

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

Analýza spontánního hlášení nežádoucích účinků
antiepileptik

Analysis of spontaneous adverse events reports of
antiepileptic drugs

Diplomová práce

Vedoucí katedry: doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Eva Zimčíková, Ph.D.

Hradec Králové, 2020

Ivana Šoborová

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 v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Hradci Králové

.....

Poděkování

Ráda bych poděkovala vedoucí diplomové práce PharmDr. Evě Zimčíkové, Ph.D. za odbornou pomoc, cenné rady, věcné připomínky, trpělivost a vstřícnost při zpracování této diplomové práce. Poděkování patří také Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv za poskytnutí dat pro analýzu. V neposlední řadě děkuji mé rodině a známým za pomoc a podporu při psaní této diplomové práce.

Obsah

Abstrakt.....	6
Abstract.....	8
Úvod.....	10
Teoretická část	11
1. Epilepsie.....	11
2. Epidemiologie.....	12
3. Etiologie.....	13
4. Klinická manifestace.....	14
5. Klasifikace epilepsie a epileptických záchvatů	16
6. Diagnostika	19
7. Základní mechanismy účinku antiepileptik	20
8. Terapie	22
9. ATC klasifikace AED.....	35
10. Lékové interakce antiepileptik	37
11. Nežádoucí účinky.....	41
12. Farmakoepidemiologie.....	45
13. Farmakovigilance.....	48
Praktická část	53
14. Metodika	53
15. Výsledky	56
16. Diskuze.....	72
Závěr	77
Seznam použitých zkratk	78
Seznam použité literatury	80
Seznam obrázků.....	87

Seznam tabulek	88
Seznam grafů	89
Seznam příloh	90

Abstrakt

Analýza spontánního hlášení nežádoucích účinků antiepileptik

Autor: Ivana Šoborová

Vedoucí práce: PharmDr. Eva Zimčíková, Ph.D.

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

Úvod: Epilepsie je jedno z nejčastějších neurologických onemocnění vyskytující se po celém světě. Antiepileptika (AED) potlačují vznik epileptického záchvatu. Analýza spontánních hlášení nežádoucích účinků je důležitým zdrojem dat pro generování signálů potenciálních rizik farmakoterapie.

Cíl: Cílem této práce byla analýza spontánních hlášení podezření na nežádoucí účinky AED z Centrální databáze nežádoucích účinků Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) v období od června 2004 do října 2017. Sekundárním cílem byla analýza rizika lékových interakcí všech léčivých přípravků uvedených v hlášeních a hodnocení očekávatelnosti hlášených nežádoucích účinků.

Metodika: Retrospektivní analýza spontánních hlášení podezření na nežádoucí účinky AED z databáze SÚKL v daném období. Anonymizovaná data byla zpracována pomocí deskriptivní statistiky v MS Excel. Hodnocena byla např. charakteristika pacienta nebo závažnost a očekávatelnost nežádoucího účinku. Konkrétní nežádoucí účinky byly rozděleny do orgánových tříd dle MedDRA. V databázích Micromedex a UpToDate byly vyhledávány kontraindikované nebo klinicky významné lékové interakce.

Výsledky: Celkem bylo nalezeno 303 hlášení obsahující 992 nežádoucích účinků. Hlášení zahrnovala 19 různých AED, nejvíce hlášení bylo na lamotrigin (20,8 %). Nejčastěji se vyskytovaly kožní nežádoucí účinky (15,8 %), celkové nežádoucí účinky (14,9 %) a poruchy nervového systému (14,7 %). Jednalo se převážně o závažné nežádoucí účinky (89,8 %), v 7 případech došlo k úmrtí následkem nežádoucího účinku. Neočekávaných nežádoucích účinků bylo 280 (28,2 %). Hlášení byla nejvíce podávána lékaři (68,3 %), nejméně lékárníky (5,6 %). AED bylo užíváno v monoterapii u 26,7 % pacientů. V databázi Micromedex bylo v případě polyterapie nalezeno 36,6 % sledovaných interakcí, v databázi UpToDate 31,0 %.

Závěr: Trend v počtu hlášení nežádoucích účinků v posledních letech roste. Hlášení jsou nejčastěji podávána lékaři. Většina nežádoucích účinků byla označena za závažné, zpravidla však vymizela nebo ustupovala. Nejvíce se vyskytovaly kožní nežádoucí účinky. V případě polyterapie bylo často zaregistrováno riziko lékových interakcí.

Abstract

Analysis of spontaneous adverse events reports of antiepileptic drugs

Author: Ivana Šoborová

Supervisor: PharmDr. Eva Zimčíková, Ph.D.

Department of Social and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University

Introduction: Epilepsy is one of the most common neurological diseases, which occurs worldwide. Antiepileptic drugs (AED) suppress the onset of an epileptic seizure. Analysis of spontaneous adverse drug reactions (ADRs) analysis is important data source for generating the potential risks signals in pharmacotherapy.

Objective: The aim of this work was to analyse spontaneous reports of ADRs from the Czech Central Database of ADRs of the State Institute for Drug Control (SÚKL) in the period from June 2004 to October 2017. The analyses of potential drug interactions of all medicinal products mentioned in the reports and the assessment of the reported ADRs expectability was the secondary goal.

Methods: Retrospective analyses of the spontaneous ADR reports of antiepileptic drugs obtained from the SÚKL in the given period. Anonymized data was processed using the descriptive statistics in MS Excel. For example, the patient characteristics or seriousness and expectability of the ADRs were evaluated. The specific adverse drug reactions were divided according to the system organ classes MedDRA. The contraindicated or clinically significant drug interactions were sought after from the Micromedex and UpToDate databases.

Results: There were 303 reports containing 992 ADRs found in total. The reports included 19 different AEDs, lamotrigin (20,8 %) was the most common. Skin ADRs (15,8 %) were the most often, then general ADRs (14,9 %) and nervous system disorders (14,7 %). The reports were predominantly about serious ADRs (89,8 %), death occurred as a result of ADRs in seven cases. There were 280 (28,2 %) unexpected ADRs. Reports were mostly submitted by physicians (68,3 %), least by pharmacists (5,6 %). AEDs were used in monotherapy by 26,7 % of patients. The Micromedex database showed 36,6 % of monitored interactions in polytherapy, the UpToDate database showed 31,0 %.

Conclusion: The trend to report the ADRs has the tendency to grow in the recent years. The reports are submitted most often by physicians. Most of the ADRs were described as serious, however they have usually disappeared or were subsiding. Skin ADRs counts the highest number. There was often the risk of drug interactions registered in the case of polytherapy.

Úvod

Epilepsie je jedno z nejčastějších neurologických onemocnění vyskytující se po celém světě. Postihuje všechny věkové skupiny, rasy a sociální třídy. Jedná se o onemocnění mozku charakterizované predispozicí vzniku epileptických záchvatů a s tím spojený neurobiologický, kognitivní, psychologický a sociální dopad. [1] Terapie epilepsie je především farmakologická pomocí antiepileptik (AED). AED potlačují vznik epileptického záchvatu. Indikace AED je mnohdy celoživotní, jejich podávání bývá často v kombinační léčbě. Některá AED se řadí mezi léčiva s úzkým terapeutickým oknem a významným interakčním potenciálem. [2,3]

Analýza spontánních hlášení nežádoucích účinků léčiv identifikuje signály o potenciálním riziku farmakoterapie. Metoda spontánních hlášení je levná, organizačně nejjednodušší, způsob hlášení neovlivňuje preskripční návyky lékaře, sleduje všechny léky a populační skupiny. Díky spontánním hlášením došlo již v minulosti ke stažení léku z trhu, úpravě dávkování, přidání kontraindikací, stažení konkrétní šarže či omezení preskripce léku. [4]

Studie zaměřená na analýzu spontánních hlášení nežádoucích účinků AED dosud nebyla v České republice (ČR) provedena, a proto cílem diplomové práce byla analýza spontánních hlášení z Centrální databáze nežádoucích účinků Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) v období od června 2004 do října 2017. Sekundárním cílem bylo hodnocení rizika lékových interakcí všech současně užívaných léčivých přípravků a očekávatelnosti hlášených nežádoucích účinků. Teoretická část diplomové práce se nejdříve věnuje epilepsii jako takové, protože pochopení tohoto onemocnění je důležité pro správné zvolení terapie. Dále se zaměřuje na farmakologickou léčbu epilepsie – přináší přehled AED, jejich mechanismy účinku, nežádoucí účinky a možné lékové interakce. V druhé části definuje nežádoucí účinky, postavení spontánních hlášení v rámci farmakoepidemiologie, farmakovigilanci a věnuje se možností podání hlášení podezření na nežádoucí účinky léčiv.

Teoretická část

1. Epilepsie

Dle ILAE (International League Against Epilepsy, Mezinárodní liga proti epilepsii) je epilepsie onemocnění mozku definované některým z následujících stavů:

- Alespoň dva nevyprovokované záchvaty vyskytující se v odstupu více než 24 h.
- Jeden nevyprovokovaný záchvat a vysoká pravděpodobnost dalších záchvatů (obvykle alespoň 60 %) v příštích 10 letech.
- Diagnóza epileptického syndromu.

Příkladem druhého bodu mohou být např. děti, u nichž jeden záchvat způsobil strukturální změny a mají epileptiformní hroty EEG (elektroencefalografie). Vždy je třeba zahrnout specifické okolnosti pacienta. Pokud nelze jednoznačně určit riziko výskytu dalšího záchvatu, epilepsii lze diagnostikovat až na základě druhého nevyprovokovaného záchvatu. [5,6]

Epileptické syndromy se stanovují na základě typu záchvatu, EEG nálezu a zobrazovacích metod. Syndromy jsou také často charakterizovány věkem nástupu, různými spouštěči záchvatů, cirkadiálním výskytem nebo komorbiditami (např. psychiatrické nebo kognitivní). Mezi epileptické syndromy patří např. Landau Kleffnerův syndrom, syndrom Dravetové nebo Lennox-Gastautův syndrom. [5,6]

2. Epidemiologie

Epilepsie je celosvětově se vyskytující onemocnění, postihující muže i ženy. Fokální záchvaty jsou častější než záchvaty generalizované. Epilepsie sama o sobě má nízké riziko mortality, nicméně lidé s epilepsií mají vyšší riziko úmrtí oproti běžné populaci. Úmrtí je nejčastěji způsobené neúmyslným zraněním během záchvatu, SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epilepsy) nebo sebevraždou. [7]

Dle metaanalýzy autorů Fiest K. et al. z roku 2016 [8], která zahrnovala výsledky vyhledávání od roku 1985 do října roku 2013 v databázích MEDLINE a EMBASE, byla incidence epilepsie 61,4 nových případů na 100 000 obyvatel (95% CI 50,7-74,4). Do přehledu bylo zahrnuto celkem 222 studií (197 prevalenčních, 48 incidenčních). Incidence byla nižší ve vyspělých zemích, nejspíš díky rozvinutějším prenatálním screeningům a nižším rizikem infekcí centrální nervové soustavy (CNS). Nové případy epilepsie se objevují nejčastěji v nejmladších a nejstarších věkových skupinách (tzv. „U-křivka“). [7,8]

Prevalence epilepsie se v různých zemích liší. Můžeme určit prevalenci aktivní epilepsie a celoživotní prevalenci (zahrnující případy remise). Ve zmiňované metaanalýze z roku 2016 [8] byla celoživotní prevalence 7,6 pacientů na 1000 obyvatel (95% CI 6,7-9,38) a prevalence aktivní epilepsie 6,38 pacientů na 1000 obyvatel (95% CI 5,57-7,30).

V ČR žije přibližně 80 000 pacientů s aktivní epilepsií a dalších 160 000 pacientů v remisi (dosažená farmakologickou léčbou nebo bez ní). [9]

3. Etiologie

Pro správnou léčbu a prognózu pacienta je důležité snažit se vždy určit etiologii epilepsie. Epilepsie patří mezi onemocnění multifaktoriální, tzn. může být klasifikována do více skupin současně. Dle ILAE můžeme etiologii epilepsie rozdělit do šesti skupin, a to genetické, infekční, metabolické, autoimunitní (epilepsie vzniká přímým důsledkem imunitně zprostředkovaného zánětu CNS), strukturální změny mozku a skupina s neznámou etiologií (příčina epilepsie není známa). [6,11]

Strukturální změny mohou být získané (krvácení do mozku, cerebrální hypoxie, úraz, infekce) nebo genetické, kde i přes genetický původ má až strukturální změna za následek epilepsii. Do infekční skupiny patří nejčastěji virová encefalitida, neurocysticerkóza, tuberkulóza, HIV, mozková malárie, subakutní sklerozující panencefalitida a mozková toxoplazmóza. Metabolické příčiny původu epilepsie jsou porfyrie a urémie, dále zde může být řazena hypoglykémie, hyperamonemie a hyperurikémie. [1,6,11]

Mezi kauzálním onemocněním a propuknutím epilepsie mohou uplynout měsíce, dokonce i řada let. Proto u přibližně poloviny pacientů nelze i přes využití všech dostupných diagnostických metod zjistit příčinu onemocnění. [1,7]

4. Klinická manifestace

Projevem epilepsie je epileptický záchvat. Epileptický záchvat je definován jako ataka přechodných klinických příznaků, které jsou projevem abnormální a nadměrné elektrické aktivity nervových buněk. Klinické projevy epileptických záchvatů jsou velmi různé. Některé typy záchvatů jsou velmi nenápadné či tak rychlé, že jsou jen těžko postřehnutelné. Jiné naopak výrazné a mohou ohrozit pacienta na životě. U jednoho pacienta lze pozorovat odlišné typy záchvatů s různou intenzitou a frekvencí (několik záchvatů denně / jeden záchvat za rok). [1,10]

A. Motorické projevy

- Jednoduché (myoklonus, klonus, tonická křeč, dystonie)
- Automatismy (polykání, pomlaskávání, opakované pohyby končetin a další)

B. Nemotorické projevy

- Senzitivní (brnění, znecitlivění)
- Senzorické – zrakové (blýskání, barevné skvrny), sluchové (hučení, hlasy, hudba), chuťové (kyselá, hořká, slaná chuť) či čichové (vůně, zápachy)
- Psychické (strach, úzkost, příjemný pocit, pocit viděného, slyšeného, iluze, halucinace)
- Kognitivní (porucha řeči)

C. Autonomní projevy

- Bušení srdce, pocení
- Nausea, pocit prázdného žaludku, zvracení, škytání
- Zvýšená tvorba slin

D. Porucha vědomí

- Kvalitativní (dezorientace, zmatenost)
- Kvantitativní (bezvědomí)

Převzato z Vlček et al., Klinická farmacie (2014) [10]

Epileptické záchvaty mohou být vázány na určitou denní dobu (noční záchvaty, v prvních hodinách po probuzení) či roční období. Na provokaci záchvatů se také mohou podílet horečnatá infekční onemocnění, změny počasí, nepravidelnost spánku, únava, hormonální změny (puberta, těhotenství, menstruace) či stres. Je třeba vzít v úvahu, že pacienti mohou trpět stresem vyplývajícím z vlastního onemocnění – strach, kdy přijde další záchvat. [1]

U některých nemocných mohou k provokaci záchvatu přispět smyslová podráždění jako např. zrakové dráždění (kontrast světlo-tma, plápolající světlo, akční počítačové hry), překvapivé zvuky, doteky nebo úlek. Záchvaty vyvolané drážděním nazýváme „reflexní záchvaty“. Jejich výskyt je méně častý. [1]

Záchvatům může u některých pacientů předcházet aura. Jedná se o vjem, který pacientovi signalizuje, že přichází záchvat. Mohou to být návaly horka, pocit tlaku na hrudi nebo zrakové, sluchové a chuťové pocity. Pojem prodromy se používá pro různé změny nálad, které mohou předcházet záchvat i 24hod. Jedná se např. o nechutenství či podrážděnost. [1]

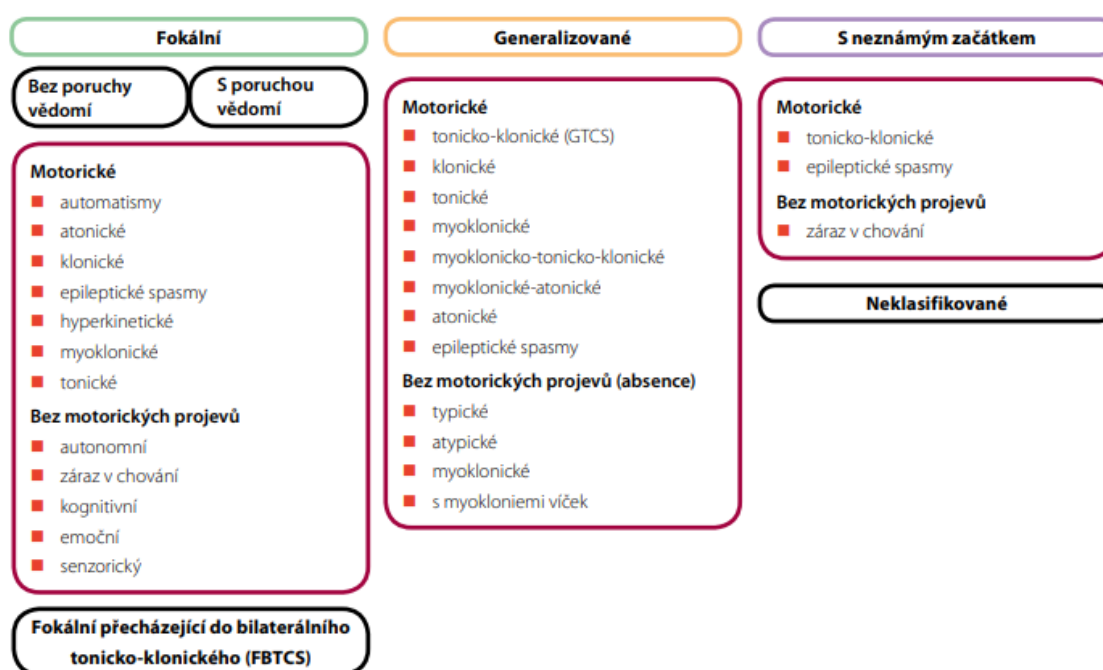
Status epilepticus (SE) představuje závažný a mnohdy život ohrožující stav, kdy dochází k protažovanému záchvatu, který trvá déle než 30 minut nebo intermitentní záchvaty trvající déle než 30 minut, mezi kterými pacient nenabývá vědomí. Epileptická aktivita zde může způsobit dlouhodobé změny včetně poškození neuronů a jejich následnou destrukci a smrt. Může do něj přejít jakýkoliv záchvat a je třeba považovat za potenciální SE každý záchvat, který trvá déle než 5 minut nebo záchvaty trvající déle než 5 minut, mezi kterými pacient nenabývá vědomí. U dětí a mladistvých je SE často prvním projevem epilepsie. U dospělých pacientů bývá nejvyšší incidence SE ve stáří, kdy se relativně často jedná o nekonvulzivní status, který bývá poddiagnostikován (je podkladem až 16 % akutních stavů zmatenosti ve stáří). Diferenciálně diagnosticky je potřeba odlišit záchvaty neepileptické psychogenní, které mají příznaky SE nejbliže. U již léčených pacientů mívá SE vzniklý nízkou hladinou AED relativně dobrou prognózu a malou mortalitu. [1,12,13]

