

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra farmakologie a toxikologie



LÉČBA EPILEPSIE

Diplomová práce

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Ludmila Melicharová

Hradec Králové, 2011

Jana Trávníčková

Poděkování:

Děkuji PharmDr. Ludmile Melicharové za odborné vedení a za její trpělivost při vypracování diplomové práce.

Prohlášení:

Prohlašuji, že tuto diplomovou práci jsem vypracovala samostatně, všechny zdroje, z nichž jsem čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a řádně citovány.

ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Kandidát: Jana Trávníčková

Školitel: PharmDr. Ludmila Melicharová

Název diplomové práce: Léčba epilepsie

Epilepsie je jedním z nejčastějších onemocnění centrální nervové soustavy. Jde o onemocnění charakterizované opakováním epileptických záchvatů. V současné době se v terapii epilepsie používají klasická i moderní antiepileptika s různými mechanismy účinku, indikacemi a nežádoucími účinky. Farmakoterapie musí být vždy kontinuální a dlouhodobá, někdy po zbytek života. V některých případech je možná chirurgická léčba. Důležitou součástí léčby epilepsie jsou také nefarmakologické postupy. Ačkoliv farmakoterapií se epilepsie zcela nevyлéčí, současné možnosti léčby epilepsie dovolují zlepšit kvalitu života nemocného a pomáhají pacientovi žít ve společnosti bez významných omezení.

ABSTRACT

Charles University in Prague

Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of pharmacology and toxicology

Candidate: Jana Trávníčková

Supervisor: PharmDr. Ludmila Melicharová

Title of diploma thesis: Pharmacotherapy of epilepsy

Epilepsy is one of the most frequent central nervous system diseases. This disorder is characterized by repetitious epileptic spasms. Classic as well as modern antiepileptic medication is being used in nowadays therapy with various effects, indications and adverse effects. Pharmacotherapy must always be continuous and long-term based, sometimes even long-life. In some cases surgery treatment may be used. An important part of epileptic treatment is non-pharmacological processes. Even though we cannot wholly cure epilepsy by pharmacotherapical methods, nowadays possibilities of epileptic treatment enable us to improve quality of life of a patient and help them live their life without major limitations.

OBSAH

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	9
1. ÚVOD.....	11
2. DEFINICE EPILEPSIE	12
3. HISTORIE EPILEPSIE	13
4. KLINICKÉ PROJEVY EPILEPSIE.....	14
5. PŘÍČINY EPILEPSIE	15
6. MECHANISMY V EPILEPTOGENEZI.....	16
6.1 Inhibiční neurotransmiterový systém.....	16
6.2 Excitační neurotransmiterový systém.....	18
6.2.1 Neurotransmise kyseliny glutamové	18
7. NAPĚŤOVĚ ZÁVISLÉ IONTOVÉ KANÁLY.....	23
7.1 Napěťově závislé Na ⁺ kanály	23
7.2 Napěťově závislé K ⁺ kanály	23
7.3 Napěťově závislé Ca ²⁺ kanály	24
7.4 Napěťově závislé Cl ⁻ kanály	24
8. LÉČBA EPILEPSIE	26
8.1 Nemedikamentózní léčba.....	28
8.1.1 Režimová opatření.....	28
8.1.2 Chirurgická léčba epilepsie	28

8.2 Antiepileptika (AE).....	29
8.2.1 Mechanismus působení antiepileptik	31
8.2.1.1 Ovlivnění <i>inhibiční</i> nebo <i>excitační funkce</i>	31
<i>neurotransmitterů</i>	31
8.2.1.2 <i>Stabilizace membrán</i>	31
8.2.2 Antiepileptika I. generace.....	34
8.2.2.1 <i>Barbituráty- Fenobarbital (PB)</i>	34
8.2.2.2 <i>Barbituráty- Primidon (PRM)</i>	35
8.2.2.3 <i>Fenytoin (PHT)</i>	36
8.2.2.4 <i>Ethosuximid (ESM)</i>	37
8.2.3 Antiepileptika II. generace.....	38
8.2.3.1 <i>Karbamazepin (CBZ)</i>	38
8.2.3.2 <i>Kyselina valproová (valproát) (VPA)</i>	39
8.2.3.3 <i>Benzodiazepiny</i>	40
8.2.3.3.1 <i>Benzodiazepiny-Klonazepam (CZP)</i>	40
8.2.3.3.2 <i>Benzodiazepiny-Diazepam</i>	41
8.2.3.3.3 <i>Benzodiazepiny-Lorazepam</i>	41
8.2.3.3.4 <i>Benzodiazepiny-Klobazam (CLB)</i>	42
8.2.4 Antiepileptika III. generace.....	42
8.2.4.1 <i>Gabapentin (GBP)</i>	42
8.2.4.2 <i>Vigabatrin (VGB)</i>	43
8.2.4.3 <i>Pregabalin (PGB)</i>	44
8.2.4.4 <i>Tiagabin (TGB)</i>	45
8.2.4.5 <i>Lamotrigin (LTG)</i>	46
8.2.4.6 <i>Topiramát (TPM)</i>	47
8.2.4.7 <i>Felbamát (FBM)</i>	48
8.2.4.8 <i>Levetiracetam (LEV)</i>	49
8.2.4.9 <i>Zonisamid (ZNS)</i>	50
8.2.5 Adjuvantní antiepileptika	51
8.2.5.1 <i>Sultiam (SUL)</i>	51
8.2.5.2 <i>Acetazolamid</i>	51
8.2.5.3 <i>Ostatní léčiva využívaná při adjuvantní terapii</i>	52

8.2.6 Nejnovější antiepileptika	52
8.2.6.1 <i>Rufinamid (RFM)</i>	52
8.2.6.2 <i>Lacosamid (LCM)</i>	53
8.2.6.3 <i>Stiripentol</i>	54
9. MOŽNOSTI VYUŽITÍ GENERIK V TERAPII EPILEPSIE	55
10. KOMBINOVANÁ LÉČBA ANTIEPILEPTIKY	58
11. EPILEPSIE A TĚHOTENSTVÍ	60
12. EPILEPSIE A STÁŘÍ.....	62
12.1 Etiologie	62
12.2 Specifika epilepsie ve stáří.....	63
12.3 Terapie.....	63
13. ZÁVĚR.....	65
14. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	66

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

AE	antiepileptikum
AED	nové moderní antiepileptikum
AMPA	α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-izoxazolpropionát
ATP	adenosintrifosfát
CBZ	karbamazepin
CLB	klobazam
CMP	cévní mozková příhoda
CNS	centrální nervová soustava
CPS	fokální komplexní záchvaty
CYP3A4	cytochrom P450, forma 3A4
CZP	klonazepam
ČR	Česká republika
DPN	chronická diabetická periferní neuropatie
EEG	elektroencefalografie
ESM	ethosuximid
EU	Evropská unie
FBM	felbamát
FDA	Úřad pro potraviny a léčiva USA (Food and Drug Administration)
GABA	kyselina gama-aminomáselná
GABA-A (event. B)	receptor pro GABA typu A (event. B)
GAD	dekarboxyláza kyseliny glutamové
GAT-1	GABA transportér 1
GBP	gabapentin
GTCS	záchvaty generalizovaných tonicko-klonických křečí
IGE	idiopatická generalizovaná epilepsie
LCM	lakosamid
LEV	levetiracetam
LTG	lamotrigin
MTD	maximální tolerovaná dávka

NBQX	2,3-dihydro-6-nitro-7-sulfamoyl- benzoquinoxalin
NMDA receptor	N-methyl-D-aspartátový receptor
PB	fenobarbital
PGB	pregabalin
pH	pondus hydrogeni
PHN	postherpetická neuralgie
PHT	fenytoin
PRM	primidon
RFM	rufinamid
SMEI	myoklonická epilepsie v časném věku, Dravetův syndrom
SPS	fokální jednoduché záchvaty
SUL	sultiam
TGB	tiagabin
TLE	epilepsie temporálního laloku
TPM	topiramát
USA	Spojené státy americké (United States of America)
VGB	vigabatrin
VNS	stimulace nervus vagus
VPA	valproát
ZNS	zonisamid

1. ÚVOD

Cílem této diplomové práce je podat co nejvíce informací o epilepsii. Epilepsie je nemoc, která neznamena bezprostředně ohrožení života pacienta, ale pacientovi komplikuje život a snižuje jeho kvalitu. Tato práce se zabývá obecnou charakteristikou nemoci, klinickými projevy epilepsie a epileptických záchvatů, obecnými mechanismy v epileptogenezi. Shrnuje veškerou nefarmakologickou i farmakologickou léčbu od historicky nejstarších antiepileptik po nejnovější antiepileptika včetně generické substituce.

2. DEFINICE EPILEPSIE

Epilepsie je zřejmě nejčastěji se vyskytující onemocnění centrální nervové soustavy s opakujícími se záchvaty přechodné mozkové dysfunkce podmíněné excesivními výboji mozkových neuronů (32).

Mezinárodní klasifikace epileptických záchvatů odlišuje následující základní skupiny epileptických záchvatů:

1. Záchvaty ložiskové, parciální, fokální. Parciální záchvaty vycházejí z omezené oblasti kortexu z epileptického ložiska (8, 20).

1.1 Fokální jednoduché záchvaty (SPS). Tyto záchvaty nejsou provázeny poruchou vědomí s následnou amnézií, ale mohou mít nejrůznější pestré příznaky podle toho, kterou část kortexu postihují. Pokud jsou tyto příznaky (senzitivní, autonomní, sensorické) pouze v subjektivní rovině, nepozorovatelné druhými osobami, pak hovoříme o auře (8, 20).

1.2 Fokální komplexní záchvaty (CPS). CPS jsou provázeny od počátku či v některé fázi kvalitativní poruchou vědomí (nejčastěji se jedná o desorientaci, méně často o delirium) s následným vznikem retrográdní, případně krátké anterogádní amnézie (8, 20).

1.3 Fokální záchvaty se sekundární generalizací. Tento druh záchvatů je podmíněn šířením a generalizací epileptické aktivity. Například SPS může přejít v CPS a ten může přejít v záchvaty tonicko-klonických křečí (GTCS) (8, 20).

2. Záchvaty generalizované. Jsou podmíněny již od počátku generalizovanou epileptickou aktivitou, která postihuje obě hemisféry. Motorické příznaky jsou oboustranné, symetrické, porucha vědomí je přítomna od počátku (8, 20).

3. Záchvaty blíže neklasifikovatelné. Do této skupiny se zahrnují záchvaty, které nemohou být blíže klasifikovány z důvodu nedostatku detailnějších informací. Patří sem například některé novorozenecké křeče (8, 20).

3. HISTORIE EPILEPSIE

Málokteré onemocnění má tak dlouhou a pohnutou historii jako epilepsie. Ve starověkém Egyptě a Řecku byla epilepsie pokládána za "božskou chorobu", jelikož se věřilo, že se nemocní při záchvatu setkávají s bohy a přijímají od nich důležitá poselství (97).

Po mnohá staletí pak byli tito nemocní naopak perzekuováni, jelikož byli pokládáni za posedlé ďáblem. Snad stejně krutý a nesmyslný byl novověký pohled na epilepsii jako duševní onemocnění, což někdy vedlo k zavírání nemocných do ústavů a psychiatrických léčeben (97).

4. KLINICKÉ PROJEVY EPILEPSIE

Mezi klinické projevy se řadí:

- Kvantitativní nebo kvalitativní porucha vědomí (ztráta vědomí, absence-petit mal) (32).
- Abnormální motorická aktivita. Mezi abnormální motorickou aktivitu se řadí generalizované nebo lokalizované tonické, klonické nebo tonicko-klonické křeče-grand mal, myotonie či atonie (32).
- Vegetativní projevy, například závratě, zvracení, nevolnost (32).
- Somatosensorické příznaky, mezi které patří parestezie, audiovizuální halucinace (32).
- Psychické příznaky, které se projevují jako nejrozličnější psychické prožitky doprovázené např. pláčem nebo smíchem (32).

5. PŘÍČINY EPILEPSIE

Epilepsie mohou být idiopatické (primární), bez poznané příčiny, nebo sekundární, které se vyvíjí jako následek poškození mozku z nitrolebních nebo extrakraniálních příčin. Mezi nitrolební příčiny může patřit trauma, zánět, nádor a mezi extrakraniální příčiny patří metabolické a toxické vlivy (32).

Podle epidemiologických studií se ve vyspělých zemích incidence epilepsie pohybuje mezi 24-53/100 000 jedinců za rok a prevalence aktivní epilepsie, což je poměrný počet pacientů s epilepsií, kteří prodělali v posledních pěti letech alespoň jeden epileptický záchvat, je v populaci 0,5-1% (4, 50).

V České republice tak v současnosti žije okolo 70 000 pacientů s aktivní epilepsií. Vzhledem nejen ke své závažnosti, ale i četnosti, představuje toto onemocnění významný zdravotnický i sociální problém v každé společnosti (3, 4).

Epilepsie není nemoc bezprostředně ohrožující život, ale zvýšené riziko úmrtí může nastat v důsledku jiného onemocnění mozku, udušení zvratky, sebevraždy, kardiorepiračního selhání, úrazu během záchvatu nebo v rámci status epilepticus (55).

Jako status epilepticus je označován extrémně dlouhý záchvat (déle než 5 minut trvající záchvat) nebo v rychlém sledu opakovaně na sebe navazující záchvaty (32).

Ve většině případů je indikována farmakoterapie. Ta ovšem neodstraní příčinu epilepsie, ale pouze potlačí záchvaty. Farmakoterapie musí být dlouhodobá a kontinuální, v některých případech po zbytek života. Přednost se dává monoterapii a opatrnému vysazování léku, protože jinak hrozí status epilepticus (32).

Existuje více základních buněčných a molekulárních mechanismů, které jsou zodpovědné za vznik různých epileptických jevů (11).

6. MECHANISMY V EPILEPTOGENEZI

6.1 Inhibiční neurotransmiterový systém

GABA je největším inhibičním neurotransmiterem v CNS. Syntetizuje se a uvolňuje z presynaptických zakončení GABA-ergních neuronů. GABA se syntetizuje z α -ketoglutarátu na kyselinu glutamovou, která se potom dekarboxyluje dekarboxylázou kyseliny glutamové (GAD) na GABA. Presynaptické uvolňování GABA se realizuje prostřednictvím Ca^{2+} závislých mechanismů, které jsou regulované presynaptickými autoreceptory (11, 42).

