoucích účinků léčiva, které užíváte.

Zajištění důvěrnosti a další informace

Se získanými daty bude nakládáno v souladu s platným zákonem České republiky o ochraně osobních údajů. Mimo mne bude k nim mít přístup pouze vedoucí diplomové práce, školitel specialista z klinického pracoviště, případně člen nezávislé etické komise. V samotné diplomové práci, ani v dalších z ní vzešlých materiálech, nebude nikde uvedena Vaše totožnost (tzn. křestní jméno a příjmení, adresa...). Pokud by došlo ke konkrétnímu zveřejnění dosažených výsledků, vždy Vaše identita zůstane skrytá za kódem.

Závěrem Vám chci poděkovat za ochotu účastnit se této studie.

PŘÍLOHA Č. 4

INFORMOVANÝ SOUHLAS PACIENTA

Název studie: Nežádoucí účinky vybraných antiepileptik

Jméno pacienta/pacientky:

Datum narození:

Zařazení do studie pod kódem:

Hodnocení provedla: Olga Kačenková

1. Já níže podepsaný/podepsaná souhlasím s účastí ve studii. Je mi více než 18 let.
2. Byl/byla jsem informován/informována o cíli studie, použitých postupech a o tom, co se ode mě očekává.
3. Informoval/informovala jsem výzkumného pracovníka provádějícího studii o všech skutečnostech, na které se ptal a které by mohly ovlivnit šetření.
4. Vím, že moje účast ve studii je dobrovolná a že mám právo kdykoliv ze studie vystoupit, aniž bych musel/musela udávat jakýkoliv důvod a aniž by se to dotklo poskytované lékařské péče.
5. Po zařazení do studie bude s mými osobními daty zacházeno s plnou ochranou důvěrnosti podle platných zákonů ČR. K dokumentaci bude mít přístup mimo osob uvedených v informaci pro pacienta (tj. výzkumná pracovníce provádějící šetření, školitel-specialista, vedoucí diplomové práce) pouze pověřený člen nezávislé etické komise. Pro jakékoliv další účely budou data vyplývající ze šetření uváděna bez možnosti mé identifikace (pomocí kódu).
6. Můj ošetřující lékař bude informován pouze na mé výslovné přání.

Datum a podpis pacienta/pacientky

Datum a podpis výzkumnice, která studii provádí