SUDEP je náhlá a neočekávaná smrt pacienta s epilepsií. Smrt nebyla způsobena tonutím, traumatem nebo epileptickým statem a nebyla prokázána ani toxikologická nebo anatomická příčina smrti. Ve většině případů SUDEP předchází záchvat, přesný mechanismus účinku není dosud znám. [7]

5. Klasifikace epilepsie a epileptických záchvatů

Epilepsie a epileptické záchvaty jsou dva rozdílné pojmy. Epilepsie je samotná nemoc, kdežto epileptické záchvaty mohou být i příznakem jiného onemocnění. Je zřejmé, že vzhledem k množství typů epilepsie a klinických projevů epileptických záchvatů, je velmi těžká jejich klasifikace. Vyskytuje se mnoho klasifikací, z nichž nejčastěji používaná je klasifikace, kterou vydala Klasifikační a terminologická komise ILAE v roce 2017. Tato nová klasifikace epilepsie a epileptických záchvatů je revizí předchozí klasifikace ILAE z roku 1981. [6]

5.1. Klasifikace epileptických záchvatů



Obrázek 1: Klasifikace epileptických záchvatů dle ILAE 2017

Převzato z: Marusič et al., Neurologie pro praxi (2017) [6]

První dělení epileptických záchvatů je na fokální (ve staré klasifikaci parciální), generalizované a záchvaty s neznámým začátkem. Všechny uvedené typy lze poté rozlišit na záchvaty motorické nebo na záchvaty bez motorických projevů, vždy s možností použít v obou skupinách další přesnější termín. O jeho výběru rozhoduje převažující projev záchvatu. Pokud převažující projev nelze jednoznačně určit, ponechá se klasifikace o úroveň výše s doplňujícím popisem průběhu záchvatu. Někdy je třeba pro správné zařazení záchvatu provedení detailního video-EEG záznamu. Vzhledem k tomu,

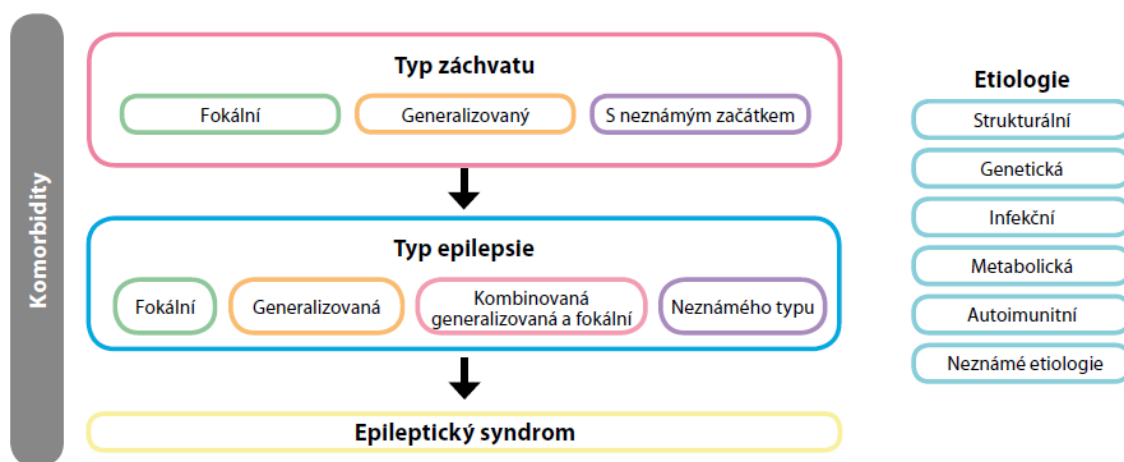
že klasifikaci určuje pouze převažující projev záchvatu, popis průběhu záchvatu se doporučuje uvádět vždy. [6,14]

Fokální záchvaty lze dále rozdělit na záchvaty s poruchou vědomí, obvykle provázené amnézií (ve staré klasifikaci odpovídá záchvatu parciálnímu s komplexními příznaky), a na záchvaty bez poruchy vědomí (dříve záchvaty parciální s jednoduchými příznaky), kdy si je pacient v průběhu záchvatu vědom sám sebe a okolí. Stav vědomí by neměl být hodnocen u atonických záchvatů a epileptických spasmů. [6,14]

Generalizované záchvaty začínají v obou hemisférách současně. Manifestace generalizovaných záchvatů je někdy asymetrická a hůře se odlišuje od záchvatů fokálních. Absence charakterizuje náhlý krátký záraz činnosti s areaktivitou asi 30 s. Pacient je zahleděný, má otevřené oči, někdy i automaticky pokračuje v činnosti, neupadne. Konkrétní příhodu si nepamatuje, ale obvykle z kontextu situace pozná, že byl krátce nepřítomen. [1,6,14]

Mezi záchvaty s neznámým začátkem řadíme záchvaty, jež nejde z důvodu nedostatku informací nebo nedostatečné jistotě (tj. jistotě menší než 80 %) zařadit do kategorie fokální nebo generalizované. Při získání dostatečného množství údajů lze dodatečně záchvat klasifikovat jako fokální nebo generalizovaný. [6,14]

5.2. Klasifikace epilepsie



Obrázek 2: Klasifikace epilepsií dle ILAE 2017

Převzato z: Marusič et al., Neurologie pro praxi (2017) [6]

V prvním kroku je třeba určit typ záchvatu, a to buď na základě klinického pozorování záchvatu, případně doplněného o výsledky diagnostických vyšetření. Vzhledem k tomu, že někteří pacienti měli pouze jeden záchvat, může být již tento krok obtížný. [6,11]

Druhým krokem je dále na základě diagnózy určit typ epilepsie. Typy epilepsie jsou fokální, generalizovaná, kombinovaná (tzn. u pacientů se vyskytují záchvaty fokální i generalizované) a epilepsie neznámého typu. Fokální epilepsie může být unifokální nebo multifokální, kdy záchvaty postihují celou hemisféru. [6,11]

Třetím a posledním krokem je určení epileptického syndromu. Přestože jsou některé syndromy již dobře popsány, jejich formální klasifikaci ILAE ještě nikdy nevydala. [6,11]

6. Diagnostika

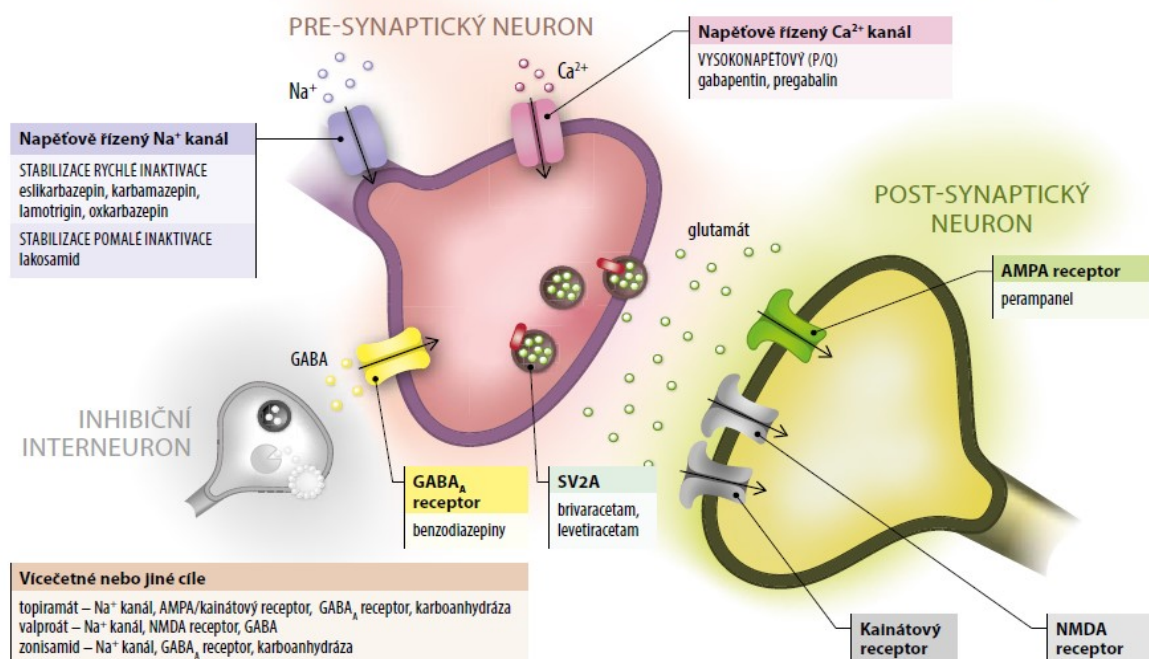
Diagnostika epilepsie vždy začíná pečlivým stanovením anamnézy. Subjektivní popis záchvatu pacientem (výskyt aury, prodromu, možné provokační faktory) a objektivní popis průběhu záchvatu pozorovatelem (délka a průběh záchvatu), možné příčiny vzniku záchvatu. Lékař na základě anamnézy provádí první diferenciální diagnostiku. Diferenciální diagnostika typu epileptického záchvatu může být velmi obtížná, i v epileptologických centrech dochází k nesprávné diagnóze epileptických záchvatů v 20-30 % případů. [15]

Dále jsou nezbytná interní vyšetření (včetně EKG – elektrokardiografie) a základní laboratorní vyšetření. Optimálně 24 hodin po záchvatu by mělo být provedeno EEG vyšetření. Ve speciálních centrech lze také využít video-EEG, což je současné snímání EEG a video záznamu pacienta, které umožní přesně korelovat klinický projev s nálezem na EEG. U dospělých pacientů jsou vždy prováděny strukturálně zobrazovací metody vyšetření mozku – magnetická rezonance (MRI) a v případě kontraindikace MRI počítačová tomografie (CT), u dětí dle doporučení neurologa. [1,12,15]

Od epileptických záchvatů je třeba odlišit záchvaty neepileptické. To bývá v některých případech obtížné. Poměrně často dochází k výskytu epileptických a neepileptických záchvatů současně. Největší incidence neepileptických záchvatů bývá u pacientů léčených s diagnózou farmakorezistentní epilepsie. Neepileptické záchvaty jsou obvykle delší, neobjevují se ve spánku a nevyskytuje se u nich asymetrický svalový tonus. Podle etiologie se dělí neepileptické záchvaty na somaticky podmíněné (např. synkopy nejružnější etiologie, disociativní záchvaty, poruchy spánku, migrény, tranzitorní ischemická ataka) a psychogenně podmíněné (např. panické ataky, vědomě navozené (simulované) záchvaty, poruchy osobnosti a chování). Pokud si lékař není jistý, zda se jedná o záchvaty epileptické či neepileptické, je navíc vždy doporučováno provedení dlouhodobé video-EEG monitorování, ultrazvukové vyšetření mozkových cév, kardiologické, psychologické a psychiatrické vyšetření. Při prokázání neepileptického typu záchvatu dochází k léčbě somatické nebo psychogenní poruchy. V případě výskytu epileptických a neepileptických záchvatů současně je indikována terapie obou typů záchvatů. [12,15]

7. Základní mechanismy účinku antiepileptik

Schéma mechanismu účinku nejčastěji používaných antiepileptik



Obrázek 3: Schéma mechanismu účinku nejčastěji používaných AED

Převzato z: Marusič et al., Neurologie pro praxi (2019) [16]

Mechanismy účinku antiepileptik dělíme na 3 skupiny:

1. Snížení presynaptické excitability a uvolňování neurotransmiterů
 - a. Ovlivnění Na⁺ kanálů
 - b. Ovlivnění Ca²⁺ kanálů (P/Q typ)
 - c. Ovlivnění synaptického vezikulárního proteinu 2A (SV2A)
2. Posílení GABA-ergní (kyselina gama-aminomáselná) transmise
 - a. Otevření nebo prodloužení otevření chloridového ionoforu v GABA_A receptoru
 - b. Inhibice degradace nebo transportu GABA ze synapse
3. Snížení postsynaptické excitability ovlivněním AMPA (amino-3-hydroxy-5-metyl-4-isoxazol propionová kyselina) nebo NMDA (N-metyl-D-aspartát) receptorů

Převzato z: Marusič et al., Neurologie pro praxi (2019) [16]

Nebo kombinace uvedených mechanismů. AED s různým mechanismem účinku mohou působit na stejný typ záchvatu a léčiva s podobnými mechanismy účinku nemusí u konkrétního pacienta účinkovat. Výběr AED se proto vždy řídí předpokládanou účinností AED, typem záchvatů a profilem pacienta s ohledem na jeho komorbidity. U většiny pacientů není etiopatogeneze onemocnění na úrovni iontů a receptorů známa, proto výběr prvního AED je do jisté míry omezený. Při kombinační terapii se doporučuje nasadit léčivo s odlišným mechanismem účinku, a to nejen z důvodu komplexnější terapie, ale také odlišného spektra nežádoucích účinků a tolerance AED. [16]

8. Terapie

Cílem antiepileptické léčby je dosáhnout stavu bez záchvatů, aniž by byla ovlivněna psychická a fyzická výkonnost. Léčba je především farmakologická. Kromě pravidelného užívání léků je také dobré dodržovat režimová opatření a v případě farmakorezistentní epilepsie existují i další léčebné možnosti. Mezi režimová opatření patří zejména pravidelný spánkový rytmus, absence alkoholu a zásady zdravé výživy. U některých typů epilepsie je také doporučeno omezit práci na počítači nebo sledování televize. [1]

Je třeba si uvědomit, že léčba záchvatů je velmi důležitá. Opakované záchvaty mohou způsobit progresi neuronální léze, změny v neurogenезi, axonální a dendritickou reorganizaci a postupující gliózu. Jelikož k záchvatu může dojít kdykoliv, i krátká absence je schopna pacienta ohrozit na životě – např. nehodou v silničním provozu, úrazem ve vaně nebo utonutím při plavání. [1,10]

V případě dlouhodobé terapie pomocí AED u kompenzovaných pacientů považuje Česká liga proti epilepsii generickou substituci (originálního přípravku za generikum či naopak nebo záměnu různých generik navzájem) za nevhodný postup s rizikem ohrožení zdraví, výjimečně i života pacientů. [9]

8.1. Farmakologická léčba

AED potlačují vznik epileptického záchvatu. Farmakologická léčba epilepsie není tedy kauzální, nýbrž symptomatická. Výběr AED je vždy individuální a závisí na typu záchvatu a druhu epilepsie nebo epileptického syndromu, věku a komorbiditách (somatických i psychiatrických). Proto je základem léčby správná diagnóza. U žen ve fertilním věku volíme AED dle plánování gravidity. Léčba je vždy zahájena monoterapií s individuálním dávkováním. Postupně se realizuje titrování dávky do nástupu účinku nebo výskytu nežádoucích účinků. Pokud je dávka AED „nejvyšší tolerovaná“ a záchvaty přetrvávají, považujeme lék za neúčinný. Při změně AED se nejdříve přidá další lék (tzv. „přechodná dvojkombinace“) a po vytitrování dávky se začne první AED postupně vysazovat. [17,18]

V případě znovuobjevení záchvatů u dříve kompenzovaného pacienta není třeba stávající AED vysazovat. Nejprve je nutno posoudit plazmatické hladiny AED (je-li to u daného AED možné). Hodnotí sevliv komedikace a compliance konkrétního pacienta, u induktorů hepatálních enzymatických systémů je třeba myslet na možnost autoindukce. [18]

Léčba epilepsie je zpravidla celoživotní a s přidáním dalšího AED do kombinace je naděje na úspěch stále nižší. U 20-30 % pacientů je léčba pomocí AED neúčinná a epilepsie je farmakorezistentní. [2,17]

AED se z historického hlediska dělí na klasická a nová. Klasická („stará“) byla objevena náhodou – screeningem mnoha molekul. Jsou osvědčená, levná, s ověřeným antikonvulzivním účinkem. Řadí se zde např. valproát, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin nebo primidon. [2,17]

Nová AED (na trhu od roku 1989) jsou výsledkem cíleného výzkumu za účelem léčby epilepsie (na základě teoretických a experimentálních modelů). Oproti klasickým AED mají i jiné mechanismy účinku a nižší orgánovou toxicitu při dlouhodobém podávání. Po poklesu jejich cen se např. lamotrigin nebo levetiracetam stávají léky první volby. Jejich výhodou je více typů mechanismu účinku u jednoho AED. Do této skupiny také patří vigabatrin, gabapentin, felbamát, tiagabin, topiramát, rufinamid, pregabalin nebo zonisamid. Některá z nich nachází častější uplatnění spíše u jiných indikací (léčba bolesti, migréna, psychiatrické diagnózy). [2,17,18]

Mezi nejnovější AED patří eslikarbazepin, lakosamid nebo perampanel. Jsou k dispozici od roku 2010. Jeví se jako léky s dobrou účinností, tolerancí a minimem nežádoucích účinků. Nové mechanismy účinku je řadí mezi léky vhodné pro léčbu farmakorezistentní epilepsie, u kterých léčba dosavadními léky selhala. [2]

AED můžeme také rozdělit na širokospektrá a úzkospektrá. Širokospektrá (např. valproát, lamotrigin, topiramát) mají více mechanismů účinku a působí jak na generalizované, tak na fokální záchvaty. Úzkospektrá AED vykazují jeden silný mechanismus účinku a jsou většinou účinné pouze na fokální záchvaty. U některých se vyskytuje tzv. „paradoxní agravace záchvatů“, kdy některé typy generalizovaných záchvatů mohou dokonce zhoršovat. [18,19]

Tabulka 1: AED, jejich účinnost u jednotlivých typů záchvatů a obchodované léčivé přípravky

Účinná látka	Fokální záchvaty	Generalizované záchvaty	Obchodované léčivé přípravky*
Klasická AED			
Etosuximid	-	pouze absence	Petinimid
Fenobarbital	+	+	Phenaemal, Phenaemaletten
Fenytoin	+	+ / některé typy zhoršuje	Epilan D Gerot
Karbamazepin	+	+ / některé typy zhoršuje	Tegretol CR, Biston, Neurotop Retard, Timonil Retard
Klonazepam	+	+	Rivotril
Primidon	+	+	Liskantin
Valproát	+	+	Convulex (generika)
Nová AED omezeně používaná v epileptologii			
Felbamát	Lennox-Gaustatův syndrom		není v ČR registrován
Rufinamid	Lennox-Gaustatův syndrom		Inovelon
Stiripentol	Syndrom Dravetové		Diacomit
Vigabatrin	Westův syndrom		Sabril
Gabapentin	+	+ / některé typy zhoršuje	Neurontin, Apo-Gab, Gabagamma, Gabanox, Gabapentin Aurovitas, Gabapentin Teva, Gordius, Grimodin
Tiagabin	+	+ / některé typy zhoršuje	Gabitril
Úzkospektrá nová AED používaná u fokálních záchvatů			
Eslikarbazepin	+	-	Zebinix, Eslibon
Lakosamid	+	-	Vimpat (generika)
Perampanel	+	-	Fycompa
Pregabalin	+	-	Lyrica (generika)
Širokospektrá nová AED používaná u fokálních i generalizovaných záchvatů			
Lamotrigin	+	+	Lamictal (generika)
Levetiracetam	+	+	Keppra (generika)
Topiramát	+	+	Topamax, Topilex, Topimark, Topiramate Actavis, Topiramate Mylan, Topiramate Sandoz
Zonisamid	+	+	Zonegran, Ersittin, Zonibon, Zonisamid Sandoz, Zonisamide Mylan

*Vyhledáváno v databázi SÚKL, dne 28.2.2020. U některých AED, kde se vyskytuje řada generik, je uveden pouze název originálního léčivého přípravku.