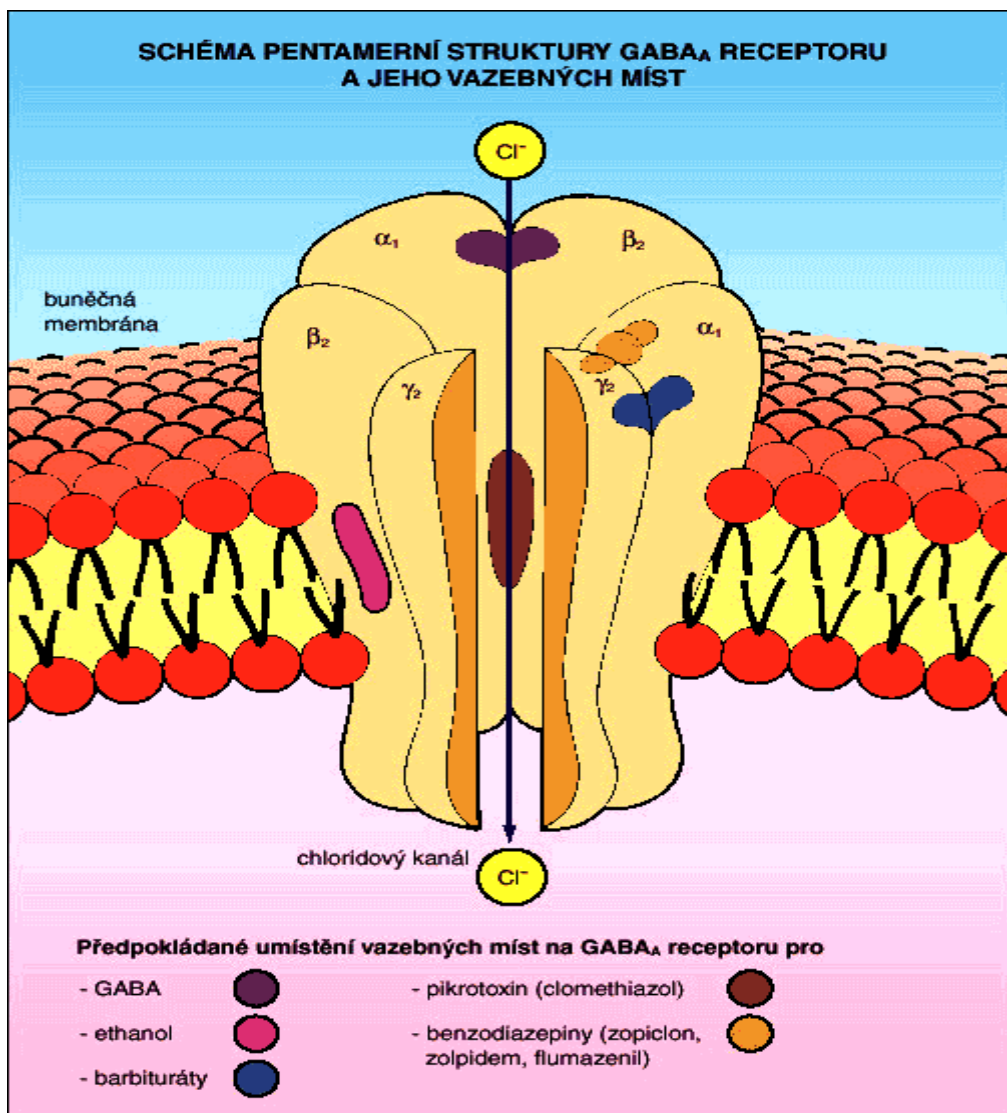
GABA se po uvolnění do synaptické štěrbině může uchytit na postsynaptický:

- GABA-A receptorový komplex
- GABA-B receptorový komplex (11).

GABA-A receptor je tvořen makromolekulárními proteiny, které obsahují specifická vazebná místa pro navázání GABA, benzodiazepinů, pikrotoxinu a neurosteroidů. Receptor je spřažen s transmembránovým chloridovým kanálem. GABA efekt je inhibiční. Zvyšuje influx Cl^- iontů do cytoplazmy, což způsobí hyperpolarizaci membrány a rychlý typ neuronální inhibice (11, 32, 59).

GABA-A receptory jsou zastoupeny ve všech oblastech CNS, nejvíce v míše, hypotalamu, substantia nigra, hipokampu a kůře mozku a mozečku (32).

Na GABA-A receptorový komplex se váže také flumazenil, antagonist benzodiazepinových receptorů, který dokáže rychle přerušit působení agonistů na benzodiazepinových receptorech (32).



Obr. 1. GABA-A receptorový komplex. Předpokládané umístění vazebných míst na GABA-A receptoru (72).

GABA-B receptor je tvořen sedmi transmembránovými proteiny, které jsou spojeny s kalciovými nebo draselnými kanály. Presynaptická aktivace GABA-B receptoru způsobuje redukci vstupu vápenatých iontů. Postsynaptická inhibice otevírá draslíkový kanál. Výsledkem je hyperpolarizace membrány a pomalá neuronální inhibice. GABA-B receptor je metabotropní a váže se na G-protein (2, 11).

GABA a epilepsie

Porucha funkce GABA se může podílet při vzniku epileptických záchvatů:

- experimentální modely epilepsie vykazují snížení počtu GABAergních zakončení, redukci GABAergních neuronů a jiné morfologické změny GABA zprostředkované inhibice
- při vyšetření chirurgicky resekované mozkové tkáně z hipokampu u pacientů s epilepsií se mikrodialýzou zjistila redukce GABA-A receptorů
- při vyšetření pozitivní emisní tomografií se u pacientů s epilepsií pozorovala redukce počtu benzodiazepinových vazeb GABA-A receptoru
- GABA agonisté potlačují a GABA antagonisté provokují epileptické záchvaty (18, 31, 32, 51, 59).

6.2 Excitační neurotransmiterový systém

Nejdůležitějšími představiteli excitačního neurotransmiterového systému jsou kyselina glutamová (glutamát) a kyselina asparagová (aspartát). Obě kyseliny působí jako agonisté na všech typech ionotropních glutamátových receptorů (11).

6.2.1 Neurotransmise kyseliny glutamové

Glutamát se považuje za hlavního zástupce excitační neurotransmise. Uvolňuje se z presynaptického nervového zakončení v závislosti na mechanismu, který je závislý na vápníkových kanálech. Po zachycení na postsynaptickém receptoru způsobuje glutamát excitaci depolarizací postsynaptické membrány (11, 19).

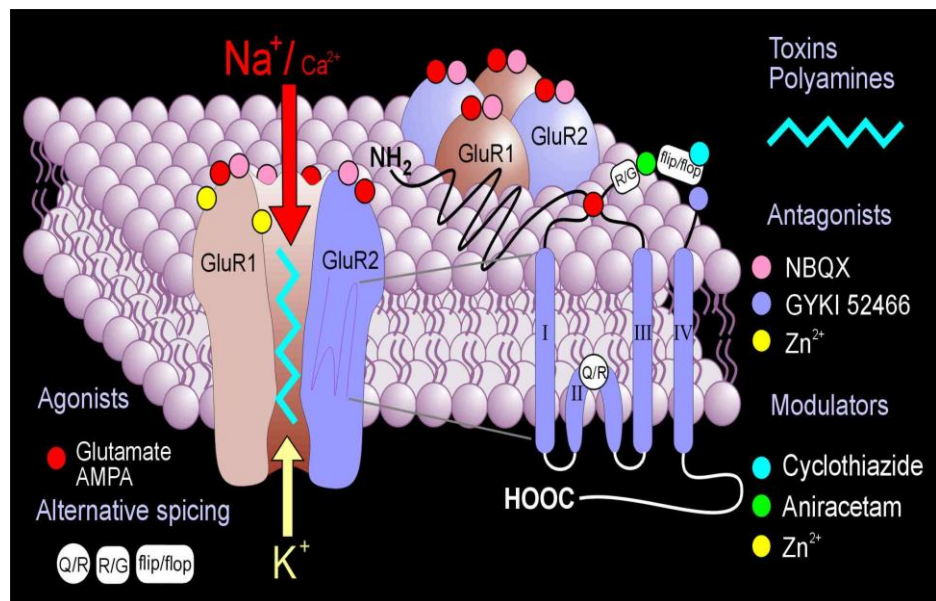
Rozlišujeme dva typy glutamátových postsynaptických receptorů a to ionotropní a metabotropní.

- Ionotropní receptory

Působí přímo na iontové kanály. Po navázání agonisty na receptor se konformace receptoru změní, iontový kanál spojený s ním se otevírá a stává se permeabilní pro ionty, které jím proudí a buněčná membrána se depolarizuje. Ionotropní receptory se rozdělují na AMPA receptory, NMDA receptory a kainátové receptory (79).

- Ionotropní receptor-AMPA

AMPA receptory způsobují velmi rychlou excitační neurotransmisi v CNS. Přidružené kanály se rychle aktivují a deaktivují. Vazba glutamátu na AMPA receptor způsobí influx Na^+ intracelulárně. Otevření kanálu způsobí depolarizaci membrány. Permeabilita kationtů je rozdílná pro Na^+ a K^+ . Receptory AMPA jsou velmi málo propustné pro Ca^{2+} ionty (11).

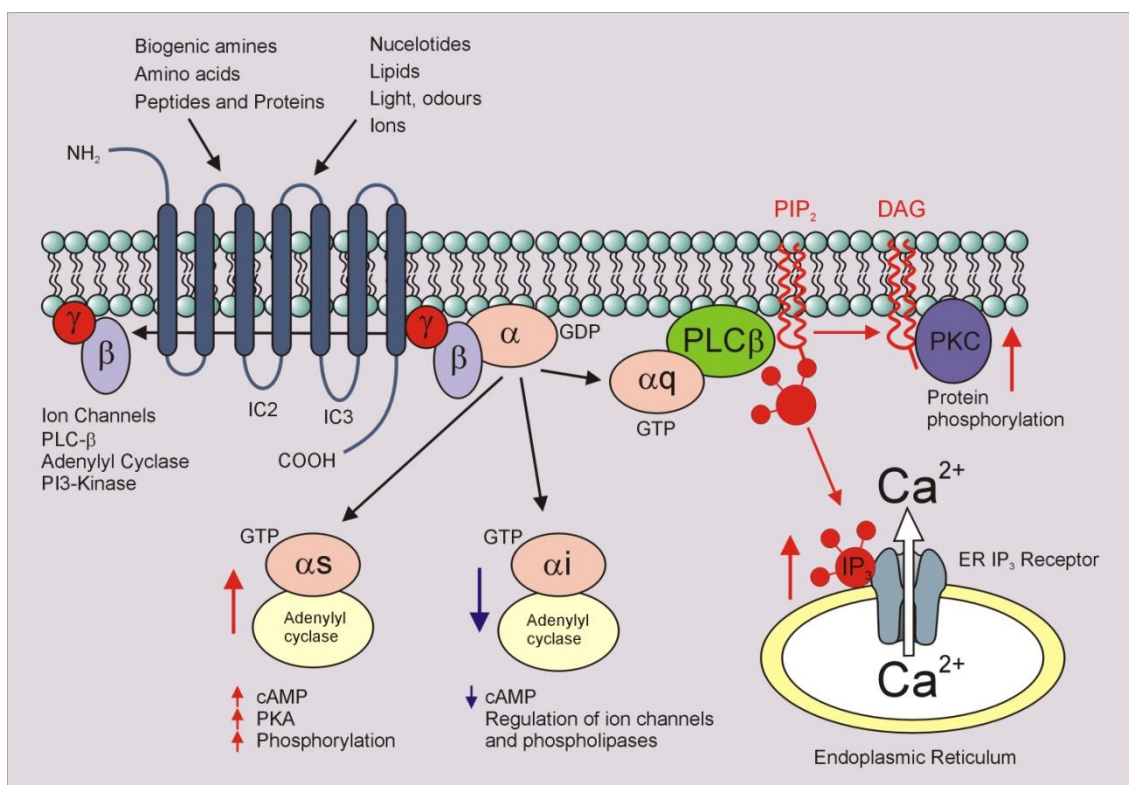


Obr. 2. Schéma ionotropního AMPA a kainátového receptoru (94).

(barbituráty blokují kanál). Mezi agonisty na kainátovém receptoru patří glutamát, kainát a kyselina domoová, která je analogem kainátu. Mezi antagonisty patří např. NBQX (43, 70).

- Metabotropní receptory

Tyto receptory nepůsobí na iontové kanály přímo, ale prostřednictvím ligandu. V našem případě jde o G-protein. Výsledkem takového spojení jsou různé biochemické kaskády, které modulují řadu buněčných funkcí včetně průtoku přes napěťově řízené iontové kanály. Jsou známy tři typy a osm podtypů metabotropních receptorů (11, 40).



Obr. 4. Schéma glutamátového metabotropního receptoru (93).

Synaptická excitace hraje rozhodující roli v každé funkci CNS. Už malá porucha mezi excitační a inhibiční neurotransmisí může vyvolat záchvat. Permanentní změny v excitačním synaptickém účinku mohou způsobit

hyperexcitabilní stav, který je podstatou epilepsie. V tomto procesu excitace na biofyzické a farmakologické úrovni hrají hlavní roli AMPA, kainátové a NMDA receptoro-kanálové komplexy. Metabotropní glutamátové receptory a jejich G-proteinový systém působí jako modulační element (11).

Glutamát má velmi důležitou roli v iniciaci, rozšíření a udržování epileptické aktivity. Aplikace glutamátu na kortex experimentálních zvířat způsobuje epileptické záchvaty (11, 36).

Předpoklad, že abnormality v transportu nebo metabolismu glutamátu se podílejí na vzniku epilepsie, zesiluje zjištění, že epileptici mají vyšší hodnoty glutamátu v mozku (11, 23).

7. NAPĚŤOVĚ ZÁVISLÉ IONTOVÉ KANÁLY

Napěťově závislé iontové kanály určují excitabilitu neuronů. Jsou součástí dendritů a obsahují mechanismy, které umožňují přestup neurotransmiteru z presynaptických zakončení. Jde o rozvětvené proteiny, které tvoří přechody v membráně. Kanály jsou tvořeny rozdílnými podjednotkami, což vysvětluje jejich rozdílné vlastnosti. V tomto membránovém proteinovém komplexu se nachází napěťový senzor, který reguluje otevření kanálu. Navíc každý kanál obsahuje selektivní filtr a ten určuje typ iontu, který může projít kanálem (11).

Na základě typu propustnosti průchodu je možné výsledný transmembránový průtok iontů rozdělit na Na^+ , K^+ , Ca^{2+} a Cl^- . Dosud není známo, jestli existuje napěťově závislý kanál pro Mg^{2+} (11, 17, 25).

Funkčnost napěťově závislých iontových kanálů se dá ovlivnit léky. Ty působí na fluiditu, schopnost otevírání a zavírání průchodu a mohou ovlivnit práh aktivace (11, 17, 25).

7.1 Napěťově závislé Na^+ kanály

Pro tvorbu a propagaci akčního potenciálu jsou důležité kanály s rychlým průtokem Na^+ . Aktivita Na^+ kanálů je velice důležitá při vzniku a udržování záchvatové aktivity. Inhibice této aktivity má význam při snižování neuronálních výbojů. Tímto způsobem působí fenytoin, karbamazepin, valproát, primidon a lamotrigin. Tato antiepileptika jsou pravděpodobně schopna se navázat na inaktivovaný Na^+ kanál, čímž se může dosáhnout předcházení neuronálních výbojů (11, 17).

7.2 Napěťově závislé K^+ kanály

Aktivita draslíkových kanálů je základem při zástavě záchvatové aktivity. Napěťově závislé kanály, specifické pro K^+ , jsou na rozdíl od napěťově závislých Na^+ kanálů značně heterogenní. Některé se otevírají

při hyperpolarizované, jiné zase při depolarizované membráně. K^+ kanály jsou umístěné nezávisle od Na^+ kanálů. Proud K^+ iontů je repolarizující. Karbamazepin pravděpodobně účinkuje prostřednictvím K^+ kanálů (11, 17).