Zpracováno podle: Kuba R., Praktické lékárenství (2010) [19]

8.2. Abecedně řazený přehled vybraných AED

Eslikarbazepin

Jedná se o chemický derivát karbamazepinu se stejným mechanismem účinku – bloádou napětově řízených Na⁺ kanálů. Je indikován jako léčivo druhé volby fokálních záchvatů u pacientů rezistentních na jiná AED nebo při nesnášenlivosti jiných AED. S ostatními AED i jinými léčivy má nízký interakční potenciál. Při podávání s karbamazepinem se sice zvyšuje riziko nežádoucích účinků, v praxi se však tato kombinace využívá pro jejich synergistický účinek. [2,18]

Pro své antidepresivní vlastnosti je vhodný k léčbě pacientů s depresí. Není doporučeno jeho podávání v období těhotenství a laktace. Při atrioventrikulární blokádě druhého nebo třetího stupně je kontraindikován. Mezi závažné nežádoucí účinky se řadí hyponatremie a prodloužení PR intervalu. Výjimečně se mohou vyskytnout i závažné kožní nežádoucí účinky – Stevens-Johnsonův syndrom, DRESS syndrom (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky) apod. Nejčastější nežádoucí účinky jsou závratě, bolest hlavy, somnolence, nauzea a diplopie. [2]

Etosuximid

V současné době je indikován pouze k terapii věkově vázaných absencí nebo do kombinační léčby u pacientů se smíšeným typem epilepsie. Inhibuje T-typ napětově řízených Ca²⁺ iontových kanálů. [18,19,20]

Při léčbě se poměrně často objevují gastrointestinální nežádoucí účinky jako nauzea, zvracení, křeče, dyspepsie nebo průjem. Může se také vyskytnout snížená chuť k jídlu, ospalost, poruchy spánku a bolest hlavy. [18,19, 20]

Felbamát

Používá se pouze k terapii Lennox-Gaustatova syndromu v dětském i dospělém věku. Mechanismus účinku spočívá v inhibici napětově řízených Na⁺ a Ca²⁺ kanálů a v blokádě NMDA receptoru. Při jeho podávání hrozí relativně vysoké riziko aplastické anémie a hepatálního selhání. Felbamát není v ČR aktuálně registrován, k dispozici je pouze formou „mimořádného dovozu“. [18,19]

Fenobarbital

Fenobarbital působí přes inhibiční GABA_A receptory. Účinkuje na fokální i generalizované záchvaty. V ČR je indikován velmi omezeně, zejména pak u dospělých pacientů. Patří mezi silné jaterní induktory. Díky jeho nízké ceně je jedním z nejpoužívanějších AED v rozvojových zemích a řadí se mezi nejstarší dosud používaná AED. [18,19]

Útlum, sedace, deprese, zmatenost a behaviorální změny jsou často se vyskytující nežádoucí účinky objevující se již v terapeutických dávkách. Jsou u něj hlášeny i závažné kožní nežádoucí účinky – toxická epidermální nekrolýza (TEN) nebo Stevens-Johnsonův syndrom. [18,19,21]

Fenytoin

Využívá se v kombinační léčbě fokálních záchvatů. Může zhoršovat některé typy generalizovaných záchvatů. V rozvojových zemích se řadí mezi léky první volby u fokálních záchvatů. V ČR se v této indikaci k lékům první volby již neřadí, zejména kvůli obavám z jeho nežádoucích účinků. Hlavní mechanismus účinku spočívá v blokádě napětově řízených Na⁺ kanálů. Je nevhodný k léčbě geriatrických pacientů, pacientů s četnými komorbiditami a pro jeho teratogenní efekt také v těhotenství. Při epileptickém statu nebo kumulaci záchvatů lze využít jeho parenterální formu. [18,19,22]

Je silný induktor jaterních enzymů. Relativně často se u něj vyskytují CNS nežádoucí účinky – nystagmus, ataxie, tremor, zvýšená podrážděnost, mentální poruchy a další. CNS nežádoucí účinky jsou obvykle dávkově závislé. U 5-10 % pacientů se mohou vyskytnout alergické vyrážky. Při chronickém užívání může způsobovat hirsutismus, akné a hyperplazii dásní (až u 20 % pacientů léčených fenytoinem). [18,19,22,23]

Gabapentin

Jeho mechanismus účinku spočívá ve snížení kalciového influxu ovlivněním α_2 - δ podjednotky napětově řízených Ca²⁺ kanálů. Při terapii epilepsie lze gabapentin využít u fokálních záchvatů. Nicméně v této indikaci je v poslední době málo podáván. Jeho hlavní využití je nyní zejména při léčbě neuropatické bolesti než v terapii epilepsie. [18,19]

Je vhodný u starších pacientů, pacientů s polyterapií a řadou komorbidit, jelikož má nízký výskyt CNS nežádoucích účinků. Nežádoucí účinky vyskytující se v době léčby jsou např. anorexie nebo zvýšená chuť k jídlu, zmatenost, úzkost, nervozita, somnolence, závratě, diplopie, vertigo a gastrointestinální poruchy. [24]

Karbamazepin

Karbamazepin se řadí mezi léky druhé volby v terapii fokálních záchvatů. Stejně jako fenytoin může zhoršovat některé typy generalizovaných záchvatů. Mechanismus účinku karbamazepinu spočívá v blokádě napětově řízených Na⁺ kanálů. Je vhodný pro monoterapii i kombinační léčbu. Při kombinační léčbě s AED, jejichž mechanismus účinku je blokáda Na⁺ kanálů (lamotrigin, lakosamid, eslikarbazepin), může docházet k vyššímu výskytu nežádoucích účinků. Mezi jeho další indikace patří neuralgie trigeminu, mánie a profylaktická léčba afektivních bipolárních poruch. [18,19,22,25]

Jedná se o významný jaterní induktor enzymů vázaných na cytochromu P450 (CYP). Pro svůj teratogenní efekt je nevhodný v těhotenství. Nejčastější nežádoucí účinky jsou dávkově závislé. Jedná se o bolest hlavy, somnolenci, diplopii, vertigo a gastrointestinální poruchy (nauzea a zvracení). Může se však vyskytnout i aplastická anémie a hyponatrémie nebo závažné kožní nežádoucí účinky jako Stevens-Johnsonův syndrom, DRESS syndrom a TEN. [19,22,25]

Klonazepam

Klonazepam patří mezi benzodiazepiny. Jeho mechanismus účinku spočívá v GABA-ergní inhibici. Lze jej indikovat v přídatné terapii fokálních i generalizovaných záchvatů. Existuje i v parenterální lékové formě k léčbě epileptického statu a kumulace epileptických záchvatů. Používá se také k léčbě panické poruchy. [19,26]

Mezi nežádoucí účinky vyskytující se při podání vyšších dávek patří sedace, ataxie, zpomalené reakce nebo změny chování. Další často vyskytující se nežádoucí účinky jsou hypotonie, závratě a svalová slabost. [19,26]

Lakosamid

Lakosamid se používá k přídatné léčbě fokálních typů záchvatů u epilepsie rezistentní na jiná AED nebo při nesnášenlivosti jiných AED. Má relativně dobrý bezpečnostní profil. Jeho hlavním mechanismem účinku je „pomalá“ inaktivace Na⁺ kanálů. Při kombináční léčbě s ostatními AED ovlivňujícími Na⁺ kanály (např. karbamazepin, eslikarbazepin, lamotrigin) může častěji docházet k CNS nežádoucím účinkům (diplopie, vertigo a další). [2,18]

Kontraindikací podání lakosamidu je atrioventrikulární blokáda druhého nebo třetího stupně. Závažný nežádoucí účinek je možné působení na PR interval (dávkově závislé). V kombináční terapii AED, která prodlužují PR interval (např. lakosamid, karbamazepin, lamotrigin či fenytoin), je třeba na tuto skutečnost brát ohled. Mezi nejčastěji se vyskytující nežádoucí účinky patří závrať, bolest hlavy, nauzea a diplopie. [2]

Lamotrigin

Lamotrigin je nejpoužívanější AED na světě i v ČR. Účinkuje jako širokospektré AED působící na všechny typy záchvatů s minimálním potenciálem ke vzniku paradoxní agravace záchvatů. Jeho mechanismus účinku je blokáda napěťově řízených Na⁺ kanálů, působí také na Ca²⁺ kanály a snižuje aktivitu excitačních aminokyselin. Má velmi dobrou snášenlivost a byl prokázán i jeho pozitivní psychotropní efekt. Je indikován k léčbě epilepsie u žen ve fertilním období z důvodu minimálního teratogenního potenciálu. V průběhu těhotenství je třeba sledovat jeho sérové hladiny, které jsou často snižené, a musí dojít k úpravě dávkování. [18,19]

Může interagovat s jinými AED (zejména s valproátem). Při vysoké úvodní dávce, nesprávné titraci a dávkování nebo při kombináční terapii lamotriginu s valproátem může způsobit rash, případně i závažnější kožní idiosynkratickou reakci. Lamotrigin je velmi často spojován s kožními vyrážkami, které se obvykle objevují během prvních osmi týdnů léčby. Další nežádoucí účinky vyskytující se během léčby jsou např. podrážděnost, somnolence, závrať, tremor, nespavost, nevolnost, průjem, sucho v ústech nebo artralgie. [18,19,27]

Levetiracetam

Stejně jako lamotrigin se i levetiracetam řadí k nejčastěji používaným novým AED v ČR. Jeho mechanismus účinku není známý, pravděpodobně působí na SV2A. Má minimální interakční potenciál, dobrou snášenlivost a lze jej kombinovat se všemi ostatními AED. V monoterapii se podává při léčbě fokálních i generalizovaných záchvatů. K dispozici je také v parenterální formě pro léčbu epileptického statu. [18,19]

U mentálně postižených pacientů se může vzácně objevit jako nežádoucí účinek iritabilita až agresivita. Nejčastější nežádoucí účinky jsou nazofaryngitida, somnolence, bolest hlavy, únava a závratě. Mezi další časté nežádoucí účinky se řadí anorexie, deprese, agresivita, anxieta, nervozita, závratě, třes, vertigo, vyrážka nebo gastrointestinální nežádoucí účinky. [19,28]

Perampanel

Perampanel je selektivní, nekompetitivní antagonist ionotropního glutamátového AMPA receptoru. Je předepisován do přídatné terapie pacientům od 12 let s fokálním typem epilepsie. Významně (asi z 95 %) se váže na plazmatické bílkoviny. Přestože není silným inhibitorem nebo induktorem CYP, může plazmatické koncentrace některých AED zvýšit (karbamazepinu, lamotriginu) nebo snížit (oxkarbazepinu). [2]

Není doporučováno jeho podávání v době těhotenství ani při kojení. Nejsou známy specifické situace, kdy by byl kontraindikován. Mezi nežádoucí účinky patří somnolence, diplopie a ataxie. Lze je však minimalizovat podáním perampanelu před spaním. Pro svůj tlumivý efekt by měl být opatrně podáván společně s látkami tlumící CNS (alkohol, benzodiazepiny, opiáty). [2]

Pregabalin

Pregabalin ovlivňuje $\alpha_2\text{-}\delta$ podjednotku napětově řízených Ca^{2+} kanálů. Řadí se mezi úzkospektrá AED předepisovaná pro přídatnou terapii dospělých pacientů s fokálními záchvaty. Lze jej použít v dětské epileptologii i u starších pacientů. Jedná se o léčivo s dobrou snášenlivostí, výbornou účinností a minimálním interakčním potenciálem s ostatními AED. Mezi indikace pregabalinu patří i neuropatická bolest a generalizovaná úzkostná porucha u dospělých. [18,29]

Nejčastější nežádoucí účinky jsou somnolence, závratě, bolest hlavy, vertigo, diplopie, nárůst hmotnosti, gastrointestinální poruchy a periferní edémy. Vzácně se může vyskytnout ataxie. [19,29]

Primidon

Primidon je v ČR používán velmi omezeně, a to v přídatné terapii fokálních i generalizovaných tonicko-klonických záchvatů. Jeho mechanismus účinku není zcela objasněn. V játrech je metabolizován na fenobarbital, řadí se mezi výrazné jaterní induktory. [19,30]

Má časté nežádoucí účinky, zejména útlum a ataxii. Na začátku léčby se často vykytuje ospalost a netečnost. Hlášeny byly také zrakové poruchy, nauzea, bolest hlavy, závratě, zvracení a nystagmus. Tyto nežádoucí účinky je možno zmírnit postupnou titrací dávky. Další časté nežádoucí účinky jsou např. vyrážka, změny v systému hormonů štítné žlázy a megaloblastická anémie. [19,30]

Retigabin

Retigabin je AED s jedinečným MÚ – aktivuje draslíkové kanály, prodlužuje jejich otevírací čas, a tak brání opakovanému vzniku akčních potenciálů, které jsou spojené se záchvatovou aktivitou. Přibližně z 80 % se váže na plazmatické bílkoviny. Není substrátem, induktorem ani inhibitorem CYP. [2]

V roce 2018 byla v ČR zrušena registrace retigabinu (léčivý přípravek Trobalt) na žádost držitele rozhodnutí o registraci. Již v roce 2013 bylo vydáno doporučení o omezení používání retigabinu v ČR z důvodu rizika pigmentace sítnice. Byly však pozorovány i změny pigmentace kůže, rtů nebo nehtů. Při nasazení retigabinu byli pacienti podrobováni pravidelným oftalmologickým vyšetřením. Mezi další klinicky významné nežádoucí účinky retigabinu patří prodlužování QT intervalu. [2,31,32]

Rufinamid

Mechanismus účinku rufinamidu není dosud znám. Nejspíše ovlivňuje napětově řízené Na⁺ kanály. Je indikován k léčbě Lennox-Gaustatova syndromu u pacientů ve věku 1 roku a starších. [18,19,33]

Při léčbě rufinamidem byl zaznamenán výskyt Stevens-Johnsonova syndromu a DRESS syndromu. Mezi jeho nežádoucí účinky dále patří somnolence, bolest hlavy, závratě, nauzea, zvracení nebo únava. [33]

Stiripentol

Stiripentol patří mezi AED se specifickou indikací pro léčbu syndromu Dravetové. Používá se jako přídatná léčba v kombinaci s klobazamem a valproátem u pacientů, kde není kombinace klobazamu s valproátem dostatečně účinná. Jeho mechanismus účinku pravděpodobně spočívá ve zvyšování hladiny GABA v mozku (nejspíše alosterickou modulací GABA_A receptoru). Zároveň inhibuje některé isoenzymy CYP, čímž zvyšuje hladiny AED, která jsou na těchto enzymech metabolizována. [34]

Jeho nežádoucí účinky souvisí především se zvýšením plazmatických hladin jiných AED, a mohou vymizet po snížení dávky těchto AED. Patří k nim ospalost, ataxie, nevolnost, bolest břicha a ztráta chuti k jídlu se ztrátou hmotnosti. Někdy je pozorována neutropenie. [34]

Tiagabin

V ČR se využívá minimálně, a to zejména pro léčbu pacientů s farmakorezistentní epilepsií. Může být indikován k přídatné terapii fokálních záchvatů u dospělých a dětí od 12 let. Zhoršuje některé generalizované záchvaty. Mechanismem účinku tiagabinu je blokáda re-uptaku GABA ze synaptické štěrbině. Jelikož se metabolizuje v játrech, je potřeba opatrného podávání současně s jaterními induktory. [18,19]

Mezi jeho nežádoucí účinky patří depresivní nálada, nervozita, obtíže se soustředěním, závrať, tremor, somnolence, rozmazané vidění nebo nauzea. [35]

Topiramát

Jeho mechanismus účinku je mnohočetný – blokuje napětově působící Na⁺ kanály a AMPA glutamátové receptory, dále potencuje GABA-ergní transmisi. Působí také na napětově řízené Ca²⁺ kanály. Jakožto širokospektré AED se používá v monoterapii i přídatné terapii fokálních i generalizovaných záchvatů u dětí i dospělých. Je schválen pro použití v profylaxi migrény. [18,19]

Při příliš rychlé titraci se mohou vyskytnout kognitivní nežádoucí účinky. Další nejčastěji se vyskytující nežádoucí účinky zahrnují anorexii, depresi, insomnii, poruchu pozornosti, závrať, poruchy paměti, nystagmus, somnolenci, tremor, diplopii, rozmazané vidění, průjem, nevolnost, podrážděnost a další. [36]

Valproát

Valproát je širokospektré AED s více typy mechanismu účinku, účinkujícím na všechny typy epileptických záchvatů. Lze kombinovat prakticky se všemi AED. Obecně je předepisován u generalizovaných typů záchvatů. Využívá se také pro léčbu specifických syndromů (Westův, Lennox-Gastautův). [18,19,37]

Největší nevýhoda valproátu jsou jeho nežádoucí účinky. Mezi časté nežádoucí účinky patří tremor, zmatenost, somnolence, zvýšení tělesné hmotnosti, ztráta sluchu, nauzea, trombocytopenie nebo anémie. Může způsobovat vážné poškození jater. Řadí se mezi teratogeny, kdy v prvních dvou trimestrech těhotenství zvyšuje incidenci vrozených malformací a poruch vývoje nervového systému. Existuje i v parenterální lékové formě. [18,19,37]

Vigabatrin

Vigabatrin inhibuje GABA-transaminázu a tím snižuje degradaci GABA v synaptické štěrbině. Je lékem první volby u infantilních spazmů (Westův syndrom) v pediatrické epileptologii. Kromě toho je účinný i u fokálních záchvatů. [18,19]

Z důvodu výskytu defektů zorného pole u přibližně 30-40 % pacientů není u léčby fokálních záchvatů velmi často využíván. Mezi další nežádoucí účinky patří ospalost, závrať, poruchy koncentrace a paměti, bolest hlavy, třes, nauzea, zvracení, anémie, artralgie a alopecie. [18,19,38]

Zonisamid

Je indikován v přídatné terapii refrakterních fokálních záchvatů u dospělých, off-label i u dětí ve stejné indikaci. Používá se také v kombinační terapii u generalizovaných záchvatů. Zonisamid blokuje napětově závislé Na^+ i Ca^{2+} kanály, inhibuje karboanhydrázu a také moduluje dopaminergní a serotoninergní systémy. [18]

Mezi jeho nežádoucí účinky na začátku léčby patří somnolence, ataxie a únavnost. Pomalou titrací léků však dochází k jejich minimalizaci. V souvislosti s léčbou zonisamidem se vyskytly i případy závažných vyrážek, včetně Stevens-Johnsonova syndromu. Další často se vyskytující nežádoucí účinky jsou anorexie, pokles hmotnosti, diplopie, závrať nebo gastrointestinální obtíže. [19,39]

8.3. Léčba farmakorezistentní epilepsie

Za farmakorezistenci se považuje stav, kdy se při léčbě dostatečně vytitrovanými dvěma AED nedosáhne stavu bez záchvatů nebo výrazné redukce záchvatů. Léčba farmakorezistentní epilepsie je operační (resekční metody, stimulace nervus vagus a hluboká mozková stimulace) nebo dietní (ketogenní dieta) a zabývají se jí specializovaná centra pro epileptologii a epileptochirurgii. Metody lze také rozdělit na kurativní (s cílem úplného odstranění záchvatů) a paliativní (odstranění nejvíce ohrožujících záchvatů). [12,40,41]

Před zahájením epileptochirurgické léčby je potřeba provést detailní předoperační vyšetření s cílem definovat anamnézu pacienta, epileptogenní zóny mozku a jejich funkční význam. Dále je třeba zvážit, zda rizika operačního zákroku nepřevyšují jeho možný přínos. [12,40]

8.4. Výběr AED dle doporučení spolku EpiStop

Zapsaný spolek EpiStop se věnuje setkávání, spolupráci a aktivní činnosti všech skupin a osob, které mají vztah k lidem s epilepsií. Jejich cílem je zlepšit postavení těchto osob ve společnosti. Hlavní činnosti spolku jsou především v oblasti sociálně-právní a v oblasti zdravotní. V roce 2017 vydal (v návaznosti na předchozí publikace) Soubor minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií, ve kterém se snaží řada českých a slovenských epileptologů a dalších odborníků prezentovat soubor vědeckých poznatků, které v dané chvíli aktuálně odpovídají stavu vědeckého poznání a klinické praxe. [12, stanovky spolku z roku 2014]

Cílem léčby AED je minimalizovat vznik záchvatů bez nepřijatelných nežádoucích účinků. Léky druhé volby mohou být zvoleny jakožto léky první volby s přihlédnutím na pacientův stav. Valproát a karbamazepin je doporučeno používat v retardovaných formách. Valproát je nevhodný pro ženy ve fertilním věku. U léků, které nejsou v ČR registrovány v dané indikaci nebo monoterapii, je nutné zdůvodnění a informovaný souhlas. [12]

Tabulka 2: Farmakoterapie epileptických záchvatů

Typ záchvatu	Monoterapie 1. volba	Monoterapie 2. volba	Přídavná léčba
Fokální / sekundární generalizace	levetiracetam, lamotrigin	karbamazepin, eslikarbazepin, gabapentin, lakosamid, topiramát, valproát, zonisamid	brivacetam, perampanel, pregabalin
Generalizovaný	levetiracetam*, lamotrigin	topiramát, valproát	levetiracetam, perampanel, zonisamid*
Absence	etosuximid, lamotrigin, valproát	levetiracetam*, topiramát*	zonisamid*
Myoklonické	levetiracetam*, valproát	lamotrigin*	benzodiazepiny, levetiracetam, topiramát*, zonisamid*

* – lék není v ČR registrován v indikaci pro tento typ záchvatů

Převzato z: Soubor minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií: EpiStop (2017) [12]

U pacientů s fokálním typem záchvatů (s možnou sekundární generalizací) volíme jako lék první volby v monoterapii levetiracetam nebo lamotrigin. Léky druhé volby v monoterapii jsou karbamazepin, eslikarbazepin, gabapentin, lakosamid, topiramát, valproát a zonisamid. Přídavná léčba může být zahájena pomocí brivacetamu, perampanelu nebo pregabalinu. [12]

U generalizovaných typů záchvatů je lékem první volby v monoterapii levetiracetam nebo lamotrigin. Léčiva druhé volby v monoterapii jsou topiramát nebo valproát. Do kombinační léčby je poté vhodný levetiracetam, perampanel nebo zonisamid. U absencí patří mezi léky první volby v monoterapii etosuximid, lamotrigin nebo valproát. Lamotrigin může zvýšit myoklonie u některých syndromů, je nevhodný u těžké myoklonické dětské epilepsie (syndrom Dravetové). [12]

9. ATC klasifikace AED

Anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace léčiv (ATC) je mezinárodní systém třídění léčiv, který spravuje Spolupracující centrum Světové zdravotnické organizace pro metodologii statistiky léčiv v Oslu. ATC klasifikace je využívána v mnoha systémech (např. číselníky Všeobecné zdravotní pojišťovny, hodnocení spotřeby léčiv). Systém má 5 úrovní. První úroveň obsahuje 14 hlavních anatomických skupin a značí se jedním písmenem. Druhá úroveň se značí dvěma číslicemi a vyjadřuje terapeutickou skupinu. Třetí a čtvrtá úroveň jsou označovány vždy jedním písmenem a odpovídají chemické, farmakologické nebo terapeutické podskupině. Pátá úroveň označuje chemickou látku a značí se dvěma číslicemi. Názvy účinných látek jsou preferovány dle jejich INN (International nonproprietary name; Mezinárodní nechráněný název). [42]

Tabulka 3: Příklad úplné ATC klasifikace karbamazepinu

N	Nervový systém
N03	Antiepileptika
N03A	Antiepileptika
N03AF	Deriváty karboxamidu
N03AF01	Karbamazepin

Převzato z: ATC skupiny, Státní ústav pro kontrolu léčiv (online) [43]

Léčiva jsou v ATC klasifikaci řazena dle hlavního terapeutického použití. Proto jsou např. některé benzodiazepinové deriváty běžně užívané v epileptologii řazeny mezi anxiolytika (N05B) nebo hypnotika a sedativa (N05C). Některé léčivo může mít naopak více ATC kódů z důvodu různé cesty podání (perorálně vs. lokálně) nebo stejná cesta podání, ale různá dávka podle indikace (např. kyselina acetylsalicylová). Kombinovaná léčiva mají ATC kód odlišný od jednotlivých monokomponentních přípravků. [42,43]

Tabulka 4: AED podle ATC klasifikace (skupina N03A)

Podskupina (čtvrtá úroveň)	Název podskupiny	Účinné látky podskupiny obchodované v ČR*
N03AA	Barbituráty a deriváty	Fenobarbital, primidon
N03AB	Hydantoináty	Fenytoin
N03AC	Oxazolidinové deriváty	–
N03AD	Sukcinimidy	Etosuximid
N03AE	Benzodiazepinové deriváty	Klonazepam
N03AF	Deriváty karboxamidu	Karbamazepin, rufinamid, eslikarbazepin
N03AG	Deriváty mastných kyselin	Kyselina valproová, vigabatin, tiagabin
N03AX	Jiná antiepileptika	Sultiam, lamotrigin, topiramát, gabapentin, levetiracetam, zonisamid, pregabalin, stiripentol, lakosamid, perampanel, brivaracetam

*Vyhledáváno v databázi SÚKL, dne 10.3.2020

Převzato z: ATC skupiny, Státní ústav pro kontrolu léčiv (online) [43]

10. Lékové interakce antiepileptik

Mnoho pacientů s epilepsií užívá dvě nebo více AED. Většina AED má navíc úzké terapeutické okno, je proto vždy třeba vzít v úvahu možné lékové interakce. Lékové interakce mezi AED nebo mezi AED a ostatními léky mohou být obecně farmakodynamické nebo farmakokinetické. Farmakokinetické interakce jsou na úrovni absorpce, distribuce nebo eliminace a mohou ovlivnit hladinu AED v séru, zatímco farmakodynamické interakce jsou v cílovém místě působení (např. receptorech) a nedochází ke změnám sérových koncentrací. Výsledná interakce může být žádoucí (prospěšná) nebo nežádoucí (nechtěná, škodlivá). [3]

Téměř všechna AED vykazují interakční potenciál. V této kapitole se věnuji pouze zlomku z nich. Klinicky nejvýznamnější interakce jsou na úrovni indukce nebo inhibice metabolismu léčiv. Tyto interakce mohou být z části předvídatelné. Obvykle lze lékové interakce AED eliminovat pomalou titrací léku, sledováním sérových hladin AED a klinickým pozorováním odpovědi pacienta na dané léčivo. [3]

V případě polyterapie AED obecně platí:

- Kombinovat AED, která jsou účinná na typ záchvatů pacienta.
- Kombinovat AED, která nemají podobné mechanismy účinku.
- Kombinovat AED s odlišnými nežádoucími účinky (zejména orgánovou toxicitou).
- Přemýšlet o možných lékových interakcích AED.
- Používat maximálně dvoj-trojkominci AED.
- Revize farmakoterapie – z důvodu lékových interakcí a vyloučení AED, které pacient netoleroval. Existuje však možnost lepší kompenzace chronického pacienta nasazením stejného AED, které bylo již v minulosti použito v monoterapii či jiné kombinaci AED, a bylo pacientem tolerováno. [18]

10.1. Farmakokinetické interakce

Tabulka 5: Jednotlivá AED, způsob jejich eliminace a jejich vliv na jaterní enzymy

Účinná látka	Eliminační cesta	Induktor enzymů	Inhibitor enzymů
Eslikarbazepin	glukuronidace	CYP3A4, UGT1A1	CYP2C9, CYP2C19
Etosuximid	CYP3A4, CYP2B/C, CYP2E	-	-
Felbamát	CYP3A4, CYP2E1	CYP3A4	CYP2C19
Fenobarbital	CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1	CYP2C, CYP3A4, UGT	-
Fenytoin	CYP2C9, CYP2C19	CYP2C, CYP3A4, UGT	CYP2C19
Gabapentin	renální exkrece	-	-
Karbamazepin	CYP3A4, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2E1	CYP3A4, CYP1A2, CYP2C, UGT	CYP2C19
Klonazepam	CYP3A4	-	-
Lakosamid	CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19	-	-
Lamotrigin	glukuronidace	UGT	-
Levetiracetam	renální exkrece	-	-
Perampanel	CYP3A4	-	-
Pregabalin	renální exkrece	-	-
Primidon	CYP2C9, CYP2C19, renální exkrece	CYP2C, CYP3A4, UGT	-
Rufinamid	hydrolýza	CYP3A4	-
Tiagabin	CYP3A4	-	-
Topiramát	renální exkrece	CYP3A4	CYP2C19
Valproát	CYP2C9, CYP2C19, glukuronidace	-	CYP2C9, UGT
Vigabatrin	renální exkrece	-	-
Zonisamid	CYP3A4	-	CYP2C9, CYP2C19, CYP2A6, CYP2E1

UGT – glukuronyltransferáza; * eliminační cesta lakosamidu prokázána pouze in vitro;

- – bez efektu nebo nejsou dostupná data

Zpracováno dle Zaccara et al., *Epileptic Disorders* (2014) a Kořístková et al., *Klinická farmakologie a farmacie* (2016) [3,44]

Enzymy CYP se nachází v hladkém endoplazmatickém retikulu buněk téměř všech tkání (nejvíce však v játrech). Jejich hlavní úlohou je metabolismus xenobiotik, ale i endogenních látek. Při enzymatické indukci dochází ke zvýšenému metabolismu ovlivněného léčiva, což vede ke snížení jeho koncentrace v séru a snížení farmakologického účinku. V případě, že je léčivo daným enzymem přeměňováno na aktivní metabolit, může vést indukce ke zvýšení jeho klinických účinků. Při enzymové inhibici dochází naopak ke snížení aktivity enzymu, a tím ke snížení metabolismu ovlivněných léčiv a zvýšení jejich koncentrace v séru. [3]

10.2. Farmakodynamické interakce

● z hlediska mechanismu účinku vhodná kombinace
● z hlediska mechanismu účinku méně vhodná kombinace
● nevhodná kombinace vzhledem k riziku nefrotoxizy
● významné nebo možné významné interakce – prostudujte si SPC obou přípravků
 * registrován a používán na Slovensku

		zonisamid	valproát	topiramát	perampanel	levetiracetam	brivaracetam	klobazam	pregabalin	gabapentin	lakosamid	oxkarbazepin*	lamotrigin	karbamazepin	eslikarbazepin
		ZNS	VPA	TPM	PER	LEV	BRV	CLB	PGB	GBP	LCM	OXC	LTG	CBZ	ESL
Napětově řízený Na ⁺ kanál	ESL eslikarbazepin	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	CBZ karbamazepin	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	LTG lamotrigin	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	OXC oxkarbazepin*	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	LCM lakosamid	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Napětově řízený Ca ⁺⁺ kanál	GBP gabapentin	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	PGB pregabalin	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
GABA _A receptor	CLB klobazam	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
SV2A	BRV brivaracetam	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	LEV levetiracetam	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
AMPA receptor	PER perampanel	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Vícečetné nebo jiné cíle	TPM topiramát	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	VPA valproát	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	ZNS zonisamid	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

Obrázek 4: AED doporučena pro léčbu fokálních záchvatů – jejich kombinace z hlediska mechanismu účinku a možné interakce

Převzato z: Marusič et. Al., Neurologie pro praxi (2019) [16]

U farmakodynamických interakcí lze využít synergismus díky různým mechanismům účinků AED. Kombinace dvou AED pak může vést ke kontrole epileptických záchvatů, které nejsou při samostatném použití jednotlivých léčiv v maximální tolerované dávce dostatečně kompenzované. Je však třeba vzít v úvahu sumaci nežádoucích účinků různých AED (např. valproát s lamotriginem). [3]

Při kombinaci léčiv, jejichž mechanismus účinku je podobný, klinické studie naznačují převažující nežádoucí účinky nad aditivním efektem. Například kombinací léčiv působících na napětově řízené Na⁺ kanály může docházet k častějšímu výskytu CNS nežádoucích účinků. [3]

11. Nežádoucí účinky

Každý léčivý přípravek (LP) může mít nežádoucí účinky. Ne každý nežádoucí účinek musí nutně vést k vysazení léku. V zákonu č. 378/2007 Sb., o léčivech (ZoL) se nežádoucím účinkem humánního léčivého přípravku rozumí odezva na LP, která je nepříznivá a nezamýšlená. Dle stejného zákona se nežádoucí účinky humánních LP rozlišují zejména na závažné nežádoucí účinky a neočekávané nežádoucí účinky. [ZoL §3 odst.4]

Nežádoucí příhoda je dle ZoL nepříznivá změna zdravotního stavu postihující pacienta nebo subjekt hodnocení, který je příjemcem léčivého přípravku (kromě transfuzního přípravku), i když není známo, zda je v příčinném vztahu k léčbě tímto přípravkem (→ chybí souvislost s léčivem). [ZoL §3 odst.5]

11.1. Závažné nežádoucí účinky

Závažné nežádoucí účinky definuje ZoL jako nežádoucí účinky, které mají za následek smrt, ohrožení života, vyžadují hospitalizaci nebo prodloužení probíhající hospitalizace, mají za následek trvalé či významné poškození zdraví nebo omezení schopností nebo se projeví jako vrozená anomálie či vrozená vada u potomků. [ZoL §3 odst.4 písm.a]

11.2. Neočekávané nežádoucí účinky

Jsou v ZoL popsány jakožto nežádoucí účinky, jejichž povaha, závažnost nebo důsledek jsou v rozporu s informacemi uvedenými v souhrnu údajů o přípravku (SmPC) u registrovaného léčivého přípravku nebo jsou v rozporu s dostupnými informacemi, například se souborem informací pro zkoušejícího u hodnoceného léčivého přípravku, který není registrován. [ZoL §3 odst.4 písm.b]

Souhrn údajů o přípravku (SmPC)

Summary of Medicinal Product Characteristics (CAVE: SPC = Supplementary Protection Certificate = dodatkové ochranné osvědčení (patentové právo)) je součástí registrační dokumentace. Jedná se o právně závazný dokument, který obsahuje základní údaje o léčivé látce, pomocných látkách, lékové formě, dávkování, způsobu použití, interakcích, indikacích a očekávaných nežádoucích účincích. Má ustálenou strukturu a jeho aktualizaci zajišťuje farmaceutická firma (držitel rozhodnutí o registraci). Konečnou podobu SmPC schvaluje SÚKL. SmPC neobsahuje informace o off-label užití léčivé látky, informace o nežádoucích účincích, které nejsou podloženy daty a data

o zvláštních populacích (pediatrická populace, těhotenství, kojení aj.), pokud nejsou k dispozici. Příbalová informace je písemná informace pro uživatele, která je součástí LP. [45]