7.3 Napětově závislé Ca^{2+} kanály

Ca^{2+} a pomalý Na^+ průtok má význam při vzniku záchvatových výbojů a udržování neuronální excitability. Ca^{2+} kanály způsobují depolarizaci membrány a nepřímo působí zvýšením intracelulární koncentrace Ca^{2+} (11,38).

Ca^{2+} kanály jsou dvojího druhu:

- Napětově závislé. Jsou tvořené 6 typy-T, L, N, P, Q a R. Podle typu aktivace je možné je rozdělit na dvě podskupiny. Podskupina, která se aktivuje nízkými hodnotami napětí (pouze kanály typu T) a podskupina, která se aktivuje vysokými hodnotami napětí. Na jednotlivých neuronech může koexistovat více typů Ca^{2+} kanálů (11).
- Ca^{2+} kanály uplatňující se v ligandově-vazebném mechanismu. Ligandové kanály účinkují při navázání neurotransmiteru na receptor. Tyto kanály se rychle otevírají a účinkují při rychlé synaptické transmissi (11).

7.4 Napětově závislé Cl^- kanály

Aktivita Cl^- kanálů má význam převážně v inhibičních neurotransmitterových procesech (GABA). Tímto způsobem plní úlohu při snižování výbojové aktivity, protože napomáhají při vzniku membránové hyperpolarizace. Tímto mechanismem působí např. benzodiazepiny (11, 17).

Existují významné důkazy, že napětově závislé iontové kanály se podílí na vyvolání záchvatu. Toxiny, které prodlužují otevření Na^+ kanálů, způsobují záchvaty. Podobně léky, které zabraňují aktivaci K^+ průtoku, také indukují

záchvaty. Z těchto důvodů jsou napěťově závislé iontové kanály cílem mnohých antiepileptik. Fenytoin, karbamazepin a valproát působí na Na⁺ napěťově závislých kanálech. Z novějších antiepileptik takto působí topiramát, lamotrigin, felbamát a zonisamid. Léky, které aktivují ATP-závislý tok, mají významný antiepileptický účinek. Ca²⁺ blokádu způsobuje ethosuximid, zonisamid, valproát, felbamát a topiramát (11).

8. LÉČBA EPILEPSIE

Od roku 1989 se na našem trhu objevilo celkem 11 nových antiepileptik. Současně se nám do rukou dostaly nové lékové formy klasických i nových moderních antiepileptik (AED), došlo k významným posunům v indikaci jednotlivých léků, praktickému způsobu jejich užívání atd. Na poli epileptochirurgie se začaly používat některé nové operační postupy, včetně zavedení metod stimulačních. Díky tomu se také do značné míry změnila vlastní indikační kritéria k operační léčbě epilepsie a její účinnost (4).

Je třeba mít na mysli, že optimální péče o pacienty s epilepsií vyžaduje od zdravotnického personálu racionální, vysoce komplexní a lidský přístup. Je nutné si uvědomit nejen vlastní patogenezi onemocnění, klinické projevy či vidinu terapeuticky úspěšné vazby farmaka na ideální typ receptoru, popřípadě úspěšný operační zákrok, ale především skutečnost, že nemocný jedinec má své obavy, naděje, společenskou roli a životní cíle (4).

Zásady racionální terapie se v posledních letech v zásadě příliš nezměnily a ve velmi zjednodušené formě by se daly shrnout do následujících bodů (4):

- Zahájit léčbu až po nabytí jistoty o etiopatogenetické podstatě záchvatů. Léčit jakékoliv záchvatové stavy antiepileptikem bez jejich dostatečného vyšetření je chyba. Pouze ve zvláštních případech, kdy byl pacient kompletně vyšetřen s negativními výsledky a přetrvává racionálně podložené podezření na epileptickou etiopatogenezi, lze přistoupit k tzv. terapeutickému testu s nasazením širokospektrého antiepileptika v odpovídajících dávkách (4).
- Léčbu zahájit monoterapií lékem 1. volby. V současnosti používané léky 1. volby stále vyžadují nasazení v nízkých dávkách a jejich pomalé postupné navyšování. V případě chybějícího efektu zvyšujeme až do tzv. maximální tolerované dávky (MTD). MTD odpovídá dávce, která ještě nevyvolává pro pacienta nepříjemné nežádoucí účinky. Obecně platí, že iniciální monoterapie vede ke kompletnímu vymizení záchvatů téměř u poloviny pacientů (4).

- Při neúspěchu prvního léku jeho výměna za jiné antiepileptikum v monoterapii. Tento krok vede k remisi u dalších 13% léčených jedinců (4,30).
- Při přetrvávání záchvatů zahájení kombinované farmakoterapie přidáním nového antiepileptika ke stávajícímu léku v tzv. přídatné (add-on) terapii. Za racionální se považuje kombinace maximálně 3 AED, žádoucí je přitom kombinace léků s různými farmakodynamickými účinky, a zároveň bez nepříznivých farmakokinetických interakcí. Protože se k přídatné terapii uchylujeme u pacientů více či méně rezistentních již na dvě antiepileptika, úspěšnost tohoto postupu je nižší. Přesto u významné části pacientů správně vedenou přídatnou terapií můžeme dosáhnout velmi dobré kontroly onemocnění a zajistit tak maximální možnou kvalitu jejich života (4).
- Včasně odhalení farmakorezistence a posouzení vhodnosti léčby operační. Za farmakorezistentního by měl být pacient považován tehdy, jestliže u něj do dvou let od zahájení léčby není dosaženo uspokojivé kompenzace záchvatů při použití nejméně dvou a nejlépe tří správně zvolených antiepileptik podávaných v maximální tolerované dávce (4).

Cílem komplexní péče o pacienty s epilepsií je příznivé ovlivnění nejen záchvatových projevů, ale i dalších přítomných problémů somatických, psychických a sociálních (22).

Významnou složkou v péči o pacienty s nedostatečně kompenzovanou epilepsií je také psychosociální podpora, směřující obecně k minimalizaci sociálních handicapů. Při její realizaci je nejdůležitější úzká spolupráce neurologa/epileptologa s psychologem a sociálními pracovníky. V současné době na území České republiky funguje síť specializovaných epileptologických sociálních pracovníků. Jejich hlavním úkolem je poskytnout pomoc pacientům při získání náležité podpory ze systému sociální péče, zajištění sociálních dávek, příspěvků, pomoc při výběru typů škol a volbě dalšího vzdělání, významné je také pracovní poradenství, a nezastupitelná je role sociálního

pracovníka v programu operační léčby epilepsie (předoperační přípravě i následné pooperační péči) (4).

8.1 Nemedikamentózní léčba

8.1.1 Režimová opatření

Důležitou roli v léčbě epilepsie hrají režimová opatření. Pacient musí být v tomto smyslu důkladně poučen. Již Hippokrates popsal vazbu epileptických záchvatů na poruchu spánkového rytmu, podle kterého by měl pacient s epilepsií „den strávit bděním a noc spánkem. Pokud je tento zvyk porušen, není to dobré...“ Většina studií klinických i experimentálních prokázala, že nepravidelnosti ve spánkovém režimu (včetně spánkové deprivace) nepochybně mohou vést ke zvýšené frekvenci záchvatů u části pacientů s idiopatickou generalizovanou (IGE) i fokální epilepsií (1, 4, 14).

Tato léčba spočívá v úpravě životosprávy s pravidelným režimem bdění a spánku, vyloučením alkoholu i extrémního fyzického a psychického zatížení. Ideální je přiměřená aktivita s pravidelným příjmem tekutin a vyvarováním se přímému přehřátí hlavy. Co se týče zaměstnání, musíme vyloučit tyto profese: práce u běžících strojů, práce ve výškách, práce na noční směny a řízení motorových vozidel (37).

8.1.2 Chirurgická léčba epilepsie

Farmakoterapie je indikována u většiny pacientů, u některých případů epilepsie (méně než 10%) je možná chirurgická léčba nebo léčba pomocí implantace vagového stimulátoru (20, 32).

Epileptochirurgické řešení farmakorezistentní epilepsie je v současnosti považováno za plnohodnotnou a vysoce efektivní metodu, s nejlepšími výsledky u pacientů s epilepsií temporálního laloku (TLE). Z praktického hlediska se epileptochirurgické zákroky dělí na:

- kurativní
- paliativní (4).

Cílem kurativních zákroků je odstranění epileptického ložiska a úplné vyléčení pacienta a cílem paliativních zákroků je dosažení významné kontroly onemocnění a zvýšení kvality života nemocného. Preferovány jsou zákroky kurativní. Mezi kurativní zákroky patří všechny resekční výkony, mezi zákroky paliativní patří chronická stimulace nervus vagus či hluboká mozková stimulace (3, 4).

Úspěšnost jednotlivých epileptochirurgických zákroků se liší v závislosti na typu epilepsie, výběru pacientů, důkladnosti předoperačního vyšetření, pracoviště, rozsahu výkonu a v neposlední řadě i na definici „dobrého výsledku“. Obecně jsou nejlepší výsledky u pacientů s TLE (průměrně u 70-80% pacientů dosáhneme pooperačně bezzáchvatovosti) (4).

Zavedení stimulace nervus vagus (VNS) do klinické praxe znamenalo významné rozšíření možností epileptochirurgické léčby i na ty farmakorezistentní pacienty, kteří z různých důvodů nemohou podstoupit resekční zákrok (4).

Hluboká mozková stimulace je zatím ve stadiu klinického zkoušení. Výsledky studie SANTE prakticky kopírují výsledky chronické stimulace nervus vagus, přičemž významná část pacientů léčených touto metodou v minulosti neprofitovala z VNS. Díky jednoznačně prokázané účinnosti a současně potvrzené bezpečnosti metody lze tedy očekávat její brzké schválení Úřadem pro potraviny a léčiva USA (FDA) a následné zavedení do klinické praxe (4).

8.2 Antiepileptika (AE)

Ideální antiepileptikum by mělo normalizovat chování epileptických neuronů, neuronálních okruhů a nezasahovat do funkce zdravých nervových a jiných buněk, mělo by zabránit všem typům záchvatů, aniž by způsobovalo vedlejší účinky, nemetabolizovalo se a nemělo žádné interakce a bylo by jej možno užívat maximálně 1× denně. Takové léčivo zatím ale objeveno nebylo (62).

Současná léčiva nejsou schopná léčit všechny typy záchvatů a často způsobují vedlejší účinky. Farmakoterapie musí být dlouhodobá, někdy po celý život. Pacienti musí být monitorováni pro možný výskyt vedlejších účinků (32).

Efektivní symptomatická léčba významně zvyšuje kvalitu života a významně redukuje i problémy sociální, nicméně potlačení záchvatů neznamenaá vymizení choroby. Zavedení nových antiepileptik v posledních letech významně zvýšilo bezpečnost léčby a snížilo výskyt nežádoucích účinků. Nová antiepileptika však nijak významně neovlivnila skutečnost, že zhruba 1/3 pacientů reaguje na léčbu nedostatečně a stává se tak farmakorezistentní (29).

Výběr antiepileptika záleží především na charakteru záchvatů (grand mal, petit mal atd.), protože antiepileptika mají určitou specifitu působení vůči jednotlivým typům epilepsie (34).

Náhlé vysazení léku může vyvolat akutní zhoršení (34).

Léčba epilepsie antiepileptiky patří mezi úspěšné kapitoly moderní neurologie. První skutečně účinná antiepileptika byla zavedena do praxe již v polovině 19. století, šlo o bromidy. Začátek 20. století pak přinesl barbituráty, užívané v některých zemích dodnes. Jedná se o velmi účinné léky, které se až na výjimky přestaly podávat kvůli nežádoucím účinkům. I v některých vyspělých zemích jsou však nadále rozšířené zřejmě kvůli tradici, pro některé chudé rozvojové země stále zůstávají vzhledem k nízké ceně základem léčby. Dnes je na trhu asi 20 látek, které mají klinicky využitelný antiepileptický účinek (44).

8.2.1 Mechanismus působení antiepileptik

Antiepileptika mohou působit jedním nebo více mechanismy:

8.2.1.1 Ovlivnění inhibiční nebo excitační funkce neurotransmiterů.

Mezi léčiva, která brzdí glutamatergní excitační vliv patří felbamát. Glutamatergní excitační vliv je příčinou vzniku epileptického záchvatu (32).

Jiná antiepileptika zesilují inhibiční působení GABAergních neuronů. Do této skupiny se řadí léčiva usnadňující vliv inhibičního neurotransmiteru GABA na GABA-A receptorech, čímž je v důsledku zvýšeného vstupu chloridových iontů do nervových buněk hyperpolarizací stabilizována jejich membrána vůči bezprostředně následujícím akčním potenciálům. Neuron je méně excitabilní (32, 34).

Tohoto je možné dosáhnout různými způsoby:

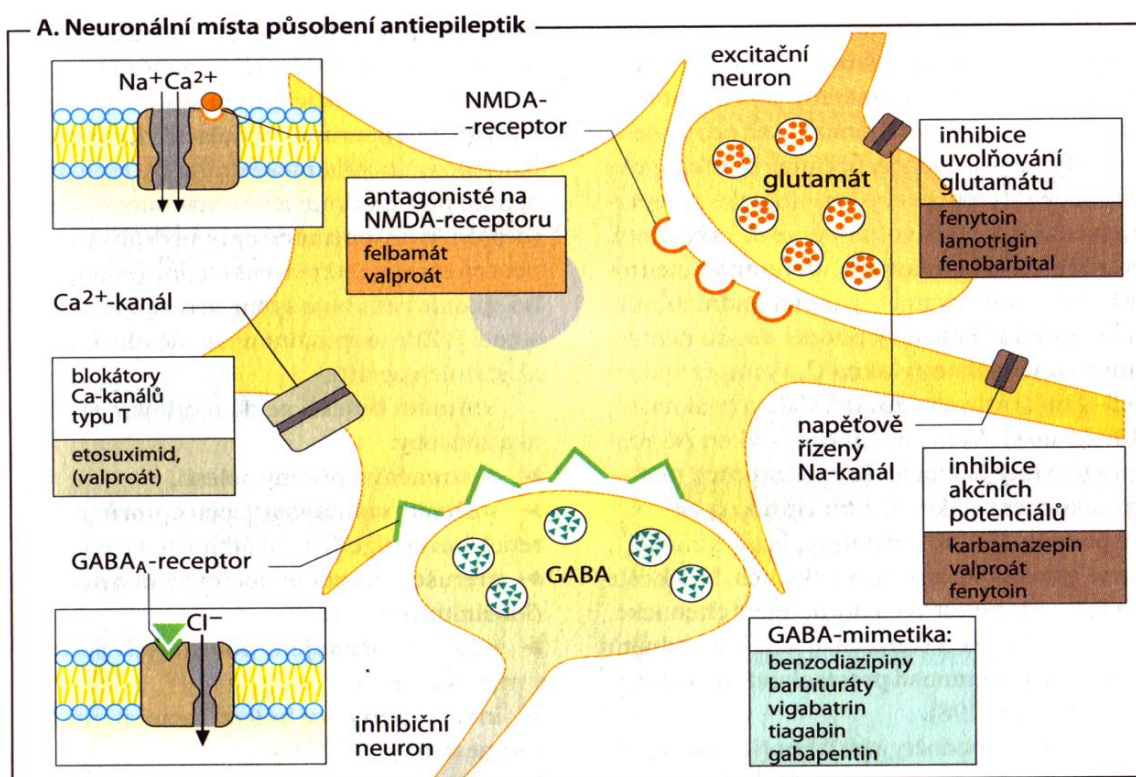
- Alosterickým synergismem s GABA-A receptory, jež jsou struktury chloridového kanálu. Takto působí například barbituráty nebo benzodiazepiny (34).
- Inhibicí zpětného vychytávání GABA a tím pádem prodloužení účinku GABA na synapsi. Tímto mechanismem působí např. tiagabin (34).
- Zvýšením uvolnění GABA v případě gabapentinu (34).
- Snížením biodegradace GABA v případě vigabatrinu (34).