11.3. Typy nežádoucích účinků

Typ A („augmented“)

Nežádoucí účinky typu A (vystupňované) jsou dávkově závislé a farmakologicky předvídatelné. Vznikají již při běžně používané dávce jako důsledek přehnaného normálního farmakologického účinku léku. Zahrnují také reakce, které souvisí se zamýšleným farmakologickým účinkem léčiva (např. sucho v ústech po podání tricyklických antidepresiv). Tvoří většinu všech nežádoucích účinků. Je u nich vysoká morbidita a nízká mortalita. Nežádoucí účinek lze eliminovat snížením dávky nebo přehodnocením souběžné terapie. Patří sem např. hypotenze po podání antihypertenziv. [46]

Typ B („bizarre“)

Nežádoucí účinky typu B nejsou dávkově závislé a farmakologicky jsou obtížně předvídatelné. Je u nich nízká morbidita a vysoká mortalita. Odpovídají pouze na okamžité vysazení léčiva. Patří sem alergické reakce (např. exantém po podání penicilinu) nebo idiosynkratické reakce (vrozená, abnormální reakce na podání léčiva). [46]

Typ C („chronic“)

Jedná se o méně častý typ nežádoucích účinků. Souvisí s dlouhodobým (nebo opakovaným) podáváním léčiva. Jsou časově a dávkově závislé. Souvisí také s kumulativními dávkami léčiv. Může dojít k chronickému poškození organismu nebo k adaptaci na přítomnost léčiva. Řadí se sem např. osteoporóza po dlouhodobém podávání kortikoidů nebo dysfunkce gastrointestinálního traktu po laxativech. [47]

Typ D („delayed“)

Tento typ nežádoucích účinků je časově závislý a často i dávkově závislý. Projeví se po dlouhodobé latenci podávání léčiva. Jedná se o mutagenitu, karcinogenitu a teratogenezi po podávání léčiv. Patří mezi méně často vyskytující se typ nežádoucích účinků. [47]

Typ E („end of use“)

Nežádoucí účinky typu E se objevují méně často. Vyskytují se po vysazení léčiva („withdrawal syndrom“), kdy může dojít k abstinenčnímu syndromu nebo rebound fenoménu. [47]

Typ F („failure“)

U nežádoucích účinků typu F dochází k selhání požadovaného léčebného účinku. Jedná se o méně často se vyskytující typ, který je dávkově závislý a může být způsoben lékovými interakcemi. [47]

11.4. Klasifikace nežádoucích účinků dle četnosti

Tabulka 6: Klasifikace nežádoucích účinků léčiv dle četnosti

Klasifikace nežádoucích účinků	Frekvence 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
Velmi vzácné	1 na více než 10 000 pacientů

Převzato z: Co jsou nežádoucí účinky léčiv, Státní ústav pro kontrolu léčiv (online) [46]

11.5. Klasifikace nežádoucích účinků dle orgánových systémů

Nežádoucí účinky lze z praktického hlediska také dělit dle orgánových soustav, které jsou postiženy (CNS, srdeční, gastrointestinální a další). Dle hlavy 8 vyhlášky č. 228/2008 Sb., o registraci léčivých přípravků mají být součástí SmPC nežádoucí účinky tříděné dle systémově-orgánových tříd terminologie MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities).

MedDRA

MedDRA je slovník medicínské terminologie pro regulační činnosti. Koncem devadesátých let jej vyvinula Mezinárodní rada pro harmonizaci technických požadavků na humánní léčiva (International Council for Harmonisation of Technical Requirements of Pharmaceuticals for Human Use, zkr. ICH). Slovník zahrnuje lékařské termíny, termíny se vztahem ke zdraví a regulační termíny týkající se takových přípravků. Jedná se o rozsáhlý standardizovaný slovník mezinárodně využívaný k registraci, dokumentaci a monitorování bezpečnosti léčebných prostředků. Původně byl v anglickém jazyce, dnes

je přeložen již do několika jazyků včetně češtiny. Každý termín v MedDRA má přidělený osmimístný číselný kód, který odpovídá stejnému termínu ve všech jazycích. Předplatné MedDRA je pro regulační úřady a akademické pracovníky bezplatné, pro firmy se odvozuje od firemního obrátu. [48]

Hierarchicky nadřazený termín představuje vždy široký popis termínů jemu podřazených. Termíny, které jsou rovnocenné nebo synonyma sdružuje do tzv. preferovaných termínů. Dělení termínů je do 27 tříd orgánových systémů, kdy jeden termín může být zároveň ve více orgánových systémech (např. podle etiologie nebo místa manifestace). Každému preferovanému termínu je však přidělena primární třída orgánového systému. Primární třída orgánového systému je většinou určena dle místa manifestace příznaků a symptomů. [49]

12. Farmakoepidemiologie

Farmakoepidemiologie je věda zabývající se používáním léčiv a jejich účinky (žádoucími i nežádoucími) v široké lidské populaci s cílem upřesnit terapeutickou hodnotu (tzn. poměr rizika a prospěšnosti) a bezpečnost léčiv po jejich zavedení na trh. Preferenčně se však zabývá především riziky podávání léčiv. Sbírá informace o expozici populace určitému léčivu nebo skupině léčiv a výskytu jevů potenciálně souvisejících s podáváním léčiva. Následně hodnotí vztah mezi expozicí léku a výskytem jevu a analyzuje faktory, které by mohly tento vztah ovlivnit. Analytickými metodami můžeme získat asociaci. Asociace ve farmakoepidemiologii znamená, že existuje statisticky významný vztah mezi expozicí léku a výskytem jevu. Asociaci však může ovlivnit předpojatost (bias) nebo rizikový faktor (confounder), proto je vždy třeba potvrdit i kauzalitu analýzou prokázané asociace. [4]

Jak již bylo zmíněno, farmakoepidemiologie se zabývá studiem léčiv po jejich zavedení na trh, tzn. navazuje na předregistrační studie. Farmakoepidemiologické metody se dělí na observační a experimentální.

Tabulka 7: Farmakoepidemiologické metody – typy a cíle studií

Metoda	Typ	Cíl studie
Observační – signální	kazuistiky, soubor kazuistik	identifikace signálu
Observační – signální	spontánní hlášení nežádoucích účinků léčiv	identifikace signálu
Observační – signální	popis spotřeby léčiv	kvantifikace spotřeby
Observační – analytická	hodnocení spotřeby léčiv	testování asociace
Observační – analytická	průřezová studie	testování asociace
Observační – analytická	kohortová studie	testování asociace
Observační – analytická	studie případů a kontrol	testování asociace
Experimentální – analytická	randomizovaná klinická studie epidemiologického charakteru	testování asociace

Převzato z: Vlček et al., Základy farmakoepidemiologie, farmakoekonomiky a farmakoinformatiky (2005) [4]

Observační (pozorovací) studie

Provádí se pozorování jevů a expozice léků. Výzkumníci žádným způsobem nezasahují do chodu událostí, pouze sledují a statisticky vyhodnocují zjištěné údaje. Tyto metody ve farmakoepidemiologii převládají. Pozorování nevyžaduje složitý design studie, zahrnuje však výběr reprezentativního vzorku cílové populace, vhodné měření expozice léku a měření jevů, které by s expozicí mohly souviset. Observační studie se dále dělí na signální a analytické. Signální observační studie identifikují signály (nemohou však generovanou hypotézu testovat). Signálem se myslí jev při podávání léčiva, který je neobvyklý a není popsán v charakteristice léčiva. Cílem analytických observačních studií není identifikace signálu, ale testování hypotézy (ověřování asociace mezi expozicí a výskytem jevu). Analytické observační studie mají oproti signálním observačním studiím kontrolní skupinu. Sledují výskyt určitého jevu ve skupině exponované (např. léčivem) a neexponované. [4]

Experimentální (intervenční) studie

U experimentálních studií mají výzkumníci pod dohledem podmínky průběhu studie, určují tedy např. komu bude podáváno jaké léčivo. Léčivo je podáváno cíleně kvůli výzkumu. Design těchto studií je podobný jako design randomizovaných klinických studií, které jsou užívány v předregistrační fázi, s tím rozdílem, že lék bývá podáván širší populaci po delší časové období. [4]

12.1. Kazuistika a soubor kazuistik

Kazuistikou se označuje jakákoliv reakce jednotlivého pacienta na léčbu, která je pozorována a popsána. U kazuistiky nemůžeme nikdy s jistotou říct, zda reakce byla způsobena expozicí léčivem nebo by k ní došlo v důsledku probíhající nemoci v každém případě. V případě více podobných případů vzniká soubor kazuistik, které mají již větší pravděpodobnost nějaké souvislosti mezi expozicí léčivem a daným jevem. Kazuistiky jsou levné a jednoduché pro generování signálu, nemohou však možnou souvislost potvrdit nebo vyvrátit – nelze je tedy zobecňovat. I přesto mají svůj význam, např. pro generování hypotéz u vzácně se vyskytujících jevů. [4,50]

12.2. Spontánní hlášení nežádoucích účinků léčiv

Spontánní hlášení nežádoucích účinků léčiv je základem farmakovigilance. Dle ZoL je v ČR povinností lékaře, farmaceuta nebo jiného zdravotnického pracovníka hlásit podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek nebo jiné skutečnosti související s použitím léčivého přípravku, které jsou závažné pro zdraví pacientů. Držitel rozhodnutí o registraci musí dle stejného zákona shromažďovat informace o rizicích LP, u kterých je držitelem rozhodnutí o registraci. [ZoL §93b odst.1, ZoL §91 odst.1 písm.a)]

Jelikož v praxi nelze s jistotou říci, zda se jedná o nežádoucí účinek způsobený léčivem, je každé hlášení popisem nežádoucí příhody nebo podezřením na nežádoucí účinek. Potvrzení asociace identifikovaného signálu je potřeba ověřit jinou (analytickou) farmakoepidemiologickou studií. Některá závažná hlášení (např. teratogenita, smrt) však mohou vést ke změně používání léčiva ještě před potvrzením asociace. Díky spontánním hlášením nežádoucích účinků léčiv již v minulosti došlo ke stažení léku z trhu, úpravě dávkování, přidání kontraindikací, stažení konkrétní šarže či omezení preskripce léku. [4]

Metoda spontánních hlášení je levná, organizačně nejjednodušší, způsob hlášení neovlivňuje preskripční návyky lékaře, sleduje všechny léky a populační skupiny. Nevýhodou je zisk neúplných informací, podhlásivost, nestabilní frekvence hlášení v průběhu času, časová náročnost a získání nepřímé informace o incidenci potenciálního nežádoucího účinku. Rozdíly mezi skutečností a získanými informacemi jsou způsobeny mnoha faktory:

- zdravotnickými pracovníky (podceňování hlášení, chybí komunikace s pacientem, neznalost),
- držiteli rozhodnutí o registraci (marketingové aktivity výrobce),
- pacienty (nežádoucí účinek je překryt jiným onemocněním),
- chybí příznaky (změny jsou na biochemické úrovni),
- druhem léku (novým léčivům bývá věnována větší pozornost). [4]

13. Farmakovigilance

Termín farmakovigilance vychází ze slov farmakon (řecky: lék) a vigilare (latinsky: sledovat, hlídat). Do češtiny se překládá jako „léková bdělost“. Farmakovigilance se zabývá sledováním bezpečnosti LP po jejich uvedení na trh. Dochází díky ní k detekci nových nežádoucích účinků nebo odhalení změny charakteru nežádoucích účinků LP. Poskytuje informace zdravotnickým pracovníkům a pacientům pro bezpečné a správné používání LP a zhodnocuje poměr přínosů a rizik LP, kdy u bezpečného přípravku musí být předpokládáný přínos větší než jakékoli riziko související s podáním přípravku. [51,52]

Zdrojem informací pro farmakovigilanci jsou spontánní hlášení nežádoucích účinků léčiv, dále klinická hodnocení, publikovaná medicínská literatura, farmaceutické společnosti, zdravotnické a populační statistiky nebo informace o spotřebách LP. LP označené v SmPC a příbalové informaci symbolem černého trojúhelníku se řadí mezi „Přípravky podléhající dalšímu sledování“ a měly by být sledovány ještě důkladněji. Získané informace jsou poté analyzovány a mohou být s jejich pomocí zjištěny nové nežádoucí účinky léčiva, vyšší frekvence výskytu již známých nežádoucích účinků, jejich závažnější průběh nebo zjištění určité skupiny pacientů, kteří jsou k danému nežádoucímu účinku více citliví. [51]

13.1. Základní legislativní požadavky

- Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (ZoL). Farmakovigilanci se zabývá především hlava pátá § 90 - 97.
- Vyhláška č. 228/2008 Sb., o registraci léčivých přípravků, ve znění pozdějších předpisů (zejména § 15 - 17a).
- Pokyny SÚKL:
 - PHV 3 Neintervenční poregistrační studie bezpečnosti humánních léčivých přípravků,
 - PHV 4 Elektronická hlášení nežádoucích účinků,
 - PHV 6 Požadavky SÚKL k hlášením změn PSMF (Pharmacovigilance System Master File; Základní dokument farmakovigilančního systému) a ke jmenování lokální kontaktní osoby pro farmakovigilanci v ČR,
 - PHV 7 Požadavky SÚKL k vytváření, obsahu a distribuci edukačních materiálů určených pro zdravotnické pracovníky a pacienty,

- PHV 8 Požadavky SÚKL k vytváření, obsahu a distribuci Informačních dopisů pro zdravotnické pracovníky.
- Guidelines on good pharmacovigilance practices (GVP)

Převzato z: Legislativní požadavky, Státní ústav pro kontrolu léčiv (online) [53]

13.2. Farmakovigilanční systémy

Národní centrum: SÚKL, oddělení farmakovigilance

SÚKL je správním úřadem s celostátní působností podřízený Ministerstvu zdravotnictví se sídlem v Praze. V jeho čele stojí ředitel (aktuálně Mgr. Irena Storová, MHA). Mimo jiné provozuje farmakovigilanční systém ČR, prostřednictvím kterého shromažďuje informace o rizicích humánních LP. Tyto informace vyhodnocuje a v případě, že LP je škodlivý, nemá léčebnou účinnost, rizika převažují nad prospěšností, složení LP neodpovídá složení podle registrace, nebyly držitelem rozhodnutí o registraci provedeny kontroly LP nebo došlo k porušení povolení k výrobě LP, přijímá opatření spočívající ve změně, pozastavení, zrušení registrace nebo stažení LP (nebo jen určité šarže). [ZoL §13 odst.1, ZoL §90 odst.1 a 3]

SÚKL zasílá hlášení podezření na nežádoucí účinky elektronicky do databáze Eudravigilance – v případě podezření závažných nežádoucích účinků nejpozději do 15 dnů, u podezření na nezávažné nežádoucí účinky nejpozději do 90 dnů. SÚKL nezasílá hlášení držiteli rozhodnutí o registraci. Tato hlášení jsou k dispozici pro držitele v databázi Eudravigilance. [ZoL §93c odst.3]

Farmakovigilanční oddělení držitelů rozhodnutí o registraci

Držitelé rozhodnutí o registraci musí v oblasti farmakovigilance provozovat farmakovigilanční systém, prostřednictvím kterého shromažďují informace o rizicích LP (u kterých jsou držitelem rozhodnutí o registraci), vyhodnocují je a v případě potřeby činí vhodná opatření. V oblasti farmakovigilance se řídí pokyny SÚKL, Evropské komise a Evropské lékové agentury (EMA, European Medicines Agency). Držitel rozhodnutí o registraci je povinen zaznamenávat hlášení podezření na nežádoucí účinky jeho registrovaných LP, která se dozví od pacientů, zdravotnických pracovníků, z lékařské literatury, kterou je povinen sledovat, a v rámci peregistračních studií. Elektronicky zasílá do databáze Eudravigilance podezření na závažné nežádoucí účinky (nejpozději do 15 dnů) a nezávažné nežádoucí účinky (nejpozději do 90 dnů). Do databáze také zasílá

pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR), k nimž má následně přístup i SÚKL. [ZoL §91 odst.1 a 4, ZoL §93a odst.1, 2 a 4, ZoL §93b odst.1 a 2]

Databáze Eudravigilance

Databáze Eudravigilance je zřízena a spravována EMA. Dochází ke spolupráci mezi EMA, národními autoritami (v ČR SÚKL), držiteli rozhodnutí o registraci a sponzory klinických hodnocení pro identifikaci duplicitních hlášení podezření na nežádoucí účinek. Dle legislativy Evropské unie jsou elektronická podávání hlášení povinná pro držitele rozhodnutí o registraci a sponzory klinických studií. Kódování hlášení je v souladu s normami ICH. Hlavním odborným výborem v oblasti farmakovigilance je Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Získaná data z Eudravigilance EMA zveřejňuje ve zprávách o nežádoucích účincích léčiv, dále jsou zveřejňovány výroční zprávy. PRAC vyhodnocuje signály detekované v databázi a může doporučit regulační opatření. [54]

Uppsala Monitoring Centre (databáze VigiBase)

Založeno WHO (World Health Organization; Světová zdravotnická organizace) v roce 1968. Členské země předkládají svá hlášení o podezření na nežádoucí účinky do databáze VigiBase. V květnu 2019 obsahovala databáze VigiBase více než 20 milionů anonymizovaných hlášení. Databáze je kódována pomocí lékařských a lékových terminologií (MedDRA, WHODrug), díky čemuž dochází k její efektivní analýze. Každé nové hlášení je ověřováno a zadáváno dle předdefinovaných kritérií. Přístup ke všem hlášením je následně členskými státy umožněn díky vyhledávači VigiLyse. [55]

13.3. Jak hlásit

Lékař, farmaceut nebo jiný zdravotnický pracovník při zaznamenání podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek jej musí nahlásit SÚKL, a to i v případě, že LP nebyl užíván v souladu s SmPC nebo byl zneužit. Dále musí se SÚKL spolupracovat a na vyžádání zpřístupnit příslušnou dokumentaci. Informace o hlásící osobě SÚKL nesděljuje. V případě nahlášení podezření na nežádoucí účinek pacientem (nebo rodičem pacienta či jeho jiným příbuzným) je pacient povinen dále spolupracovat při ověřování hlášení. U patientských hlášení je vyžadováno, aby nežádoucí účinky byly potvrzeny ošetřujícím lékařem. Hlásitel však může poskytnutí kontaktu na ošetřujícího lékaře odmítnout. Kontakt na lékaře není předáván mimo SÚKL. [ZoL §93b; 56]

SÚKL umožňuje zdravotnickým pracovníkům a pacientům podávat hlášení podezření na nežádoucí účinky pomocí elektronického webového formuláře, zasláním papírového formuláře poštou, nahlášením pomocí e-mailu (farmakovigilance@sukl.cz) nebo telefonicky. Více informací na stránkách <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>. Ukázka formuláře viz Příloha 1. Ve formuláři jsou pro zajištění ochrany osobních údajů pacienta uváděny pouze jeho iniciály jména, pohlaví a věk. Rodné číslo nebo jiné jednoznačně identifikující údaje pacienta nejsou sdělovány. [ZoL §93c odst.1; 56]

13.4. Co se děje s hlášením

Všechna hlášení jsou zaevidována a je jim přidělen unikátní kód. Následně dochází ke vložení informací z hlášení do databáze nežádoucích účinků SÚKL pod unikátním identifikačním číslem. V případě, že je potřeba některé další informace doplnit, dochází ke kontaktování hlásící osoby a doplnění scházejících informací. Všechna hlášení jsou také zasílána do databází EudraVigilance a VigiBase. Farmakovigilanční oddělení SÚKL vyhodnocuje hlášení a identifikuje případné rizikové faktory vzniku nežádoucího účinku. V případě potenciálního vztahu mezi podaným LP a vznikem nežádoucího účinku, generuje farmakovigilanční signály. Farmakovigilanční signály jsou dále porovnávány s epidemiologickými studiemi, klinickými hodnoceními nebo informacemi od ostatních lékových regulačních autorit. [56]

13.5. Výsledky hodnocení hlášení

Na základě získaných informací lze následně přijmout opatření vedoucí ke snížení rizikivosti LP. Jedná se např. o omezení indikace, změny dávkování, změny textů SmPC a příbalové informace (doplnění nežádoucího účinku, případně jeho prevence), změna výdeje (z volně prodejného léčivého přípravku na výdej na lékařský předpis) nebo v případě převažujícího rizika nad benefity úplné stažení přípravku z trhu. [51,56]

Pro farmakovigilanci je důležitá komunikace mezi zdravotnickými pracovníky a pacienty. SÚKL poskytuje informace o nežádoucích účincích pro veřejnost především prostřednictvím:

- Zpřístupněním aktualizovaných textů SmPC a příbalové informace (<http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>)
- Zasláním dopisů lékařům a/nebo lékárníkům o možných rizicích spojených s podáváním léčivého přípravku (<http://www.sukl.cz/leciva/informacni-dopisy-lekarum>).

- Zveřejňováním bezpečnostních upozornění na webových stránkách SÚKL (<http://www.sukl.cz/nezadouci-ucinky-leciv>).
- Vydáváním informačního zpravodaje Nežádoucí účinky léčiv (archiv: <http://www.sukl.cz/sukl/nezadouci-ucinky-leciv-informacni-zpravodaj>). Tento zpravodaj je vydáván čtvrtletně a na žádost jej lze i zasílat. [51]

Praktická část

14. Metodika

Retrospektivní analýza spontánních hlášení podezření na závažné nežádoucí účinky léčiv při léčbě AED z Centrální databáze nežádoucích účinků SÚKL v období od června 2004 do října 2017. Anonymizovaná data byla zpracována pomocí deskriptivní statistiky v Microsoft Excel. V prvním kroku došlo k vyfiltrování vybrané skupiny léčiv dle jejich ATC kódů. Vybrána byla pouze léčiva řadící se mezi AED (N03). Následně byly odstraněny typy hlášení „ze studie“ nebo „ostatní“, a ponechána pouze hlášení „spontánní“. Nakonec bylo pomocí identifikačního čísla hlášení provedeno sjednocení úvodních a follow-up hlášení do jednoho řádku excelové tabulky. Follow-up hlášení aktualizují úvodní hlášení nebo obsahují doplňující informace. V případě nejasností bylo možno kontaktovat SÚKL.

V databázi jsou také zaznamenávány všechny současně užívané LP. Jednotlivé LP jsou poté označeny jako „(S)“ = suspected (podezřelý z vyvolání nežádoucího účinku) nebo „(C)“ = concomitant (současně užívaný léčivý přípravek). Analyzována byla pouze AED, která byla v hlášení označena „(S)“. Konkrétní nežádoucí účinky uvedené v hlášeních byly rozděleny do orgánových tříd dle MedDRA.

Na základě dat z Centrální databáze nežádoucích účinků byly hodnoceny údaje o pacientovi (např. věk nebo pohlaví), hlásící osoba, způsob podání hlášení, závažnost podezření na nežádoucí účinek, konkrétní výpis nežádoucích účinků a jejich důsledky. Hlášení obsahují i informace o odbornosti hlásící osoby (zpravidla u lékaře), region, odkud hlášení přišlo, a u hlášení podaného pacientem ověření lékařem. V případě AED tato data z větší části chyběla a nebyla tak dále zpracována.

Hlášení mohlo být podáno lékařem, lékárníkem, jiným zdravotníkem nebo pacientem. V některých případech nebyla hlásící osoba nastavena. Hlášení se stejným identifikačním číslem bylo často od více hlásících osob – např. pacient a lékař. Do analýzy byli započtení všichni a výsledná hodnota pak přesáhla 100 %. Hodnoty mohou přesahovat 100 % i v jiných případech, tato skutečnost je vždy zmíněna a vysvětlena. V případě uvedení data narození pacienta a absence jeho věku, byl věk pacienta vypočítán z data narození a roku podání hlášení. Věkové skupiny byly rozlišeny na děti (0 – 18 let), dospělé (19 – 64 let) a seniory (65 let a více).

Za závažný nežádoucí účinek bylo považováno:

- úmrtí následkem nežádoucího účinku,
- hospitalizace nebo její prodloužení následkem nežádoucího účinku,
- ohrožení života následkem nežádoucího účinku,
- kongenitální anomálie (vývojová vada) jako nežádoucí účinek,
- trvalé následky vlivem nežádoucího účinku,
- ostatní klinicky nebo lékařsky významné reakce jako nežádoucí účinek.

Definice závažného nežádoucího účinku dle ZoL je uvedena v kapitole 11. Nežádoucí účinky. Zařazení nežádoucího účinku mezi ostatní klinicky nebo lékařsky významné reakce záleželo na posouzení hlásitele. Řadí se zde některé specifické reakce – např. dle seznamu vydávaného vždy společně s aktualizací MedDRA tzv. IME list (Important Medical Events list).

Mezi uvedenými léčivými přípravky u jednotlivých hlášení bylo hodnoceno riziko lékových interakcí. Lékové interakce byly vyhledávány pomocí faktografických databází Micromedex a UpToDate (lékové interakce jsou zde budovány ve spolupráci s Lexicomp). Do databází byly zadávány účinné látky všech souběžně užívaných léčivých přípravků uvedených v hlášeních. V databázi Micromedex byly zaznamenávány interakce označené jako „Contraindicated“ (kontraindikovány) a „Major“ (interakce mohou být život ohrožující nebo vyžadovat lékařský zásah pro minimalizaci nebo prevenci závažných nežádoucích účinků), v databázi UpToDate interakce „X“ (avoid combination; obvykle kontraindikovány, risk zpravidla převažuje nad benefitem) a „D“ (consider therapy modification; klinicky významná interakce, zvážit poměr rizika a prospěšnosti).

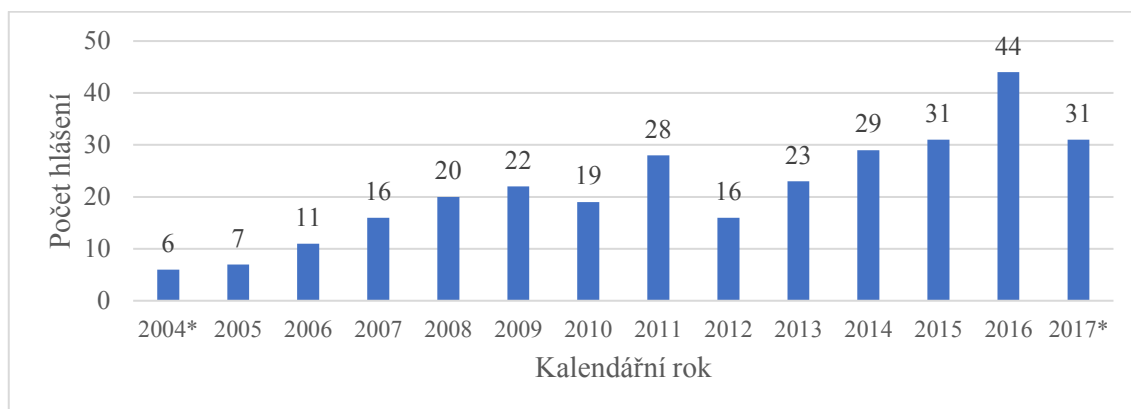
Pro analýzu očekávatelnosti nežádoucích účinků byly uvedené konkrétní reakce z hlášení vyhledávány v celém dokumentu SmPC jednotlivých LP. SmPC byly stahovány z webových stránek SÚKL (sekce „Databáze léků“). V případě, že v hlášení nebyl uveden konkrétní LP, ale pouze účinná látka, bylo pro vyhledávání zvoleno SmPC originálního LP. Hlášení v některých případech neobsahovala nežádoucí účinek jako takový, ale určité události (např. užití v těhotenství, hemodialýza, odmítnutí léčby pacientem apod.). Pro zjednodušení o nich při analýze hovoříme jako o nežádoucích účincích. ZoL definuje neočekávaný nežádoucí účinek registrovaného LP jako nežádoucí účinek, jehož povaha, závažnost nebo důsledek je v rozporu s informacemi uvedenými

v SmPC. [ZoL §3 odst.4 písm.b] Retigabin (léčivý přípravek Trobalt) nebyl do této analýzy zahrnut z důvodu zrušení jeho registrace v roce 2018 na žádost držitele rozhodnutí o registraci. [31] V roce 2013 bylo vydáno doporučení o omezení používání léčivého přípravku Trobalt kvůli riziku pigmentace sítnice. [32] Retigabin se vyskytoval ve 4 hlášeních, která obsahovala převážně podezření na nežádoucí účinky týkající se „Poruch nervového systému“. Z „Poruch oka“ bylo pouze v jednom případě nahlášeno rozmazané vidění.

15. Výsledky

15.1. Základní charakteristika

Centrální databáze nežádoucích účinků SÚKL obsahovala po vyfiltrování a následném sjednocení celkem 303 hlášení týkajících se AED. Celkový počet konkrétních podezření z nežádoucích účinků v hlášeních byl 992, na jedno hlášení připadalo tedy asi 3,3 nežádoucích účinků. Počty hlášení v jednotlivých letech znázorňuje Graf 1.

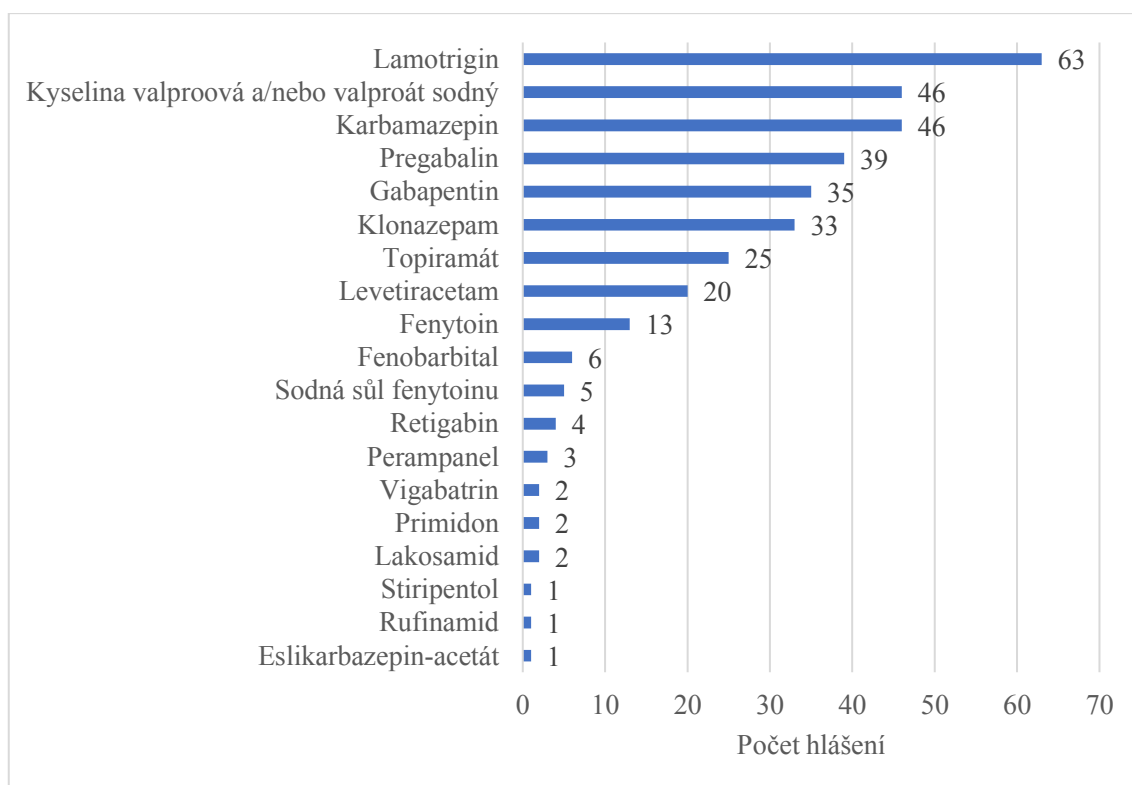


Graf 1: Počet hlášení v jednotlivých letech. Celkem 303 hlášení.

* v roce 2004 hlášení pouze od června, v roce 2017 hlášení do října

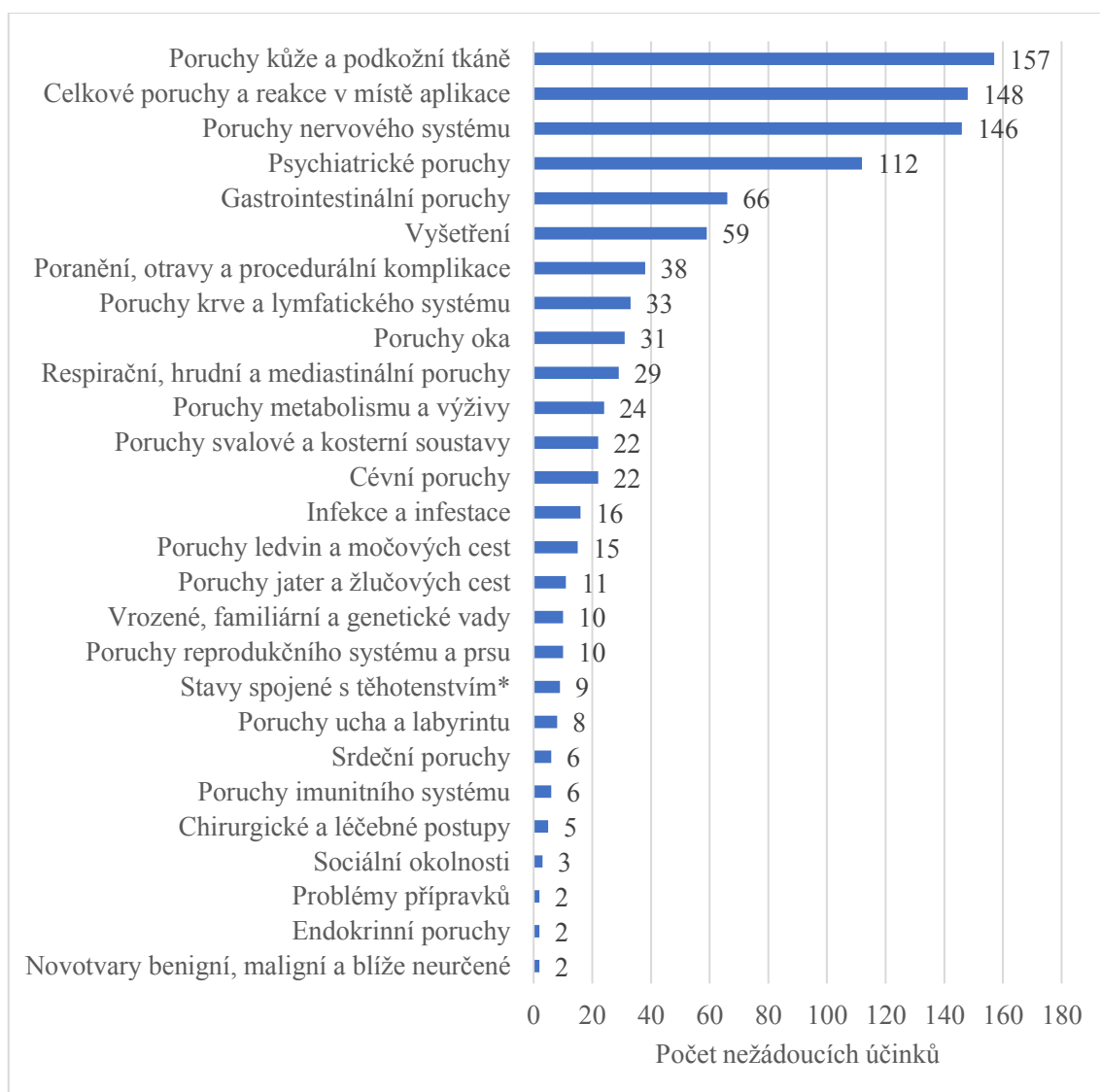
Nejméně hlášení bylo na začátku databáze v letech 2004 (hlášení od června – 6 hlášení; 2,0 %) a 2005 (7 hlášení; 2,3 %). Nejvíce hlášení bylo v roce 2016 (44 hlášení; 14,5 %), dále v letech 2011, 2014, 2015 a 2017 (v roce 2017 hlášení pouze do října).