8.2.1.2 Stabilizace membrán

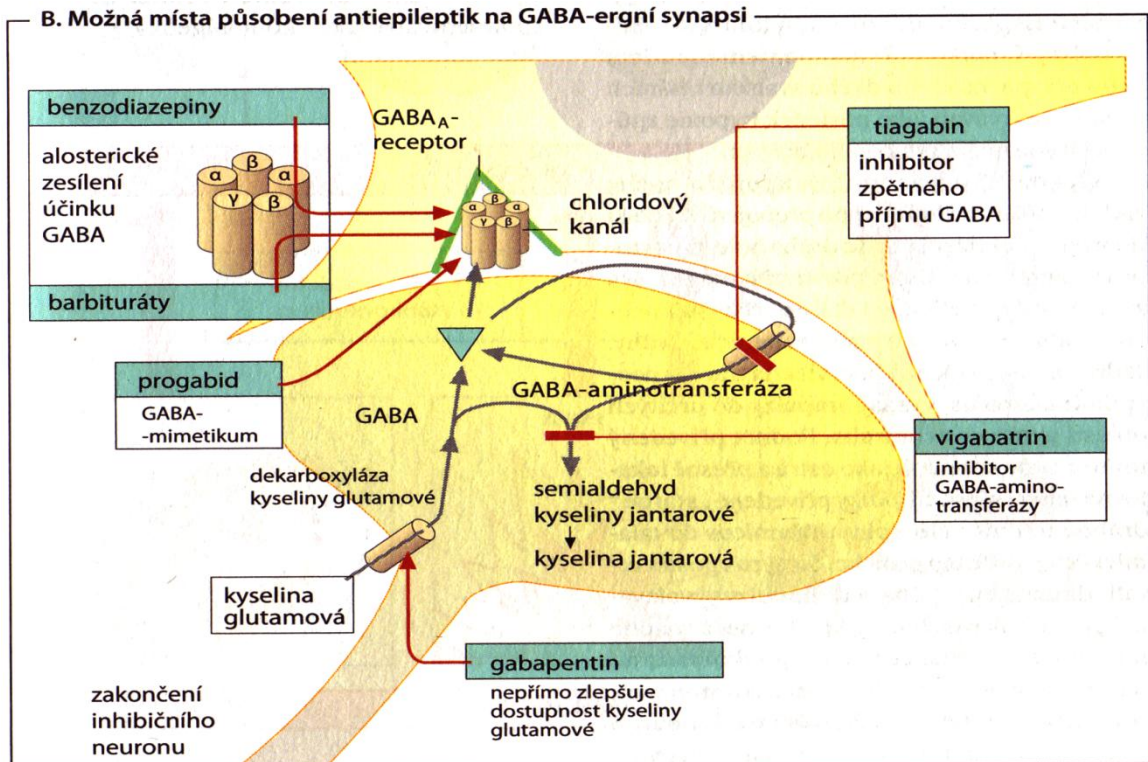
Stabilizace neuronových membrán může být podmíněná vazbou na napěťově řízené Na⁺ kanály v oblasti jeho inaktivačních vrátek. Prodlužují stav inaktivace Na⁺ kanálů a snižují schopnost neuronů rychle se reaktivovat. Takto působí např. karbamazepin, fenytoin, lamotrigin. Inhibiční účinek těchto látek je tím silněji vyznačen, čím vyšší je frekvence výbojů v neuronech a čím nižší je jejich membránový potenciál (32, 34).

Léčiva se mohou také navázat na napěťově řízené Ca^{2+} kanály T-typu, čímž snižují aktivaci napěťově řízených Ca^{2+} kanálů. Z léčiv působící tímto mechanismem působí etosuximid a v praxi již nepoužívaný trimethadion. Hyperreaktivita T-typu vápníkových kanálů v thalamu je považována za významnou při vzniku epileptických záchvatů typu absence (32).

Možné jsou však i jiné mechanismy, například působení na K^+ napěťově řízené kanály nebo vazba na specifické receptory (46).



Obr. 5. Působení antiepileptik na rozdílných místech neuronu (33).



Obr. 6. Možná místa působení antiepileptik na GABAergní transmissi (33).

Z historického hlediska mohou být antiepileptika řazena do tří generací:

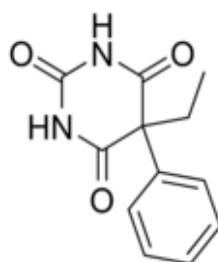
I. generace: barbituráty, fenytoin, ethosuximid;

II. generace: benzodiazepiny, valproát, karbamazepin;

III. generace: gabapentin, tiagabin, vigabatrin, lamotrigin, topiramát, felbamát, oxkarbamazepin, levetiracetam a další (1).

8.2.2 Antiepileptika I. generace

8.2.2.1 Barbituráty- Fenobarbital (PB)



Obr. 7. Chemický vzorec fenobarbitalu (75).

Fenobarbital je nejstarší látka v terapii epilepsie, začal se používat v letech 1911-1912. Je účinný u tonicko-klonických záchvatů a parciálních záchvatů, neovlivňuje absence (32).

Mechanismus účinku: po vazbě na své specifické receptory, jež jsou součástí struktury chloridového kanálu, prodlužuje otevření chloridového kanálu pro vstup chloridových iontů do neuronu s následnou hyperpolarizací membrány (32).

Farmakokinetika: pomalá, ale kompletní per os absorpce, renální exkrece je závislá na pH, dlouhý poločas eliminace (výhodný pro chronické dávkování), PB je induktorem jaterního oxidačního enzymatického systému cytochromu P450, což přispívá k rozvoji tolerance a zvyšuje nebezpečí farmakokinetických interakcí s řadou jiných léčiv metabolizovaných stejným způsobem (32, 99).

Je kontraindikován u porfyrie, při akutních otravách alkoholem, hypnotiky a analgetiky, při intoxikacích budivými prostředky a centrálně tlumivými psychofarmaky (32, 99).

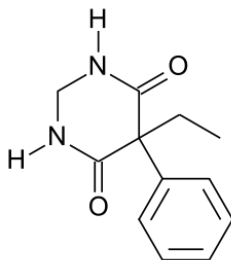
Interakce s dalšími léčivy: barbituráty zvyšují toxicitu methotrexátu, barbituráty jsou induktory jaterních enzymů odpovědných za odbourávání některých léčiv v játrech, a to např. perorálních antikoagulantů (např. warfarin), kortikoidů, lamotriginu, hormonů štítné žlázy, doxycyklinu, chloramfenikolu, azolů (např. itraconazolu, ketokonazolu, flukonazolu), griseofulvinu, perorálních kontraceptiv, a snižují tak jejich účinek. Fenobarbital může snižovat

plazmatickou koncentraci felbamátu. Fenobarbital snižuje účinek kyseliny valproové. Absorpce fenobarbitalu může být ovlivněna současným podáním aktivního medicínského uhlí. Nedoporučuje se současně užívat s přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) (99).

Nejčastější na dávce závislé nežádoucí účinky jsou útlum a ospalost, dále vykazuje kognitivní a behaviorální nežádoucí vedlejší účinky (62).

Užívání fenobarbitalu bylo víceméně nahrazeno jinými antiepileptiky pro jeho celkově sedativní působení (32).

8.2.2.2 Barbituráty- Primidon (PRM)



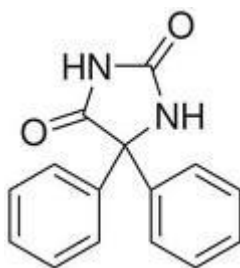
Obr. 8. Chemický vzorec primidonu (84).

Primidon se v organismu biotransformuje na fenobarbital a má s ním farmakologicky shodné vlastnosti. Má však oproti fenobarbitalu vyšší antiepileptickou intenzitu účinku, avšak úplný farmakologický mechanismus účinku není zcela znám. Je pravděpodobné, že většina antiepileptického působení primidonu je vyvolána až jeho metabolitem-fenobarbitalem (32, 34).

Nežádoucí vedlejší účinky jsou stejné jako u PB (62).

Kromě léčby epilepsie je PRM lékem pro pacienty s esenciálním tremorem (62).

8.2.2.3 Fenytoin (PHT)



Obr. 9. Chemický vzorec fenytoinu (87).

Fenytoin byl jako účinné antiepileptikum zaveden již v roce 1938. Patří mezi hydantoiny. Chemicky je blízký barbiturátům, má však slaběji vyjádřený hypnosedativní účinek, předávkování dokonce vyvolává spíše účinky excitační (32, 34).

Má široké antiepileptické spektrum, nepůsobí však proti absencím (34).

Mechanismus účinku: fenytoin inhibuje sodíkové kanály membrány neuronů. Svou vazbou na napětově řízeném sodíkovém kanálu brzdí možnost vysokofrekvenčních změn polarity membrány neuronu, která je typická pro epileptickou záchvatovou aktivitu (32).

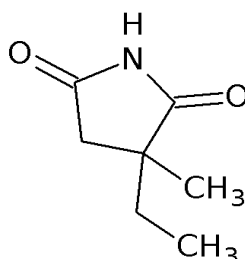
Farmakokinetika: z 90% se váže na plazmatické bílkoviny, což zvyšuje poločas eliminace a prodlužuje tak jeho účinek, dobře a pomalu se vstřebává z trávicího traktu, podobně jako fenobarbital, je induktorem oxidačního systému cytochromu P450 v játrech (32).

Interakce: mohou probíhat buď na úrovni oxidačního systému cytochromu P450 v játrech, nebo již v kompetici o vazbu na krevní bílkoviny (1).

Mezi nežádoucí účinky patří nepříjemná hyperplazie dásní, hirsutismus, ospalost, zmatenost, exantémy, trávicí poruchy, megaloblastová anémie z poruchy metabolismu kyseliny listové, osteomalacie atd. (32, 34).

Nejčastěji se podává perorálně, injekční forma je určená k intravenóznímu podání při status epilepticus (32).

8.2.2.4 Ethosuximid (ESM)



Obr. 10. Chemický vzorec ethosuximidu (76).

Ethosuximid je lékem volby při epileptických záchvatech typu absence, u ostatních typů záchvatů je neúčinný. Do léčby absencí byl zaveden v roce 1950, v současné době je používán při léčbě syndromu dětských absencí nebo jiných absencí. Patří mezi deriváty kyseliny jantarové, ale byl objeven empiricky při hledání dalších výhodnějších derivátů kyseliny barbiturové (32, 62).

Mechanismus účinku: působí inhibičně zejména na úrovni vápníkových kanálů typu T (32).

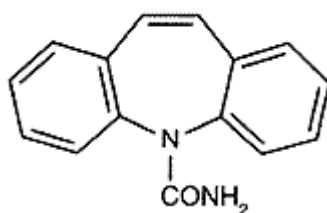
Farmakokinetika: je dobře a kompletně vstřebáván po perorálním podání, jeho plazmatický poločas je okolo 50 hodin, eliminační poločas je asi 20 hodin (32, 34).

Nežádoucí účinky jsou sedace, exantémy, trávicí poruchy a deprese kostní dřeně (34).

Používání ESM značně omezil valproát (VPA), přesto jsou pacienti, u kterých je výhodnější buď ESM, nebo VPA, nebo kombinace těchto dvou antiepileptik (62).

8.2.3 Antiepileptika II. generace

8.2.3.1 Karbamazepin (CBZ)



Obr. 11. Chemický vzorec karbamazepinu (82).

Karbamazepin je chemickým derivátem tricyklických antidepresiv a další z jeho indikací jsou maniodepresivní poruchy, a také neuropatické bolesti jako je např. neuralgie trigeminu (32).

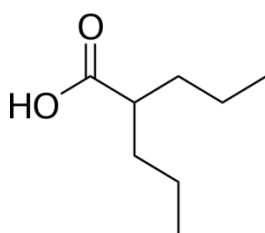
Mechanismus účinku: CBZ blokuje sodíkový kanál (podobně jako fenytoin) a s fenytoinem má také podobné farmakokinetické vlastnosti (vysoká vazba na bílkoviny krevní plazmy, po perorálním podání se vstřebává pomalu, je to induktor enzymatického oxidačního systému cytochromu P450 a proto ovlivňuje farmakokinetiku mnoha léčiv) (32).

Nežádoucí účinky jsou závislé na dávce a patří k nim ospalost, poruchy vidění, kožní reakce, gastrointestinální potíže, retence vody, poruchy jater a deprese kostní dřeně. Otrava CBZ se manifestuje postižením CNS, kardiovaskulárního aparátu a gastrointestinálního traktu. V popředí jsou anticholinergní příznaky (32, 49, 56).

Údajně méně nežádoucích účinků a menší vliv na indukci metabolizačních enzymů má oxoderivát karbamazepinu, oxkarbamazepin (32).

Je dobře účinný při záchvatech grand mal a při fokálních záchvatech. Patří mezi antiepileptikum první volby (34).

8.2.3.2 Kyselina valproová (valproát) (VPA)



Obr. 12. Chemický vzorec kyseliny valproové (68).

Valproát byl objeven náhodně, jeho chemická struktura není podobná žádnému jinému antiepileptiku (32).

Mechanismus účinku: VPA zvyšuje obsah GABA v mozku, protože inhibuje dva enzymy, které se podílejí na její biodegradaci. Jedná se o GABA-transaminázu a succinyl-semialdehyddehydrogenázu. Navíc ovlivňuje obdobně jako fenytoin, ale méně výrazně, funkci sodíkových kanálů a také blokuje vstup kalcia kanály typu T do thalamických neuronů (32, 34).

Farmakokinetika: po perorálním podání se dobře resorbuje, v plazmě se asi z 95% váže na bílkoviny, je dobře vstřebávána po perorálním podání, eliminační poločas je okolo 15 hodin. Močí je vylučován její metabolit glukuronid (32, 34).

Závažné jsou farmakokinetické interakce, protože kyselina valproová inhibuje řadu jaterních enzymů nebo vytěsňuje jiná léčiva z vazby na plazmatické bílkoviny. Interakce mohou nastat s warfarinem, srdečními glykosidy, fenobarbitalem, karbamazepinem, salicyláty, fenytoinem a dalšími. Fenobarbital, fenytoin a karbamazepin snižují hladiny valproové kyseliny indukci jejího metabolismu (9, 35, 57).