Hlášení obsahovala 19 různých účinných látek ze skupiny AED. LP obsahující kyselinu valproovou a valproát sodný byly analyzovány dohromady z důvodu jejich časté kombinace (např. v léčivém přípravku Depakine Chrono). Nejvíce hlášení obsahovalo lamotrigin (63 hlášení; 20,8 %). Stejný počet hlášení byl na karbamazepin a kyselinu valproovou a/nebo valproát sodný (shodně 46 hlášení; 15,2 %). Účinné látky eslikarbazepin-acetát, rufinamid a stiripentol zahrnovalo nejméně hlášení (shodně 1 hlášení; 0,3 %). Některá hlášení obsahovala více AED označených „(S)“ = suspected (podezřelý z vyvolání nežádoucího účinku). Hodnoty proto přesahují celkový počet hlášení. Počty hlášení ke všem účinným látkám viz níže přiložený Graf 2.



Graf 2: Počet hlášení u jednotlivých účinných látek. Hodnoty přesahují celkový počet hlášení z důvodu uvedení různých AED v rámci jednoho hlášení.

Konkrétní nežádoucí účinky v jednotlivých hlášeních byly rozděleny do orgánových tříd dle MedDRA (Graf 3). Hlášení obsahovala celkem 992 nežádoucích účinků. Nejčastěji se jednalo o „Poruchy kůže a podkožní tkáně“ (157 nežádoucích účinků; 15,8 %), „Celkové poruchy a reakce v místě aplikace“ (148 nežádoucích účinků; 14,9 %), „Poruchy nervového systému“ (146 nežádoucích účinků; 14,7 %) a „Psychiatrické poruchy“ (112 nežádoucích účinků; 11,3 %).

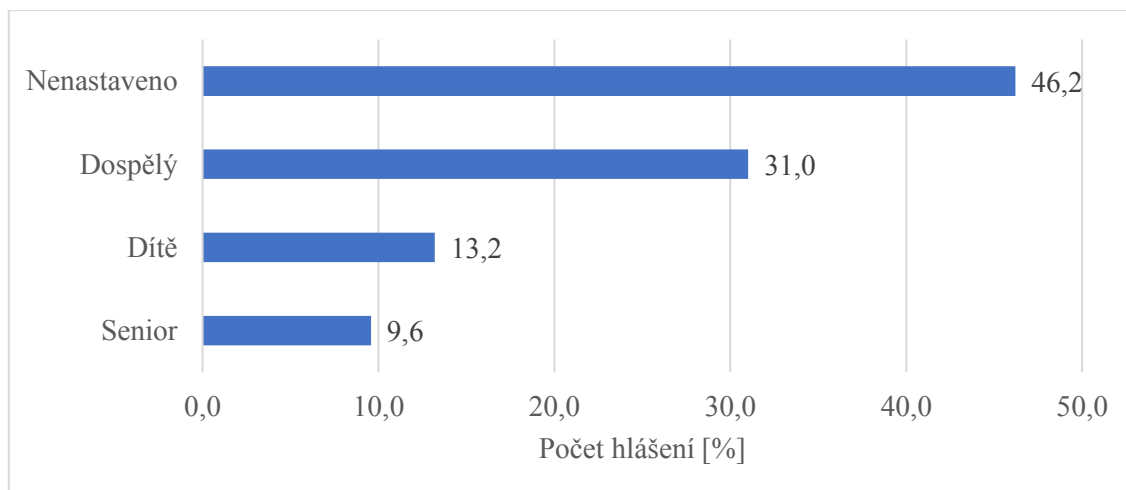


Graf 3: Konkrétní nežádoucí účinky z hlášení rozděleny do orgánových tříd dle MedDRA. Celkem 992 nežádoucích účinků.

* Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím

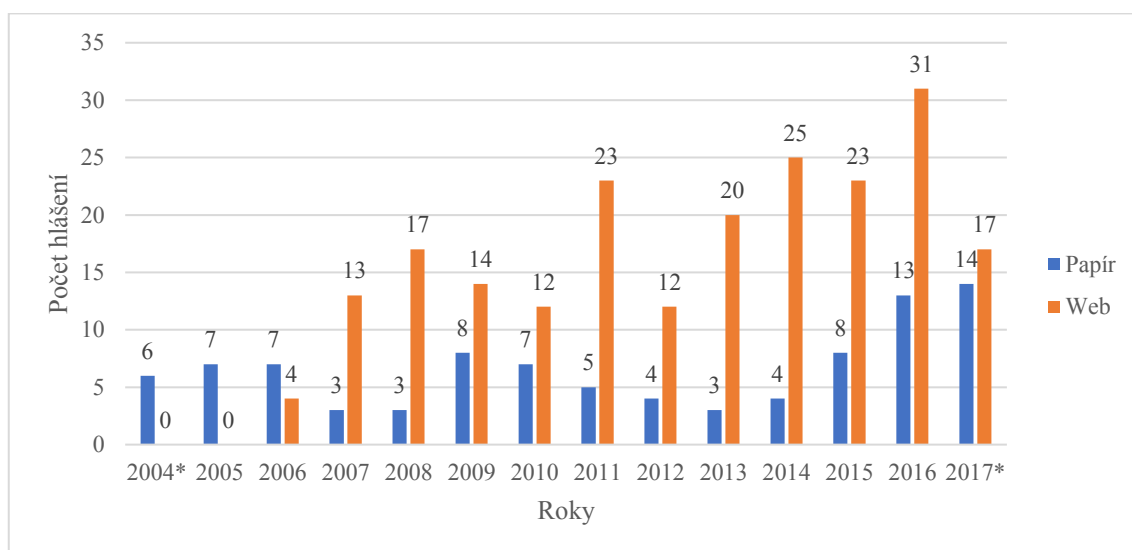
15.2. Informace o pacientovi a způsob podání hlášení

Jednotlivá hlášení se nejčastěji týkala žen (185 hlášení; 61,1 %), muže poté zahrnovalo 114 hlášení (37,6 %). U 4 hlášení (1,3 %) nebylo pohlaví pacienta nastaveno. Průměrný věk pacientů byl 42 let (medián také 42 let), nicméně u poloviny hlášení (153 hlášení; 50,5 %) nebyl věk pacienta nastaven. Rozložení věkových skupin také nebylo často nastaveno (140 hlášení; 46,2 %). Z uvedených věkových skupin tvořili většinu dospělí (94 hlášení; 31,0 %), následovaly děti (40 hlášení; 13,2 %). Nejmenší věkovou skupinu tvořili senioři (29 hlášení, 9,6 %). Pro lepší znázornění rozložení věkových skupin je přiložen Graf 4.



Graf 4: Rozložení věkových kategorií v závislosti na počtu hlášení. 100 % odpovídá celkovému počtu 303 hlášení.

Hlášení je možno podat elektronickou nebo papírovou cestou. Převládá elektronická forma podání hlášení (211 hlášení; 69,6 %) nad papírovou formou (92 hlášení; 30,4 %). Zasílání hlášení elektronickou formou převládá téměř vždy i v jednotlivých letech (viz Graf 5).



Graf 5: Způsob podání hlášení v jednotlivých letech. Celkem 303 hlášení.

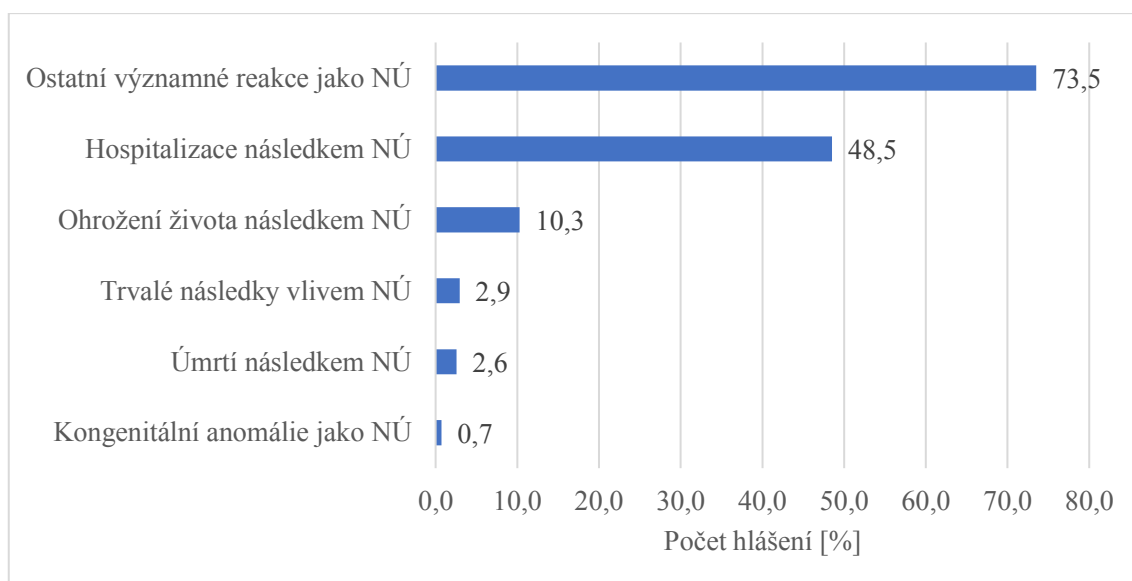
* v roce 2004 hlášení pouze od června, v roce 2017 hlášení do října

Jak již bylo zmíněno v teoretické části, závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek může být nahlášen lékařem, farmaceutem, jiným zdravotnickým pracovníkem nebo pacientem. Databáze obsahovala možnosti lékař, lékárník, jiný zdravotník, pacient nebo nebyl hlásitel nastaven. Nejvíce hlášení bylo podáno lékaři (207 hlášení; 68,3 %),

následování byli pacienti (57 hlášení; 18,8 %) a jinými zdravotníky (31 hlášení; 10,2 %). Nejméně hlásili lékárníci (17 hlášení; 5,6 %), u jednoho hlášení nebyla hlásící osoba uvedena (0,3 %). Z důvodu možnosti nahlášení nežádoucího účinku např. lékařem i pacientem zároveň, přesahují součty celkový počet hlášení.

15.3. Závažnost podezření na nežádoucí účinek

Téměř ve všech případech se jednalo o podezření na závažné nežádoucí účinky (272/303; 89,8 %). Z těchto závažných nežádoucích účinků byly necelé tři čtvrtiny (200/272; 73,5 %) zařazeny mezi klinicky nebo lékařsky významnou reakci. Hospitalizace nebo její prodloužení následkem nežádoucího účinku byla obsažena u 48,5 % hlášení (132/272). Následovalo ohrožení života následkem nežádoucího účinku, celkem v 10,3 % případů (28/272). Tato hlášení zahrnovala např. akutní selhání jater, Stevens-Johnsonův syndrom nebo asystolii a bezvědomí. V 8 případech (2,9 %) došlo vlivem nežádoucího účinku k trvalé nebo dočasné invaliditě (např. jednostranná ztráta zraku, mentální retardace nebo zhoršení demence). Tato hlášení se týkala kyseliny valproové a/nebo valproátu sodného (2 hlášení), lamotriginu (2 hlášení), topiramátu (2 hlášení), gabapentinu a pregabalínu. Níže uvedená Tabulka 8 obsahuje AED a konkrétní nežádoucí účinky uvedeny v hlášeních, kde následkem nežádoucího účinku došlo k úmrtí. Celkem se jednalo o 7 pacientů (2,6 %). Ve 2 případech šlo o nevysvětlitelnou smrt. U 3 došlo k předávkování léky nebo sebevraždě. U posledních 2 úmrtí byly v hlášeních uvedeny reakce jako multiorgánové selhání nebo karcinom žlučníku. Kongenitální anomálie (vývojové vady) se vyskytovaly ve 2 hlášeních (0,7 %) při expozici plodu během těhotenství. V prvním případě se jednalo o kyselinu valproovou, která je známý teratogen. Ve druhém případě šlo o léčbu Lyricou (pregabalin). Z důvodu možnosti označení více možností u jednoho hlášení, přesahuje celkový součet 100 % (272 hlášení obsahující závažné nežádoucí účinky). Závažnost nežádoucích účinků demonstruje následující Graf 6.



Graf 6: Závažnost nežádoucích účinků jednotlivých hlášení. Celkem 272 hlášení, kde se vyskytlo podezření na závažný nežádoucí účinek. Hodnoty v grafu přesahují 100 % z důvodu uvedení více možností v rámci jednoho hlášení.

NÚ – nežádoucí účinek.

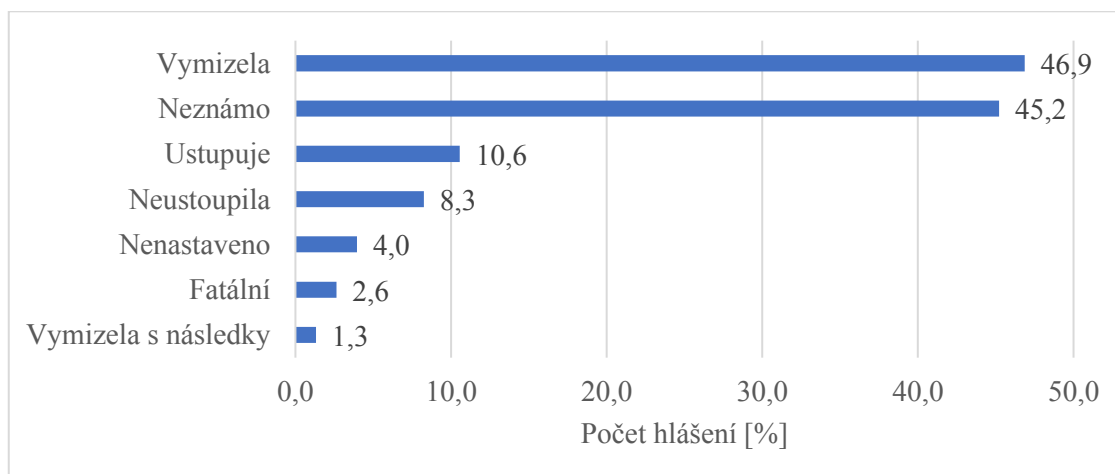
Tabulka 8: Konkrétní AED a konkrétní nežádoucí účinky z hlášení uvedené u úmrtí následkem nežádoucího účinku

AED	Pohlaví pacienta	Výpis NÚ z hlášení
Gabapentin	Žena	Karcinom žlučníku, Zvýšený bilirubin, Zvýšení ALT, Zvýšení AST, Dyspepsie, Zvýšení GMT, Ikterus, Alkalická fosfatáza zvýšená, Nevolnost
Gabapentin	Žena	Intoxikace lékem, Předávkování drogami, Abúzus drogy, Nalezen mrtev
Klonazepam	Muž	Předávkování více léky
Kyselina valproová a/nebo valproát sodný	Žena	Dokonaná sebevražda, Psychóza zhoršená, Úzkost vystupňovaná
Lamotrigin	Muž	Multiorgánové selhání, Stevens-Johnsonův syndrom
Pregabalin	Muž	Neznámá příčina smrti, Zhoršení stavu, Varikózní ulcerace, Zhoršený ekzém, Kožní trhliny, Herpetická infekce, Suchá kůže, Svědicí vyrážka
Pregabalin	Žena	Nevysvětlitelná smrt, Sedace, Gastrointestinální porucha, Somnolence

NÚ – nežádoucí účinek; AED – antiepileptikum; ALT – alaninaminotransferáza; AST – aspartátaminotransferáza; GMT – gama-glutamyltransferáza

15.4. Důsledky podezření na nežádoucí účinky

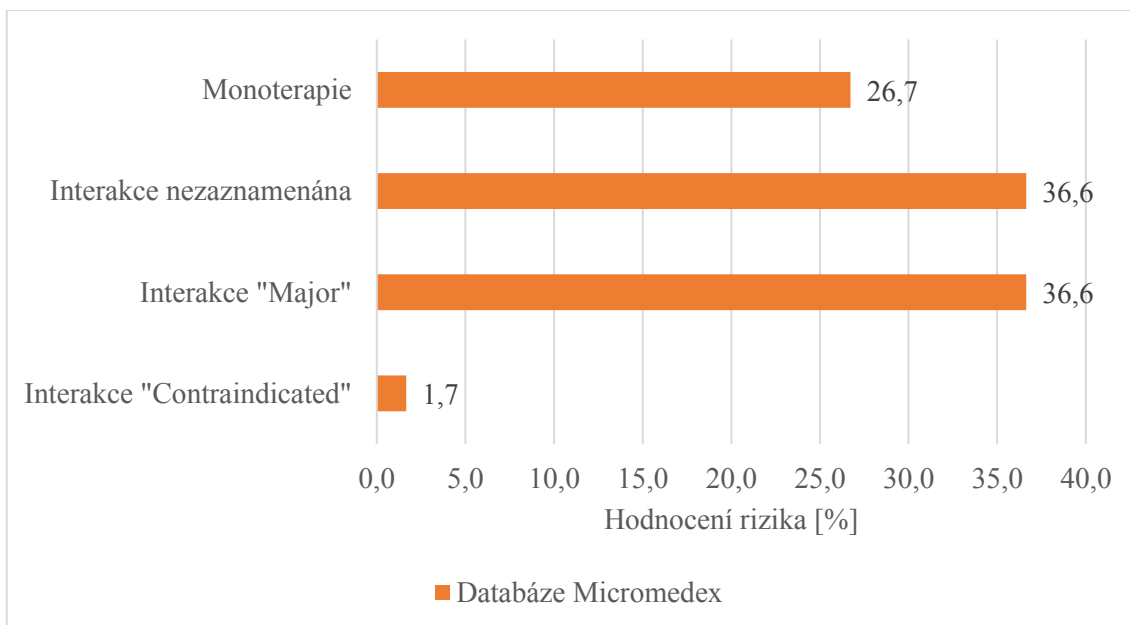
U necelé poloviny hlášení (142 hlášení; 46,9 %) nežádoucí účinky vymizely. Přibližně u stejného počtu hlášení (137 hlášení; 45,2 %) není důsledek hlášeného podezření z nežádoucího účinku znám. V 32 případech (10,6 %) nežádoucí účinky ustupovaly, u 25 hlášení (8,3 %) neustoupily. Jednalo se převážně o různé kožní vyrážky. Fatální reakce byly zaznamenány u 8 hlášení (2,6 %). Tato hlášení se překrývala s hlášeními obsahující úmrtí následkem nežádoucího účinku nebo obsahovala expozici léku během těhotenství. S následky vymizela reakce u 4 hlášení (1,3 %). V těchto hlášeních byly zastoupeny psychiatrické nežádoucí účinky, použití léku v neschválené indikaci nebo akutní selhání jater. „Nenastaveno“ se vyskytovalo u 12 hlášení (4,0 %). Celkový součet přesahuje 100 % z důvodu doplňování hlášení a nemožnosti při analýze určit, který výsledek je finální.