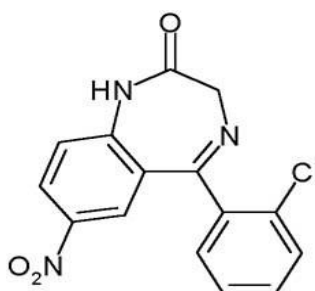
Mezi nežádoucí účinky kyseliny valproové patří ztráty vlasů, nárůst tělesné hmotnosti, velice vzácně se může objevit hepatotoxické působení, které patří mezi nejzávažnější nežádoucí účinky. Proto valproát není vhodné antiepileptikum u pacientů s jaterní poruchou. VPA může mít účinky teratogenní a způsobit u plodu defekt neuronální trubice (spina bifida) (32, 34).

8.2.3.3 Benzodiazepiny

Mechanismus účinku: benzodiazepiny působí v organismu selektivní vazbou na specifické receptory, které jsou součástí transmembránové proteinové struktury tvořící chloridový kanál a nesoucí řadu alostericky se ovlivňujících receptorových míst, včetně GABA-A receptorů. Agonistické působení na GABA-A receptorech zvyšuje vstup chloridových iontů do neuronů hyperpolarizací membrány, a proto působí inhibičně. Při vysokých dávkách byl prokázán vliv i na funkci sodíkových kanálů (32).

Z benzodiazepinů se při terapii epilepsie používá klonazepam, diazepam, lorazepam a klobazam.

8.2.3.3.1 Benzodiazepiny-Klonazepam (CZP)



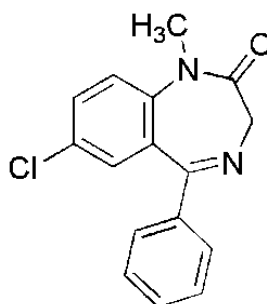
Obr. 13. Chemický vzorec klonazepamu (89).

Klonazepam působí při absencích a myoklonických záchvatech, hlavně v dětském věku (34).

Uplatňuje se jako adjuvantní lék při částečných záchvatech. Nevýhodou je, že na jeho působení vzniká relativně rychle tolerance. Nitrožilně je vhodným lékem při status epilepticus (32).

Nežádoucí účinky: užití CPZ je limitováno celkově sedativním působením, které se zvyšuje souběžným užitím alkoholu, opioidů nebo hypnosedativ. Zajímavé je, že až u 50% pacientů může vyvolat paradoxně excitační reakci, provázenou zvláště u dětí zvýšenou agresivitou (32).

8.2.3.3.2 Benzodiazepiny-Diazepam



Obr. 14. Chemický vzorec diazepam (71).

Diazepam je antiepileptikum, které je účinné na všechny druhy záchvatů. Je určen pro akutní situace: zastavení protahovaného záchvatu, hrozícího nebo probíhajícího status epilepticus, překlenutí období, kdy pacient nemůže přijímat per os a jiná parenterální antiepileptika nejsou vhodná (62).

Farmakokinetika: po perorálním podání se rychle a kompletně vstřebává, intramuskulární podání vede ke špatné a nepravidelné absorpci, proto se tato cesta aplikace v epileptologii nedoporučuje. Rektální podání je možností pro situace, kdy pacient nemůže přijímat per os a není žilní přístup. K rektálnímu podání se používají buď rektální tuby s tekutinou, gel nebo čípky (62).

Intravenózního podání se využívá pro přerušování života ohrožujícího status epilepticus (34).

Nevýhodou je rychlý rozvoj tolerance a riziko závislosti (62).

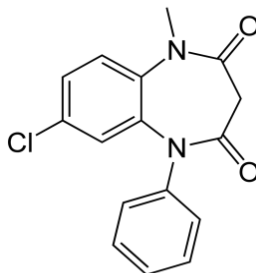
8.2.3.3.3 Benzodiazepiny-Lorazepam



Obr. 15. Chemický vzorec lorazepam (90).

Lorazepam má nástup účinku pomalejší než ostatní benzodiazepiny, trvání jeho účinku je však delší (32).

8.2.3.3.4 Benzodiazepiny-Klobazam (CLB)



Obr. 16. Chemický vzorec klobazamu (83).

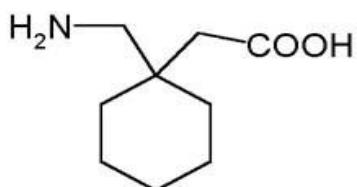
Klobazam má antiepileptický a anxiolytický efekt, zatímco sedativní účinek je potlačen (62).

Farmakokinetika: rychle a kompletně se vstřebává, je lipofilní (62).

CLB se používá jako přídatná antiepileptická léčba u fokálních epileptických záchvatů (62).

8.2.4 Antiepileptika III. generace

8.2.4.1 Gabapentin (GBP)



Obr. 17. Chemický vzorec gabapentinu (69).

Gabapentin je analogem GABA, který dobře prostupuje hematoencefalickou bariérou, ale neváže se na stejné receptory jako GABA (32).

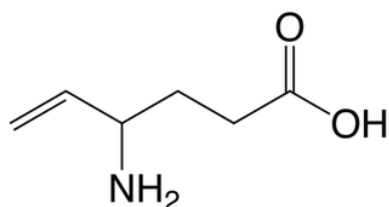
Mechanismus účinku: není dosud zcela objasněn, ale molekula GBP je podobná L-leucinu a bylo prokázáno, že s ním soutěží o vazbu na transportér, který přenáší do nervových buněk i další aminokyseliny. S vysokou aktivitou se váže na alfa-2-delta-podjednotku napěťově řízeného kalciového kanálu (1, 52, 53).

Farmakokinetika: GBP je dobře absorbován per os. Málo se váže na bílkoviny krevní plazmy, a jelikož je exkretován v nezměněné podobě, vykazuje malé riziko lékových interakcí, proto může být užíván při kombinované terapii (32, 62).

Mezi nežádoucí účinky patří zvyšování hmotnosti u některých pacientů, somnolence, méně často gastrointestinální potíže (32, 62).

Používá se při parciálních záchvatech, z dalších možných indikací se uvádí terapie bipolární afektivní poruchy. Je vhodným lékem pro zahájení léčby nově vzniklé epilepsie ve stáří. Je schválen pro léčbu neuropatické bolesti, která je jeho hlavní indikací (32, 45, 47).

8.2.4.2 Vigabatrin (VGB)



Obr. 18. Chemický vzorec vigabatrinu (67).

Vigabatrin je také analogem GABA (32).

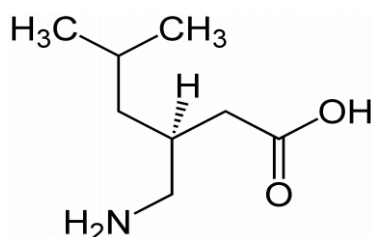
Mechanismus účinku: specificky a intenzivně inhibuje biodegradční enzym GABA-transaminázu a proto stoupá koncentrace GABA v mozku a zvyšuje se inhibiční účinek GABA. Inhibice příslušného enzymu je ireverzibilní, proto stačí aplikovat vigabatrin pouze jednou denně (32).

Farmakokinetika: není metabolizován játry, nemá závažné lékové interakce, na bílkoviny krevní plazmy se váže pouze z 5% (62).

Nežádoucí účinky: byl objeven vliv VGB na degeneraci periferie sítnice s trvalým koncentrickým zúžením zorného pole, z dalších vedlejších účinků se vyskytuje dekompenzace psychiatrických onemocnění a nárůst tělesné hmotnosti (62).

Je registrován jako přídatná léčba rezistentní parciální epilepsie se sekundární generalizací i bez ní (45).

8.2.4.3 Pregabalin (PGB)



Obr. 19. Chemický vzorec pregabalinu (77).

Pregabalin byl syntetizován v roce 1991, klinicky je u nás používán od roku 2005 (45, 62).

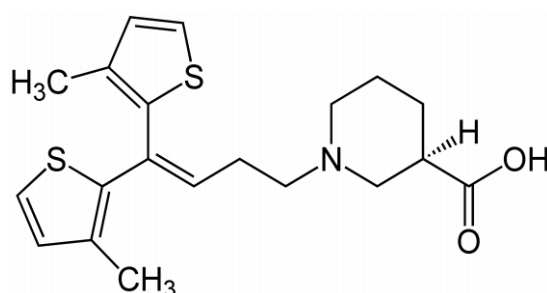
Mechanismus účinku: je velice podobný s mechanismem účinku GBP, liší se 6× vyšší afinitou k vazbě na alfa-2-delta-receptory kalciového kanálu (12, 52).

Farmakokinetika: PGB je téměř kompletně resorbován, jeho biologická dostupnost (asi 90%) je nezávislá na dávce. Na bílkoviny krevní plazmy se neváže. Vzhledem k nepatrnému metabolismu cytochromem P450 i vazbě na plazmatické bílkoviny se nepředpokládají významnější farmakokinetické interakce. Primární cestou eliminace PGB jsou ledviny, 98% podané dávky je vyloučeno v nezměněné formě do moči. Jeho podávání vyžaduje opatrnost u nemocných s poruchou funkce ledvin (6, 45, 96).

Mezi nežádoucí účinky patří právě ospalost a závratě, periferní edémy, bolesti hlavy nárůst hmotnosti (12, 52).

PGB vykazuje účinnost nejen antikonvulzivní, ale i anxiolytickou, analgetickou a hypnotickou. Je používán jako přídatná terapie u parciálních epilepsií. Užívá se také v terapii neuropatické bolesti. Schopnost pregabalínu tlumit intenzitu bolesti byla ověřena na dvou klinických modelech neuropatické bolesti–postherpetické neuralgii (PHN) a chronické diabetické periferní neuropatii (DPN) (12, 45, 62, 96).

8.2.4.4 *Tiagabin (TGB)*



Obr. 20. Chemický vzorec tiagabinu (73).

Tiagabin patří mezi analogy GABA, který dobře prostupuje hematoencefalickou bariérou (32).

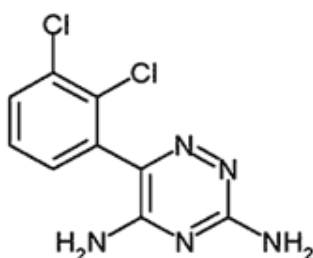
Mechanismus účinku: spočívá v reverzibilní blokádě bílkovinných transportérů (GAT-1 transportér), které odstraňují GABA ze synaptické štěrbině a významně zvyšuje její množství a prodlužuje její přítomnost v synaptické štěrbině (62).

Farmakokinetika: je o něco méně příznivá než u jiných nových AE, zejména krátký eliminační poločas TGB, který se při současném podávání antiepileptik-induktorů jaterních enzymů ještě zkracuje, protože TGB je metabolizován hepatálním cytochromem P450. Pokud je podáván s jídlem, zpomaluje se jeho absorpce. Vysoce se váže na plazmatické bílkoviny, z čehož může vyplývat řada farmakokinetických interakcí (45, 48).

Tiagabin je dobře tolerován, pouze na začátku léčby se při vysokých dávkách mohou objevit nežádoucí účinky zejména na CNS-např. útlum, závratě a zmatenost (62).

TGB je využíván zejména jako přídatná léčba při parciálních záchvatech se sekundární generalizací nebo bez ní u dospělých a dětí od 12 let (45).

8.2.4.5 Lamotrigin (LTG)



Obr. 21. Chemický vzorec lamotriginu (91).

Lamotrigin se liší svou chemickou strukturou od všech ostatních antiepileptik (32).

Mechanismus účinku: je podobný fenytoinu a karbamazepinu. Spočívá v inhibici napětově řízených Na^+ kanálů a inhibici uvolňování excitačních aminokyselin (32).

Farmakokinetika: LTG se dobře a rychle vstřebává z gastrointestinálního traktu a absorpce se snižuje při vyšších dávkách. Biologická dostupnost je vysoká, asi 98%. Z 55% se váže na bílkoviny krevní plazmy, farmakokinetika je lineární (15, 41).

LTG je účinné, širokospektré antiepileptikum s dobrou snášenlivostí, které zpravidla nemá sedativní ani kognitivní nežádoucí účinky. V kombinaci s antiepileptiky, které jsou induktory jaterních metabolizačních enzymů, je nutné podávat zvýšené dávky lamotriginu, protože snižují jeho eliminační poločas. Naopak při kombinaci s inhibitory jaterních metabolizačních enzymů je třeba dávkování snížit až na polovinu. Induktory jaterních metabolizačních enzymů

jsou např. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin, inhibítorem je např. valproát (32, 62).

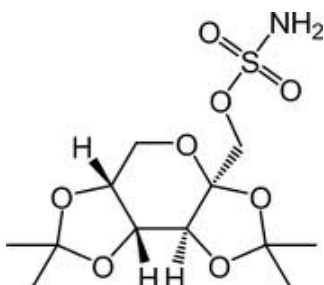
Mezi nežádoucí účinky patří ataxie, dvojité vidění, nauzea, zvracení, relativně často se vyskytuje idiosynkratická kožní reakce a Stevenson-Johnsonův syndrom. Zlepšuje kognitivní funkce, proto je užitečný i pro pacienty s mentálním postižením (62).

Stevenson-Johnsonův syndrom se projevuje horečkou, červenými ložisky na povrchu těla, erozemi na sliznicích, někdy postižením respiračního a zažívacího traktu (61).

Lamotrigin vykazuje také antidepresivní účinky, tudíž je vhodný u pacientů s depresemi (62).

LTG je lékem první volby při částečných záchvatech, včetně záchvatů se sekundární generalizací (32).

8.2.4.6 Topiramát (TPM)



Obr. 22. Chemický vzorec topiramátu (79).

Topiramát byl původně zamýšlený jako hypoglykemikum, v současné době je jedním z velmi účinných nových antiepileptik (23).

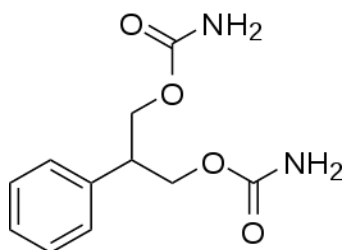
Mechanismus účinku: působí více mechanismy účinků: blokáda Na⁺ kanálů, usnadnění GABA-inhibice a inhibice glutamátových receptorů podtypu AMPA. Topiramát je inhibítorem karboanhydrázy, proto je vhodné u léčeného zajistit zvýšený příjem tekutin, abychom minimalizovali vznik ledvinových kamenů (32).

Farmakokinetika: farmakokinetické vlastnosti jsou velice příznivé-je rychle vstřebáván z gastrointestinálního traktu, málo se váže na plazmatické bílkoviny a vylučován je ledvinami převážně v nezměněné podobě (32).

Ačkoliv je topiramát velmi účinné léčivo, na druhou stranu vykazuje poměrně velké množství nežádoucích účinků. Patří mezi ně únava, závratě, gastrointestinální potíže, psychické poruchy, zhoršení kognitivních funkcí, zpomalené myšlení, ledvinové kameny a ztráta pocitu hladu (62).

Mezi indikace topiramátu patří monoterapie u nově diagnostikovaných pacientů a přídatná léčba parciálních generalizovaných tonicko-klonických záchvatů (62).

8.2.4.7 Felbamát (FBM)



Obr. 23. Chemický vzorec felbamátu (61).

FBM byl na trh uveden v roce 1994 jako velmi účinné antiepileptikum, které ve studiích potvrdilo účinnost jako přídatná léčba u fokálních/parciálních záchvatů i u záchvatů Lennoxova-Gastautova syndromu (85).

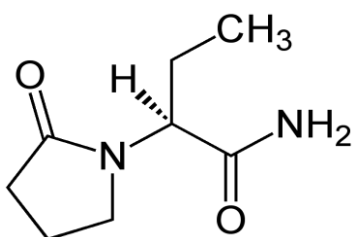
Mechanismus účinku felbamátu spočívá v ovlivnění napěťově řízených Na^+ , Ca^{2+} kanálů a je inhibítozem NMDA receptoru (45).

Původně byl felbamát velmi účinné antiepileptikum, ale později se začaly objevovat závažné až fatální nežádoucí účinky, jež zahrnovaly aplastickou anemii a jaterní selhání. Proto je v ČR k dispozici pouze formou „mimořádného dovozu“ (28).

Díky závažným nežádoucím účinkům se v současné době používá v jediné indikaci a tou je Lennox-Gastautův syndrom u dětí i dospělých (28).

Lennox-Gastautův syndrom je těžké onemocnění mozku, které se objevuje u dětí a vyznačuje se výrazně nepříznivou prognózou. Syndrom je charakterizován výskytem mnohočetných typů záchvatů, proto je tento druh epilepsie jeden z nejobtížněji léčitelných. Příznaky syndromu jsou psychomotorické zpoždění, poruchy chování a výskyt charakteristických změn na EEG (48).

8.2.4.8 Levetiracetam (LEV)



Obr. 24. Chemický vzorec levetiracetamu (74).

Levetiracetam je jedno z mladších antiepileptik. LEV patří v České republice k nejrozšířenějším antiepileptikům, je vysoce účinný a dobře tolerovaný (28, 62).

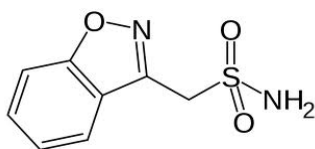
Mechanismus účinku: není znám, ale nepůsobí na receptorech inhibičních a excitačních neurotransmiterů, ani na iontových kanálech jako ostatní antikonvulziva. Bylo ale prokázáno, že se váže na specifické vazebné místo v CNS. Ve studiích neovlivňoval neuronální činnost, avšak potlačoval epileptiformní aktivitu (65).

Farmakokinetika: LEV se rychle a dobře vstřebává po per os podání, má takřka 100% biologickou dostupnost, z méně než 10% se váže na plazmatické bílkoviny, což naznačuje jeho příznivý farmakokinetický profil. Navíc se pouze malá část metabolizuje játry, neovlivňuje izoenzymy cytochromu P450. Nevykazuje s jinými antiepileptiky ani jinými léky vzájemné interakce. Eliminace probíhá ledvinami (65).

Užívá se jako přídatná léčba u pacientů s fokálními záchvaty a je registrován i v monoterapii u pacientů starších 16 let (62).

Z nežádoucích účinků se vyskytují závratě, somnolence, bolesti hlavy a pocit slabosti. Mezi vzácné nepříjemné vedlejší účinky patří iritabilita až agresivita, zejména u mentálně postižených pacientů (28, 65).

8.2.4.9 Zonisamid (ZNS)



Obr. 24. Chemický vzorec zonisamidu (81).

Zonisamid není po chemické stránce podobné žádnému dalšímu antiepileptiku (62).

Mechanismus účinku: ZNS způsobuje blokádu napětově závislých Na⁺ kanálů a Ca²⁺ kanálů, inhibici karboanhydrázové aktivity a další mechanismy včetně modulace dopaminergních a serotoninergních systémů (28).

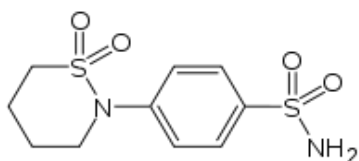
Farmakokinetika: po perorálním podání je téměř úplně absorbován, biologická dostupnost je přibližně 100%, má dlouhý biologický poločas a přibližně ze 40-50% se váže na plazmatické bílkoviny. Částečně je metabolizován CYP3A4 a proto se vyznačuje rizikem interakcí s jinými léčivými. Exkrece nezměněného zonisamidu i jeho metabolitů probíhá především močí (66).

Nežádoucí účinky: asi 3% pacientů má při terapii zonisamidem ledvinové kameny, na začátku léčby se může objevit ospalost, závratě nebo mentální zpomalení (62).

Je používán v přídatné terapii refrakterních parciálních záchvatů u dospělých (45).

8.2.5 Adjuvantní antiepileptika

8.2.5.1 Sultiam (SUL)



Obr. 25. Chemický vzorec sultiamu (86).

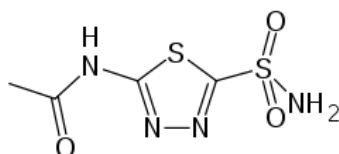
Sultiam se při léčbě epilepsie uplatňuje buď samostatně, nebo jako adjuvantní léčba. Avšak antiepileptická účinnost sultiamu je poměrně nízká, proto se užívá zřídka (32, 62).

Mechanismus účinku spočívá v inhibici karboanhydrázy (32).

Sultiam může ve vyšších dávkách vyvolat metabolickou acidózu, proto by se pacienti měli informovat o možném výskytu hyperventilace jako projevu kompenzace snižujícího se pH (27).

Sultiam by se neměl požívat současně s alkoholem, protože je to sulfonamidový derivát a sulfonamidy vykazují disulfiramový efekt. Příznaky interakce sultiamu a alkoholu se projevují jako bolesti hlavy, nauzea, zvracení, dechový útlum, tachykardie, hypotenze, poruchy vědomí (66).

8.2.5.2 Acetazolamid



Obr. 25. Chemický vzorec acetazolamidu (80).

Acetazolamid se také používá při adjuvantní terapii epilepsie (32).

Mechanismus účinku: acetazolamid se podobá sultiamu, je inhibítozem karboanhydrázy. Dále snižuje nitrooční tlak, proto se používá zejména v léčbě glaukomu. Působí diureticky (32).

Acetazolamid se využívá i při výškové nemoci. Jeho podání krátce před pobytem ve větších výškách zmírňuje příznaky výškové nemoci (34).

Při dlouhodobé terapii se jako nežádoucí účinek objevuje hypokalemie, z tohoto důvodu je často nutná suplementace draslíku a pravidelný monitoring hladiny kalia v krvi. Navíc se snižuje vylučování amonia, vzniká acidóza (34).

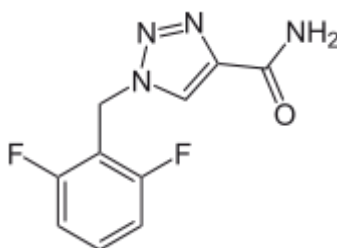
Zda je příčinou antiepileptického účinku systémová acidóza, která bývá při epilepsii často účinná, není známo (34).

8.2.5.3 Ostatní léčiva využívaná při adjuvantní terapii

Mezi ostatní léčiva, která se uplatňují při adjuvantní terapii patří např. nootropikum piracetam, kortikosteroidy, imunoglobuliny, pyridoxin a při status epilepticus také klomethiazol (32).

8.2.6 Nejnovější antiepileptika

8.2.6.1 Rufinamid (RFM)



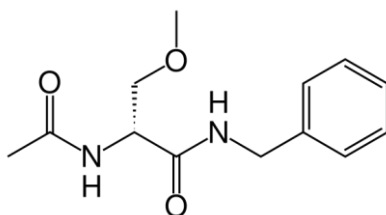
Obr. 26. Chemický vzorec rufinamidu (78).

Rufinamid je nové antiepileptikum, strukturálně odlišné od ostatních dostupných antiepileptik, jehož mechanismus účinku není dosud zcela objasněn, ale pravděpodobně ovlivňuje Na⁺ kanály (28, 62).

Je schváleno k léčbě Lennoxova-Gastautova syndromu u dospělých a u dětí, což je jediná indikace rufinamidu (28).

Dostupné údaje z randomizovaných i otevřených studií ukazují, že RFM je lékem s dobrou snášenlivostí i bezpečností (62).

8.2.6.2 Lakosamid (LCM)



Obr. 27. Chemický vzorec lakosamidu (95).

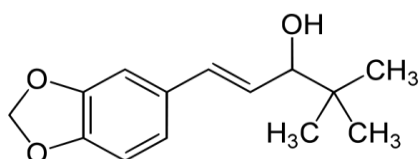
Lakosamid je nové antiepileptikum využívané jako přídatné léčivo pro léčbu pacientů ve věku od 16 let s fokálními záchvaty (62).

Mechanismus účinku je unikátní, pomalu inaktivuje napěťově řízené sodíkové kanály, ale na rozdíl od ostatních antiepileptik, které blokují sodíkové kanály, lakosamid mění prostorové uspořádání těchto kanálů, proto sodíkový kanál je uzavřen po delší dobu a výboj neuronu nemůže vzniknout, ani se šířit (98).

Má příznivé farmakokinetické vlastnosti: po perorálním podání se rychle a úplně vstřebává, biologická dostupnost dosahuje cca 100%. Potrava neovlivňuje rychlost ani rozsah vstřebávání (66).

Mezi běžné nežádoucí účinky patří závratě, které mohou zvýšit riziko náhodných poranění nebo pádů, bolest hlavy, nevolnost (66).

8.2.6.3 Stiripentol



Obr. 28. Chemický vzorec stiripentolu (88).

Stiripentol je nové antiepileptikum, jehož indikací je Dravetův syndrom, což je velmi vzácný typ epilepsie, označované jako „závažná myoklonická epilepsie v časném dětském věku (SMEI)“, postihující malé děti (92).

Jelikož počet pacientů se SMEI je velmi nízký, toto onemocnění se považuje za zřídka se vyskytující a léčivý přípravek s obsahem stiripentolu se označuje jako „léčivý přípravek pro vzácná onemocnění“ (92).

Mechanismus účinku není zcela znám, ale nejspíše zvyšuje hladinu GABA v centrální nervové soustavě a zesiluje účinek jiných antiepileptik, protože inhibuje jaterní enzymy a tím zpomaluje odbourávání ostatních antiepileptik v játrech (92).

Mezi nežádoucí účinky patří ztráta chuti k jídlu, pokles hmotnosti, nespavost, ospalost a neschopnost koordinovat pohyby svalů-ataxie (92).

9. MOŽNOSTI VYUŽITÍ GENERIK V TERAPII EPILEPSIE

Generikum se na trhu objeví po skončení patentové ochrany originálního léčiva. Toto pravidlo platí i u antiepileptik, čímž se na trh dostávají tzv. generická antiepileptika. Generické léky jsou na trh uváděny převážně z ekonomických důvodů, protože výzkum a vývoj nové látky je finančně náročný (39).

V EU (tím pádem i v ČR) je požadován při povolování nového generika na trh průkaz tzv. bioekvivalence s originální molekulou. To znamená, že generikum musí prokázat ekvivalentní biologickou dostupnost jako originální léčivo, ale nemusí prokázat stejnou terapeutickou účinnost. Avšak i malé rozdíly ve farmakokinetice, které ještě splňují požadavky bioekvivalence, mohou vyvolat riziko záchvatu. Navíc rozdíly barvy, vzhledu a chuti generických léčiv mohou zvyšovat nejistotu pacienta v otázce účinnosti a vlastnosti léku. Toto může vést ke zhoršení průběhu epilepsie a paradoxně někdy léčbu prodražit (39).

V odborné literatuře se píše o možných problémech při generické substituci u fenytoinu, primidonu, karbamazepinu a valproátu. Některé problémy generické substituce karbamazepinu uvádí následující tabulka (39):

Tabulka 1. Kazuistická sdělení problémů, které následovaly po záměně inovativního léku (Tegretol) na generický karbamazepin (39).

Sachdeo & Belendiuk 1987	3 pacienti	Ztráta kontroly záchvatů po generické substituci Tegretolu, s úpravou stavu po znovuzavedení Tegretolu.
Koch & Allen 1987	1 žena	Zvýšení frekvence záchvatů po generické substituci Tegretolu s poklesem sérových hladin karbamazepinu. Kontroly opět dosaženo po znovuzavedení Tegretolu.
Hartley et al 1991	2 pacienti	Znovuobjevení se záchvatu během 3-7 dní na generické substituci Tegretolu.
Gilman et al 1993	2 6leté děti	Zvýšení maximální koncentrace o 20% a 41% u CBZ po generické substituci, resultující v toxicitu, která byla reverzibilní po znovuzavedení Tegretolu. U jednoho dítěte byla nutná hospitalizace.

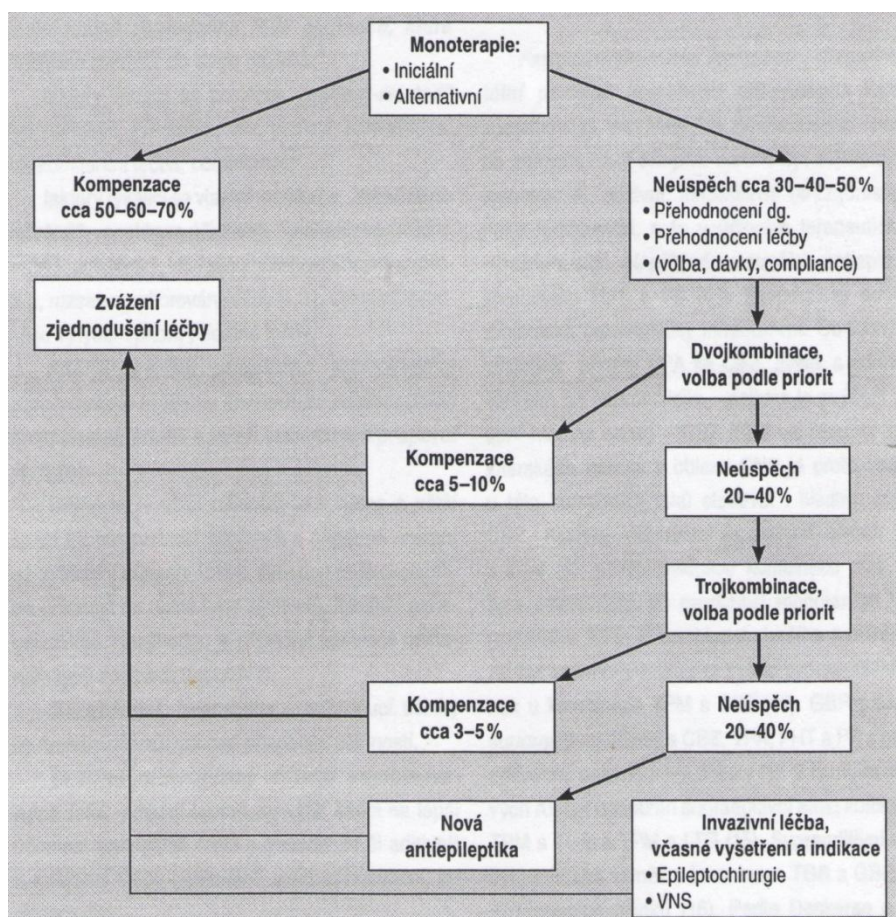
Léčba epilepsie je dlouhý, komplikovaný a náročný proces. Léčba pacientů musí být upravována a titrována do optimální účinnosti léku. Jelikož u některých pacientů změnou léčby nastaly problémy, řada zemí omezila generické substituce (39).

V zemích nám nejbližších, jako např. Německo, nejsou antiepileptika zahrnuta do seznamu látek vhodných pro generickou substituci. Ve Finsku jsou všechna antiepileptika vyjmuta z generické substituce, ve Španělsku jsou karbamazepin a gabapentin vyjmuty z generické substituce (39).

V České republice je možno antiepileptika, stejně jako ostatní léky, nahradit generikem. Zákon umožňuje lékárníkovi se souhlasem pacienta vydat náhradní léčivý přípravek tehdy, není-li k dispozici předepsaný léčivý přípravek a je nutné nezbytné vydání. Souhlas předepisujícího lékaře potřebuje pouze tehdy, jestliže se jedná o jinou lékovou formu. Nicméně Česká Liga proti epilepsii nedoporučuje substituci antiepileptik lékárníky bez souhlasu předepisujícího lékaře (39).

10. KOMBINOVANÁ LÉČBA ANTIEPILEPTIKY

Většina nemocných s epilepsií je dlouhodobě kompenzována, přesto u velké části nemocných se záchvaty opakují, případně jsou farmakorezistentní. Na obr. 29. je znázorněna úspěšnost monoterapie a kombinované léčby. Z obrázku je patrné, že 50-70% jedinců je kompenzováno monoterapií. Pacienti s nově diagnostikovanou epilepsií by měli být iniciálně léčeni monoterapií, pokud je to možné. Pro volbu léku se uvažuje, o jaký typ záchvatu se jedná, v případě neúspěchu je většinou doporučována alternativní monoterapie (21).



Obr. 29. Monoterapie a polyterapie, základní schéma léčby antiepileptiky (21).

Pakliže není monoterapie dostatečně úspěšná (asi 30-50% pacientů), obvykle nastupuje kombinovaná léčba. Při polyterapii hrozí vyšší počet nežádoucích účinků, vyšší počet lékových interakcí s jinými antiepileptiky

a ostatními léky, vyšší riziko teratogenicity, riziko nižší compliance, léčba obvykle bývá nákladnější. Na druhou stranu má polyterapie i své výhody, mezi něž patří maximalizace terapeutického indexu, např. zlepšení kompenzace a pokrytí více typů záchvatů (21).

Při výběru přídatného antiepileptika je důležitá jeho účinnost, protože větší účinnost znamená větší šanci na kompenzaci záchvatů. Výhodou širokospektrých antiepileptik je účinek na různé typy záchvatů. Dalšími charakteristikami přídatného antiepileptika jsou bezpečnost a odlišný mechanismus účinku. Díky odlišným mechanismům účinku se zvyšuje šance na lepší kompenzaci epilepsie (21).

Často se v klinické praxi stává, že u některých pacientů dojde k tzv. „nadměrné léčbě“, což je jakési předávkování vedoucí k projevům akutní a chronické lékové toxicity. V těchto případech je poměr rizika vůči prospěšnosti vyšší, ačkoliv terapeutická účinnost zůstává stejná. Nadměrná léčba se týká jak počtu léků v polyterapii, tak jejich dávek. Již při monoterapii by se měl lék užívat v minimálních účinných dávkách a pakliže záchvaty přetrvávají, účinné dávky se zvyšují až pod horní hranici tolerability. Avšak jestli tyto dávky nejsou pro pacienta prospěšné, mělo by být zváženo užití jiného antiepileptika, které by mohlo být účinné v nižších a lépe snášených dávkách (21).

Epilepsie je velmi různorodé onemocnění s nejednotnou prognózou (10, 16, 20, 26).

Při vysazování léčby vždy vážíme individuální medicínská a psychosociální rizika spojená s pokračováním léčby, s jejím vysazením a s případnou recidivou záchvatů (20, 22).

Léčbu obvykle ponecháváme 2-3 roky, pokud je nemocný plně kompenzován. Poté velmi individuálně zvažujeme její pomalé vysazování, obvykle během několika měsíců. Riziko recidivy záchvatů je nejvyšší během vysazování léčby a v následujícím roce po jejím ukončení, po dvou letech považujeme pacienta za vyléčeného. V případě recidivy záchvatů se vracíme k původní účinné léčbě (20).

11. EPILEPSIE A TĚHOTENSTVÍ

Těhotenství u žen s epilepsií je komplikováno těmito faktory: záchvaty v těhotenství mohou ohrozit jak matku, tak plod a současně antiepileptika jsou teratogeny. Asi u 20-33% žen se během těhotenství zvyšuje četnost záchvatů, u 7-25% žen se frekvence záchvatů snižuje a u 50-83% se nemění. Vyšší riziko záchvatů se uvádí zejména v 1. trimestru (24).

Narozené děti, jejichž matky trpí epilepsií mohou disponovat větším rizikem intrauterinních růstových retardací (porodní hmotnost nižší než 2500 g), malých anomálií (jako jsou např. nepravidelné zuby, široký kořen nosu, mikrocefalie), nebo velkých kongenitálních malformací, což jsou abnormality hlavních anatomických struktur, vyžadující zpravidla chirurgickou léčbu, neboť mohou ohrožovat život dítěte (24).

Mezi kongenitální malformace patří rozštěpy rtů a patra, defekty neurální trubice-spina bifida, vrozené srdeční vady nebo urogenitální defekty (24).

Vyšší dávky antiepileptik u matky mohou zvyšovat riziko teratogenity, v případě kyseliny valproové se riziko výskytu defektu neurální trubice při dávce 1000mg/den uvádí až 7 krát vyšší než u dávky 600mg/den. Stejně tak terapie více antiepileptiky může představovat vyšší riziko teratogenity než monoterapie (24).

Některá antiepileptika mají vyšší riziko teratogenity než ostatní antiepileptika, podle výsledků studií je nejvyšší riziko vrozených defektů při terapii valproátem. Navíc se zjistilo, že při expozici valproátem in utero dochází k opožděnému psychomotorickému vývoji dítěte (24).

Nebylo dosud studiumi potvrzeno, zda-li záchvaty v těhotenství přispívají k většímu riziku vrozených defektů, nicméně některé literární údaje uvádí, že u 12,3% dětí se vyskytly vrozené malformace, jestliže se u matky během prvního trimestru vyskytl jakýkoliv typ záchvatu (24).

Zdá se, že antiepileptika III. generace jsou obecně bezpečnější než antiepileptika I. či II. generace, avšak teratogenní potenciál antiepileptik

III. generace není jednoznačný, protože většina těchto preparátů není na trhu dostatečně dlouho a nebyl dosud shromážděn dostatečný počet těhotných žen na monoterapii. Největší počet těhotných žen byl sledován při monoterapii lamotriginem. Lamotrigin je doporučován pro ženy s epilepsií, které chtějí otěhotnět, protože se vyznačuje minimem výskytů vrozených vývojových vad plodu (13).

Udává se, že 3 měsíce před plánovaným otěhotněním je nutno podávat kyselinu listovou (4-5 mg denně), protože vykazuje pozitivní vliv na snížení rizika výskytu malformací u plodu (13).

Při vhodné prekoncepční péči, během těhotenství a po porodu se narodí asi 90% zdravých dětí ženám s epilepsií, proto cílem léčby epilepsie v těhotenství by měla být kontrola záchvatů matky bez závažných nežádoucích účinků na plod (24).

12. EPILEPSIE A STÁŘÍ

Vznik epilepsie ve vyšším věku je častý, asi 30% nově diagnostikovaných epilepsií pozorujeme u jedinců starších 65 let. Stáří se tak stává životním obdobím, kdy dochází k rozvoji epileptického období nejčastěji (5, 50, 58, 63).

Zatímco incidence epilepsie v dětském věku, zejména v souvislosti se zlepšující se perinatální péčí, vykazuje v posledních letech jednoznačný pokles, incidence epilepsie v pokročilém věku se vzhledem ke stárnutí populace naopak neustále zvyšuje (5, 50).

V současnosti je tak epilepsie ve vyspělých zemích třetím nejčastějším onemocněním neurologického původu, kvůli kterému jsou starší jedinci léčeni (po cévních onemocněních mozku a demencích) (5, 50).

12.1 Etiologie

Jednoznačně nejčastější příčinou vzniku epilepsie u starších jedinců je cévní onemocnění mozku (30-50% případů) (5, 50).

Rozvoj epilepsie může být vůbec první manifestací dosud klinicky němého cerebrovaskulárního onemocnění a může tak představovat jakési varovné znamení před blížícím se iktem (= mozkovou mrtvicí). Na druhé straně pozorujeme rozvoj „vaskulární epilepsie“ po iktu u 4-15% pacientů. Akutní ischemická CMP zvyšuje riziko vzniku epilepsie přibližně sedmáctkrát. Cerebrovaskulární patologie je jednoznačně nejčastější příčinou akutního rozvoje status epilepticus u starších lidí (5, 54, 58, 60).

Vzácnější příčinou epilepsie ve stáří může být mozkový nádor (5-15% případů). Epilepsie může být také jedním z projevů neurodegenerativních onemocnění, např. Alzheimerovy choroby. Méně častou příčinou epilepsie u starších jedinců může být subdurální hematoma a nezanedbatelné jsou také toxické a metabolické příčiny (alkohol, onemocnění štítné žlázy, hypoglykémie, atd.). V neposlední řadě je důležité upozornit na schopnost léků navodit

epileptické záchvaty, zejména pokud jsou podávány ve vysokých dávkách nebo parenterálně. Mezi takové léky patří např. tricyklická antidepresiva, lithium, donepezil, benzatropin, izoniazid, některá nesteroidní antiflogistika, neuroleptika atd. (5, 58).

12.2 Specifika epilepsie ve stáří

Diagnostika epilepsie u starších pacientů je obtížnější v porovnání s diagnostikou v mladších věkových skupinách. Starší jedinci často žijí sami, jejich sociální aktivity jsou znatelně redukovány, a často tak schází objektivní anamnéza o klinickém průběhu a frekvenci jednotlivých záchvatů (5).

Dalším specifikem ve stáří mohou být obavy pacienta z hospitalizace, ze ztráty soběstačnosti, a dalšího nežádoucího vyčlenění ze společnosti. U části pacientů pak tyto obavy mohou vést k záměrnému nevyhledání lékařské pomoci. Informace o záchvatech od samotných pacientů jsou poměrně často nedostačující i z důvodu výskytu dalších onemocnění (5).

12.3 Terapie

Terapie epileptického onemocnění je u starších jedinců poměrně snadná, je však nutné zvolit správný lék a respektovat některá specifika farmakoterapie starších pacientů (5).

Základní principy léčby epilepsie jsou shodné s obecnými principy:

- Léčbu zahajovat nízkými dávkami antikonvulziv.
U starších jedinců můžeme často pozorovat významné změny farmakokinetických a farmakodynamických parametrů-vzhledem k nižší sérové koncentraci albuminu ve stáří je mnohdy množství volné frakce (farmakologicky aktivní frakce) některých léků neočekávaně vyšší, což může vést k intoxikaci a nedostatečnému efektu terapie již při běžně používaných dávkách (5, 64).
- Zvyšování dávky antikonvulziva má být pomalé (5, 64).

- Titrace dávky do okamžiku dosažení odpovědi. Nenasazovat zbytečně vysoké dávky (5, 64).
- Preference monoterapie před polyterapií (5, 64).
- Pečlivé sledování výskytu potenciálních nežádoucích účinků (5, 64).
Nežádoucí účinky mohou být důvodem k vysazení léku. Např. karbamazepin může pro své anticholinergní účinky vést k retenci moči zejména u pacientů s diabetes mellitus (5, 64).
- Zvláštní pozornost musí být věnována lékovým interakcím (5, 64).

Lékem první volby u starších epileptických pacientů je karbamazepin a valproát, nejlépe v retardovaných formách. Jakékoliv doporučení výběru vhodného antiepiletika je pouze orientační, neboť bohužel stále neexistuje dostatečné množství provedených studií na toto téma. Ovšem kvůli nežádoucím interakcím karbamazepinu, jako je indukce jaterních enzymů, není vhodné zahájit léčbu tímto lékem u pacientů s warfarinizací či současnou medikací řadou antihypertenziv, antilipidemik či antiarytmik. Fenytoin je jednoznačně nevhodným lékem u starších pacientů (silný induktor jaterních enzymů s řadou nežádoucích účinků a nevypočitatelnou nelineární farmakokinetikou) (5, 7, 58).

Pro své minimum nežádoucích účinků, absenci lékových interakcí a chybějící metabolizaci i vazbu na plazmatické bílkoviny může být vhodným lékem gabapentin, který je staršími pacienty velmi dobře tolerovaný. Jeho nevýhodou je nutnost podávání 3× denně, což právě u starších pacientů může vést k non-compliance. Někteřími autory bývá doporučován také lamotrigin, oba léky navíc u řady pacientů vykazují pozitivní efekt i na psychické funkce (stabilizátory nálady) (5, 58).

13. ZÁVĚR

V léčbě epilepsie se uplatňuje mnoho léčiv s různými mechanismy účinku, různými indikacemi a kontraindikacemi. Proto je nutné pro konkrétního pacienta pečlivě vybrat konkrétní léčivo. Při výběru vhodného antiepileptika je nutné preferovat maximální účinnost a minimální nežádoucí účinky.

Farmakoterapie epilepsie prodělala v posledních letech značný vývoj, který zlepšil prognózu pacientů s tímto onemocněním. Na trhu v České republice je registrováno více než 20 antiepileptik, bohužel žádné není schopno epilepsii vyléčit a terapie epilepsie stále spočívá pouze v potlačování záchvatů, proto je nutný vývoj nových, odlišných postupů, které by mohly ovlivnit charakter a průběh epilepsie. V případě nedostatečného efektu farmakoterapie je nutné včas zvážit operační léčbu epilepsie. Nezbytnou součástí léčby epilepsie jsou kromě farmakoterapie režimová opatření.

14. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. Badawy R. A., Curatolo J. M., Newton M., Berkovic S. F., Macdonell R. A.: Sleep deprivation increases cortical excitability in epilepsy: syndrome-specific effects. *Neurology* 2006; 67(6): 1018-1022
2. Bowery N. G.: GABA-B receptor pharmacology. *Ann rev Pharmacol Toxicol* 1993; 33: 109-147
3. Brázdil M., Hadač J., Marusič P. (eds.): *Farmakorezistentní epilepsie*. Triton:Praha 2004; pp. 272
4. Brázdil M.: Moderní racionální terapie epilepsie. *Neurologie pro praxi* 2009; 10(2): 94-100
5. Brázdil M.: Stáří a epilepsie. *Neurologie pro praxi* 2003; 1: 8-10
6. Busch J. A., Strand J. C., Posvar E. L., et al. Pregabalin (CI-1008) single-dose pharmacokinetics and safety/tolerance in healthy subjects after oral administration of pregabalin solution or capsule doses [abstract no. 2.108]. *Epilepsia* 1998;39(Suppl. 6):58.
7. Cameron H., Macphee G. J.: Anticonvulsant therapy in the elderly – a need for placebo-controlled trials. *Epilepsy Res.* 1995; 21: 149-157
8. Commission on Classification and Terminology of ILAE. Proposal for Revised clinical and electroencefalografic classification of seizures. *Epilepsia* 1981; 22:489-501
9. Češková E.: Nedoceněný vaproát? *Čes. A Slov. Psychiatr.* 97, 2001; 2: 64-68
10. Dolanský J.: *Současná epileptologie*. Triton, ČR, Praha, 2000: 1-165
11. Donáth V.: *Patofyziologie epilepsie*. *Neurologie pro praxi* 2002; 2: 64-68
12. Ehler, E.: *Neuropatická bolest u diabetické neuropatie*, *Neurologie pro praxi* 2010; 11(2): 107-111
13. Filková A., Brázdil M., Hudeček R., Janků P.: *Epilepsie v těhotenství*, *Praktická gynekologie* 2005; 9(4): 16-19
14. Frucht M. M., Quigg M., Schwaner C., Fountain N. B.: Distribution of seizure precipitants among epilepsy syndromes. *Epilepsia* 2000; 41(12): 1534-1539
15. Goa K. L., Ross S. R., Chrisp P.: *Lamotrigine*. A review of its pharmacological and clinical efficacy in epilepsy. *Drugs* 1993; 46: 152-176

16. Hadač J.: Epilepsie-základy diagnostických a léčebných postupů In: Pfizer, Praha. Klinické zkušenosti s přípravkem neurontin (gabapentin) v léčbě epilepsie. Maxdorf 2003: 7-23
17. Harris J. K., DeLorenzo R. J.: Epilepsy. A molecular and cellular view. In: Smith D. B. (ed.): Epilepsy: Current Approaches to Diagnosis and Treatment. Raven Press. Ltd. New York. 1990: 227-250
18. Henry T. R., Chugani H. T., Abou-Khalil B. W., et al.: Positron emission tomography. In: Engel J. Jr. (ed): Surgical treatment of the Epilepsies. 2nd ed. New York, Raven Press. 1993: 211-232
19. Holmes G. L.: Pathogenesis of epilepsy: the role of excitatory amino acids. Cleveland Clin Journal of Med 1995; 62: 240-247
20. Hovorka J., Herman J., Nežádal T.: Epilepsie a základy antiepileptické léčby- část 1. Diagnostika a léčba. Psychiatrie pro praxi 2004; 3:123-130
21. Hovorka J., Nežádal T.: Kombinovaná léčba antiepileptiky u epilepsie: taktika, volba léků, interakce, neurologie pro praxi 2007; 2: 80-85
22. Hovorka J.: Základní principy protizáchvatové léčby. Čes Slov Neurol Neurochir 1998; Suppl: 1-16
23. Junajua N. A. et al.: Familial increase in plasma glutamic acid in a epilepsy. Epilepsy Res. 1992; 11: 37-44
24. Kacířová I., Grundmann M.: Antiepileptika a těhotenství, Neurologie pro praxi 2008; 9(3): 182-188
25. Koester J.: Voltage-gated ion channels and the generation of the action potential. In: Kandel E. R., Schwartz J. H. (eds.): Principles of Neural Science. 3rd ed. New York. Elsevier. 1991: 104-118
26. Komárek V.: Epilepsie a epileptické syndromy. Galén, ČR, Praha, 1-177
27. Komárek V.: Léčba věkově vázaných epileptických syndromů s příznivější prognózou, Neurologie pro praxi 2007;2: 87-8
28. Kuba R.: Antiepileptika a jejich klinické použití v epileptologii, Prakt. Lékáren. 2010; 6(2): 62-66
29. Kubová, H.: Vývoj kvalitativně nových látek pro léčbu epilepsie – naděje pro 21. století?, Neurologie pro praxi 2006; 5: 284-286
30. Kwan P., Brodie M. J.: Early identification od refractory epilepsy. N Engl J Med. 2000; 342(5): 314-319

31. Leddens H., Wisedn W.: Function and pharmacology of multiple GABA-A receptor subunits. *Trends Pharmacol Sci.* 1991; 12: 49-51
32. Lincová D., Farghali H. et al.: *Základní a aplikovaná farmakologie*. Praha: Galén 2007, 672 s.
33. Lullman H., Mohr K., Hein L.: *Barevný atlas farmakologie*, Grada Publishing 2004, ISBN 978-80-247-1672-5, 372 s.
34. Lullmann H., Mohr K., Wehling M.: *Farmakologie a toxikologie*, Grada Publishing 2004, ISBN 978-80-247-0836-1, 735 s.
35. Matička, R.: Zajímavá „neznámá“ valproová kyselina, *Psychiatrie pro praxi* 2006; 1: 11-13
36. Meldrum B. S.: Neurotransmission in epilepsy, *Epilepsia.* 1995; 36. Suppl I: S30-S35
37. Moráň M.: *Praktická epileptologie*, Nakladatelství Triton s.r.o. 2007; 164 s.
38. Nowycky M. C., Fox A. P., Tsien R. W.: Three types of neuronal calcium channel with different calcium agonist sensitivity. *Nature.* 1985; 316: 440- 443
39. Ošlejšková, H.: Možnosti využití generických antiepileptik v terapii epilepsií v každodenní praxi, *Neurologie pro praxi* 2005; 4: 227-230
40. Pin J., Duvoisin R.: Review: neurotransmitter receptors I: The metabotropic glutamate receptors: structure and functions. *Neuropharmacology* 1995; 34:1-26
41. Práško J., Herman E., Doubek P., Hovorka J., Prášková H.: Použití lamotriginu v léčbě psychiatrických poruch, *Psychiatrie pro praxi* 2006; 5:229-234
42. Quesney L. F., Gloor P., Kratzenberg E. a spol.: Pathophysiology of generalized penicillin epilepsy in the cat: The role of cortical and subcortical structures. I: Systemic application of penicillin. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1977; 42: 640-655
43. Rang H.P. et al.: *Rang and Dale's Pharmacology*, Sixth edition, Churchill Livingstone Elsevier 2007
44. Rektor I.: Farmakoterapie epilepsie: Limity a úskalí, *Neurologie pro praxi* 2007; 2: 68
45. Rektor I., Kuba R.: Nová antiepileptika u dospělých-nové informace, *Neurologie pro praxi* 2007; 2: 65-70

46. Rektor I.: Stará a nová antiepileptika u dospělých, *Neurologie pro praxi* 2002; 2: 76-81
47. Rowan A. J., Ramsay R. E., Collins J. F., et al.: New onset geriatric epilepsy. A randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology* 2005; 64: 1868-1873
48. Ryzí M.: Současné možnosti terapie Lennox-Gastautova syndromu, *Neurologie pro praxi* 2011; 12(1): 43-47
49. Seyffart G.: *Poison index. The treatment of Acute Intoxication.* Lengerich: Pabst Science Publishers 1997: Carbamazepin: 173-179
50. Shorvon S.: *Handbook of epilepsy treatment.* Blackwell Science, Oxford 2000; pp. 248
51. Schwartz R. D.: The GABA-A receptor gated ion channel: biochemical and pharmacological studies of structure and function. *Biochem Pharmacol* 1988; 27: 3369-3378
52. Sills G. J.: The mechanisms of action of gabapentin and pregabalin. *Curr Opin Pharmacol* 2006; 6: 108-113
53. Stone T. W.: Subtypes of NMDA receptors. *Gen Pharmacol* 1993; 24: 825-832.
54. Sung C., Chu N.: Status epilepticus in the elderly: etiology, seizure type and outcome. *Acta Neurol Scand* 1989; 80: 51-56
55. Štaud F.: *Epilepsie-přednáška z farmakologie FAF, 2010*
56. Štěpánková S., Ševčík J., Ondrášková H., Minarčíková P.: Úspěšná léčba těžké otravy karbamazepinem opakovanou hemoperfuzí, *Interní medicína* 2008; 10(11): 529-530
57. Švestka J.: *Psychofarmaka v klinické praxi.* Grada Publishing 1995, 249 s.
58. Tallis R., Boon P., Perucca E., Stephen L.: Epilepsy in elderly people: Management issues. *Epileptic Disord* 2002; 4 (Suppl 2): S33-39
59. Treiman D. M.: GABAergic Mechanisms in Epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42: 8-12
60. Van Cott A.C.: Epilepsy and EEG in the elderly. *Epilepsia* 2002; 43 (Suppl 3): 94-102
61. Viktorinová M.: Nežádoucí účinky léků na kůži, *Klin Farmakol Farm* 2009; 23(1): 15-18

62. Vlček J., Fialová D. a kolektiv: Klinická farmacie I. První vydání. Praha: Grada Publishing 2010, 368 s.
63. Wallace H., Shorvon S., Tallis R.: Age-specific incidence and prevalence rates of treated epilepsy in an unselected population of 2 052 922 and age-specific fertility rates of women with epilepsy. Lancet 1998; 352: 1970-1973
64. Wallace S. M., Verbeeck R. K.: Plasma protein binding of drugs in the elderly. Clin Pharmacokinet 1987; 12: 41-72
65. Zárubová J., Dolanský J.: Levetiracetam, klinické zkušenosti, Neurologie pro praxi 2003; 4: 204-207

Internetové zdroje:

66. AISLP (verze 2011.1, platná od 1.1. 2011)
67. http://1.bp.blogspot.com/_GrFxiGiayAGE/SpKoygeezvl/AAAAAAAAAUk/aZL46t7s63g/s320/Vigabatrin.png (cit. 18. 3. 2011)
68. http://4.bp.blogspot.com/_erdqt4ZRlo0/S0m9AZPf99I/AAAAAAAAALw/YVhsvODAYOM/S768/512px-Valproic_acid.svg.png (cit. 4. 3. 2011)
69. <http://biopsychiatry.com/gabapentin/gabapentin.jpg> (cit. 10. 3. 2011)
70. <http://cs.wikipedia.org/wiki/Neurotransmitter> (cit. 8. 4. 2011)
71. <http://dr-faq.com/wp-content/uploads/2010/12/Diazepam1.png> (cit. 4. 3. 2011)
72. http://nova.medicina.cz/files/114a_obr.1.gif (cit. 8. 4. 2011)
73. http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/7/71/Tiagabin_Structural_Formulae.png (cit. 18. 3. 2011)
74. http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/a/af/Levetiracetam_Structural_Formulae.png (cit. 21. 3. 2011)
75. <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/archive/8/87/20100205035046!Phenobarbital.png> (cit. 12. 12. 2010)
76. <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/archive/e/ec/20100823183623!Ethosuximide.png>
77. http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/d/df/Pregabalin_Structural_Formulae.png (cit. 18. 3. 2011)

78. <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/0/02/Rufinamid.svg/170px-Rufinamid.svg.png> (cit. 1. 4. 2011)
79. <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/3/3a/Topiramate.svg/150px-Topiramate.svg.png> (cit. 20. 3. 2011)
80. http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/3/3f/Acetazolamide_skeletal.svg/250px-Acetazolamide_skeletal.svg.png (cit. 1. 4. 2011)
81. <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/4/42/Zonisamide.svg/250px-Zonisamide.svg.png> (cit. 21. 3. 2011)
82. http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/5/54/Carbamazepine_Structural_Formulae.png/250pxCarbamazepine_Structural_Formulae.png (cit. 8. 4. 2011)
83. <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/5/59/Clobazam-2D-skeletal.png/220px-Clobazam-2D-skeletal.png> (cit. 4. 3. 2011)
84. http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/5/5d/Primidone_structure.svg/250px-Primidone_structure.svg.png (cit. 20. 12. 2010)
85. <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/9/96/Felbamate.svg/260px-Felbamate.svg.png> (cit. 21. 3. 2011)
86. <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/a/ae/Sultiame.svg/200px-Sultiame.svg.png> (cit. 1. 4. 2011)
87. http://www.arzneistoffe.net/images/Phenytoin_structure.svg.png (cit. 4. 3. 2011)
88. http://www.arzneistoffe.net/images/Stiripentol_structure.svg.png (cit. 3. 4. 2011)
89. <http://www.biopsychiatry.com/clonazepam/clonazepam.jpg> (cit. 4. 3. 2011)
90. <http://www.biopsychiatry.com/lorazepam/lorazepam.jpg> (cit. 4. 3. 2011)
91. <http://www.drogen-wissen.de/DRUGS/formel/Lamotrigin.png> (cit. 18. 3. 2011)
92. http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000664/WC500036519.pdf (cit. 6. 4. 2011)

93. http://www.google.cz/imgres?imgurl=http://www.chrisparsons.de/Chris/images/AMPA.jpg&imgrefurl=http://www.chrisparsons.de/Chris/ampa.htm&usg=__SEI6i1QqQRtPR8kPPWdLMzRsaEI=&h=1135&w=2156&sz=161&hl=cs&start=1&zoom=1&um=1&itbs=1&tbnid=48ZnmnZoBlv1bM:&tbnh=79&tbnw=150&prev=/images%3Fq%3DAMPA%26um%3D1%26hl%3Dcs%26sa%3DN%26tbm%3Disch&ei=q72hTYDIMMzYsgbVzeD4AQ (cit. 8. 4. 2011)
94. http://www.google.cz/imgres?imgurl=http://www.chrisparsons.de/Chris/images/AMPA.jpg&imgrefurl=http://www.chrisparsons.de/Chris/ampa.htm&usg=__SEI6i1QqQRtPR8kPPWdLMzRsaEI=&h=1135&w=2156&sz=161&hl=cs&start=5&zoom=1&um=1&itbs=1&tbnid=48ZnmnZoBlv1bM:&tbnh=79&tbnw=150&prev=/images%3Fq%3DAMPA%2Bglutamate%2Breceptor%26um%3D1%26hl%3Dcs%26tbm%3Disch&ei=R5ygTa7NFIUsga31-mNAg (cit. 8. 4. 2011)
95. http://www.google.cz/imgres?imgurl=http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/0/02/Rufinamid.svg/150pxRufinamid.svg.png&imgrefurl=http://en.wikipedia.org/wiki/File:Rufinamide.png&usg=__354oD09IreEV0OwVOErDhHetS3k=&h=110&w=150&sz=5&hl=cs&start=1&zoom=0&um=1&itbs=1&tbnid=wodHVva0lyZLgSM:&tbnh=70&tbnw=96&prev=/images%3Fq%3Drufinamid%26um%3D1%26hl%3Dcs%26sa%3DX%26tbm%3Disch&ei=ESCcTePiLMvAswbQIJT5BQ (cit. 3. 4. 2011)
96. <http://www.remedia.cz/Okruhy-temat/Bolest/Pregabalin-v-lecbe-neuropaticke-bolesti/8-T-as.magarticle.aspx> (cit. 20. 3. 2011)
97. <http://www.rodina.cz/clanek6751.htm> (cit. 9. 4. 2011)
98. <http://www.tribune.cz/clanek/17577> (cit. 3. 4. 2011)
99. <http://www.sukl.cz/download/spc/SPC97305.doc> (cit. 1. 4. 2011)