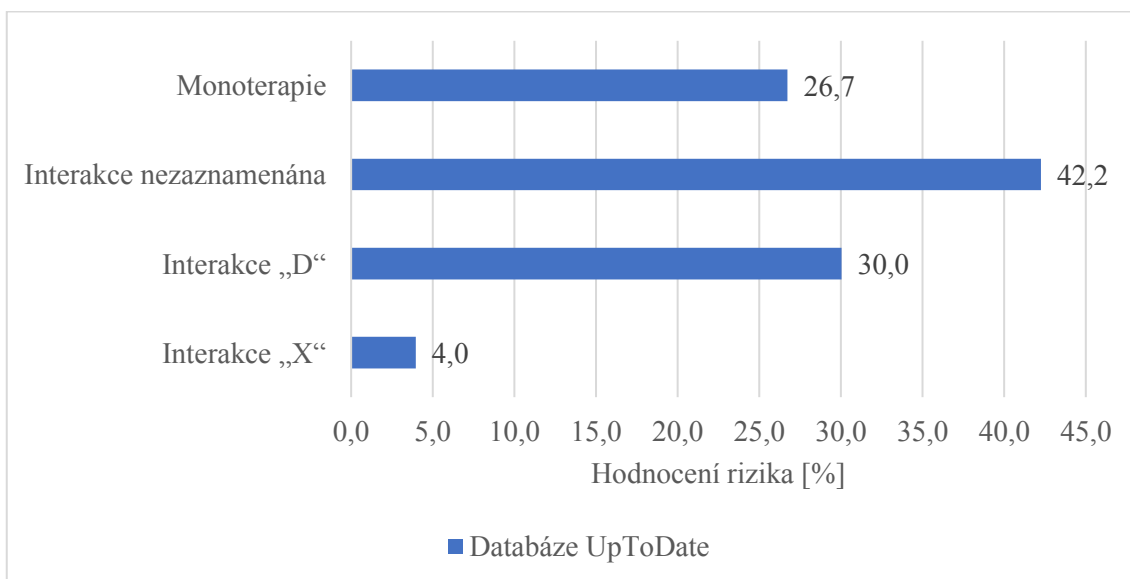
Graf 7: Důsledky nežádoucích účinků. Celkem 303 hlášení, hodnoty v grafu přesahují 100 % z důvodu uvedení více možností a neznalosti finálního důsledku při analýze.

15.5. Riziko lékové interakce

Ze všech hlášení užívalo 26,7 % (81 hlášení) pacientů AED jakožto monoterapii. V databázi Micromodex byla zaznamenána interakce uvedených užívaných léčiv jako „Contraindicated“ nebo „Major“ u 111 hlášení (36,6 %), u stejného počtu hlášení (111 hlášení; 36,6 %) riziko lékové interakce nebylo nalezeno. V případě polyterapie bylo tedy přesně u poloviny hlášení identifikováno možné riziko lékové interakce. V databázi UpToDate bylo nalezeno sledovaných interakcí o něco méně (94 hlášení; 31,0 %), interakce nebyla zaznamenána u 128 hlášení (42,2 %). Je tedy třeba podotknout, že ne vždy se obě databáze v hodnocení rizika lékové interakce shodovaly.



Graf 8: Četnost potenciálních lékových interakcí v databázi Micromedex. Celkem 303 hlášení. Hodnoty přesahují 100 % z důvodu možného výskytu interakce „Major“ i „Contraindicated“ v jednom hlášení.



Graf 9: Četnost potenciálních lékových interakcí v databázi UpToDate. Celkem 303 hlášení. Hodnoty přesahují 100 % z důvodu možného výskytu interakce „D“ i „X“ v jednom hlášení.

„X“ – avoid combination; „D“ – consider therapy modification

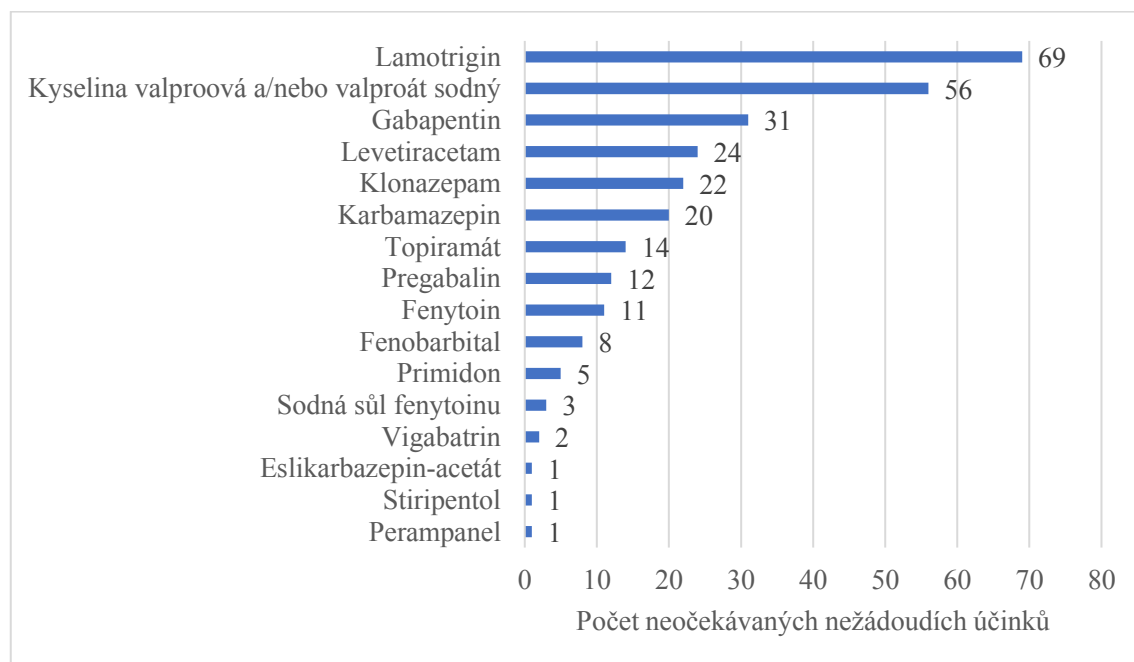
Jak vyplývá z Grafů 8 a 9, v databázi Micromedex bylo nalezeno méně interakcí „Contraindicated“ (5 hlášení; 1,7 %) než interakcí „X“ (avoid combination) v databázi UpToDate (12 hlášení; 4 %). Jednalo se o polyterapie 3-16 různých LP v jednom hlášení. Žádná z interakcí „Contraindicated“ neobsahovala AED. Tyto interakce zahrnovaly možnost vzniku serotoninového syndromu při kombinaci více antidepressiv, současnou indikaci více LP prodlužující QT-interval, a tím zvýšené riziko vzniku arytmií typu torsade de pointes, nebo rozvoj hyponatrémie při současném podání desmopresinu se systémovým hydrokortisonem (hyponatrémie ani její příznaky nebyly uvedeny ve výpisu konkrétních nežádoucích účinků tohoto hlášení). Některé interakce „Contraindicated“ byly v databázi UpToDate vyhodnoceny jako méně závažné.

Interakce „X“ se částečně překrývaly s interakcemi „Contraindicated“. Na rozdíl od databáze Micromedex, zde byly také interakce obsahující AED. Jednalo se o kombinaci klonazepamu (léčivý přípravek Rivotril) s olanzapinem. Tato interakce byla popsána jako možnost olanzapinu zvyšovat nežádoucí účinky benzodiazepinů a vyskytovala se ve 4 hlášeních. V databázi Micromedex nebyla uvedena vůbec. Riziko je vyšší v případě parenterálního podání léčiv. Konkrétní nežádoucí účinky v těchto hlášeních byly např. akutní selhání jater, žilní trombóza, sebevražedný pokus nebo stupor. Další interakce „X“, ve které se vyskytovalo AED, byla kombinace karbamazepinu a tramadolu. V databázi Micromedex byla hodnocena jakožto „Major“. Tramadol může zvyšovat CNS tlumivý účinek karbamazepinu. Tato léčiva se zároveň mohou ovlivňovat na CYP3A4 (karbamazepin je induktor tohoto isoenzymu, tramadol je tímto isoenzymem biotransformován). Popsaná interakce se vyskytla ve 2 hlášeních, obě obsahovala kožní nežádoucí účinky.

15.6. Hodnocení očekávatelnosti nežádoucích účinků

Jak již bylo zmíněno, celkový počet konkrétních podezření na nežádoucí účinky v hlášeních byl 992. Z nich bylo 821 (82,8 %) uvedeno v SmPC, 280 (28,2 %) nežádoucích účinků uvedených v hlášeních SmPC neobsahovalo. Retigabin nebyl do hodnocení zařazen z důvodu zrušení registrace (viz kapitola 14. Metodika). Hlášení, ve kterých se retigabin vyskytoval, obsahovala 13 podezření na nežádoucí účinky (1,3 %). V případě polyterapie, kdy jedno hlášení obsahovalo více AED označených „(S)“ = suspected (podezřelý z vyvolání nežádoucího účinku), byly konkrétní nežádoucí účinky z hlášení vztaženy na všechna uvedená AED. Z tohoto důvodu hodnoty přesahují 100 %.

Počet neočekávaných nežádoucích účinků jednotlivých účinných látek demonstruje Graf 10. Následuje přehled neočekávaných nežádoucích účinků, které se vyskytovaly u jednotlivých AED. Přehled je zaměřen zejména na ty neočekávané nežádoucí účinky, které se vyskytly více než jednou. Všechny neočekávané nežádoucí účinky z hlášení jsou uvedeny v Příloze 2.



Graf 10: Počet neočekávaných nežádoucích účinků u jednotlivých účinných látek. Celkem 280 neočekávaných nežádoucích účinků. Účinné látky, které nejsou v grafu uvedeny (rufinamid a lakosamid), neobsahovaly neočekávané nežádoucí účinky. Retigabin nebyl do hodnocení zařazen.

Eslikarbazepin-acetát

Byl zaznamenán pouze jeden neočekávaný nežádoucí účinek. Jednalo se o oligurii. Hlášení obsahovalo mimo oligurii také hypokalémii a hyponatremii. Hyponatremii řadí SmPC mezi časté nežádoucí účinky, mezi méně časně nežádoucí účinky poté patří elektrolytová nerovnováha. [57]

Fenobarbital

U fenobarbitalu se vyskytovalo celkem 8 neočekávaných nežádoucích účinků. Více než jednou se vyskytly neočekávané účinky hyperamonemie a použití léku off label (Tabulka 9). Hyperamonemie byla v hlášeních spojena s reakcemi jako hepatopatie, léková interakce nebo použití léku off label. Mezi další neočekávané nežádoucích účinky v případě fenobarbitalu patřila zvýšená hladina léku, chuť abnormální, chyba v medikaci a problém kvality produktu.

Tabulka 9: Neočekávané NÚ, které se vyskytly u fenobarbitalu více než jednou

Neočekávaný NÚ	Výskyt neočekávaného NÚ
Hyperamonemie	2
Použití léku off label	2

NÚ – nežádoucí účinek

Fenytoin

Neočekávané nežádoucí účinky se u fenytoinu vyskytovaly v 11 případech. Více než jednou se jednalo pouze o edémy různé etiologie (např. krku, očního víčka nebo sliznice), které byly obsaženy celkem ve 4 hlášeních. SmPC připouští zvětšení rtů, četnost tohoto nežádoucí účinku však není známa (z dostupných údajů nelze určit). [23] Další neočekávané nežádoucí účinky byly např. fotofobie, zastření zraku nebo hypotyreóza.

Gabapentin

U gabapentinu bylo nalezeno 31 neočekávaných nežádoucích účinků. Demyelinizace a tachykardie byly jediné neočekávané nežádoucí účinky, které se vyskytly více než jednou (Tabulka 10). SmPC nicméně uvádí jako častý nežádoucí účinek hypertenzi, méně častý palpitace. [24] Maskovitý obličej, karcinom žlučníku, porucha řeči, zhoršení sluchu, vypadávání vlasů, hemangiom nebo vaskulitida jsou některé další neočekávané nežádoucí účinky, které se však vyskytly pouze jednou.

Tabulka 10: Neočekávané NÚ, které se vyskytly u gabapentinu více než jednou

Neočekávaný NÚ	Výskyt neočekávaného NÚ
Demyelinizace	2
Tachykardie	2

NÚ – nežádoucí účinek

Karbamazepin

Neočekávaný nežádoucí účinek byl v případě karbamazepinu zaznamenán ve 20 případech. Více než jednou to byl pouze suchý kašel (celkem u dvou hlášení). Další neočekávané nežádoucí účinky byly např. insomnie, potíže s myšlením, pocit necitlivosti v tváři nebo tonzilitida.

Klonazepam

V případě klonazepamu bylo nalezeno 22 neočekávaných nežádoucích účinků. U dvou hlášení se shodovala anorexie jako neočekávaný nežádoucí účinek. V prvním případě byly součástí hlášení gastrointestinální poruchy, ve druhém psychiatrické poruchy. Ostatní nežádoucí účinky se vyskytovaly pouze jednou. Z gastrointestinálních poruch se jednalo o sucho v ústech, nepříjemný pocit v ústech, pálení jazyka, zácpa, břišní distenze a paralytický ileus. Poměrně často byly nalezeny různé metabolické neočekávané nežádoucí účinky – hypercholesterolémie, hyperinzulinémie, hypoglykemie a hyperglykemie.

Kyselina valproová a/nebo valproát sodný

U kyseliny valproové a/nebo valproátu sodného bylo nalezeno celkem 56 neočekávaných nežádoucích účinků. Konkrétní výčet těch, které se vyskytovaly více než jednou je uveden v Tabulce 11. Nejčastěji se jednalo o zvýšenou nebo naopak nízkou hladinu léku a použití léku off label. Z ostatních neočekávaných nežádoucích účinků, které však byly zmíněny pouze v jednom případě, šlo např. o galaktoreu, horečku, zácpu, proteinurii nebo zapáchající vlasy.

Kyselina valproová a valproát sodný se řadí mezi známé teratogeny, kontraindikovány k léčbě epilepsie během těhotenství. V rámci jednoho hlášení byla kyselina valproová přesto podávána během těhotenství. SmPC uvádí jako nejčastější typy kongenitálních malformací defekty neurální trubice, faciální dysmorfismus, rozštěp rtu a patra, defekty končetin a další četné anomálie zahrnující různé tělesné systémy. [37] Hlášení obsahovalo (kromě vývojových vad zmíněných v SmPC) tyto reakce: nedonošený novorozenec 26.-32. gestační týden, novorozenec nízké porodní váhy, nekrotizující enterokolitida, tříselná kýla, novorozenecká cholestáza, abnormální mekonium, syndrom dechové tísně novorozence a bronchopulmonální dysplazie.

Tabulka 11: Neočekávané NÚ, které se vyskytly u kyseliny valproové a/nebo valproátu sodného více než jednou

Neočekávaný NÚ	Výskyt neočekávaného NÚ
Hladina léku zvýšená	4
Nízká hladina léku	3
Použití léku off label	3
Bradypsychická odpověď	2
Intoxikace lékem	2
Porucha řeči	2
Vědomí postižené	2

NÚ – nežádoucí účinek

Lamotrigin

U lamotriginu bylo nalezeno nejvíce neočekávaných nežádoucích účinků – dohromady 69. Neočekávané nežádoucí účinky, které se vyskytly více než jednou (Tabulka 12), poměrně často obsahují „Poruchy kůže a podkožní tkáně“ (např. svědění, hemoragická vyrážka, kožní léze). SmPC uvádí kožní vyrážky (obvykle makulopapulózní) jako velmi časté nežádoucí účinky, které po ukončení léčby vymizely. Dále je zde uveden exantém jako součást syndromu přecitlivělosti a závažné kožní reakce (např. Stevens-Johnsonův syndrom nebo Lyellův syndrom). [27] Jako neočekávané nežádoucí účinky byly zvoleny ty kožní reakce, které byly závažnější, než SmPC uvádí nebo nebyly v SmPC zmíněny. Součástí syndromu z přecitlivělosti SmPC uvádí také faciální edém / otok obličeje. [27] Jiné formy edému nebyly v SmPC nalezeny. Z psychiatrických poruch nebyla v SmPC nalezena např. úzkost, která se vyskytovala ve 2 hlášeních.

Tabulka 12: Neočekávané NÚ, které se vyskytly u lamotriginu více než jednou

Neočekávaný NÚ	Výskyt neočekávaného NÚ
Svědění (např. končetin, v místě aplikace, genitálu)	9
Edém (např. nohou, rukou)	6
Dyspnoe	3
Hematom	2
Hemoragická vyrážka	2
Kožní léze	2
Septický šok	2
Stomatitida	2
Úzkost	2

NÚ – nežádoucí účinek

Levetiracetam

Po analýze se u levetiracetamu vyskytovalo celkem 24 neočekávaných nežádoucích účinků. Často se týkaly těhotenství a porodu. Levetiracetam lze v těhotenství podávat, pokud je tato léčba považována za klinicky potřebnou. V takovém případě se doporučuje užívat co nejnižší účinnou dávku a v průběhu těhotenství sledovat sérové hladiny levetiracetamu. [28] U dvou hlášení vedlo těhotenství k spontánnímu potratu, u jednoho bylo zaznamenáno těhotenství s komplikacemi během porodu (protrahovaný porod a císařský řez). V případě jiného hlášení byla při expozici léku během těhotenství nahlášena také únava, závrať a hyperhidróza. V ostatních případech byla expozice léku během těhotenství jako jediná uvedená hlášená informace. U jednoho hlášení byla zaznamenána neúspěšná in vitro fertilizace. Všechny neočekávané nežádoucí účinky, které se vyskytly více než jednou, popisuje Tabulka 13. Další neočekávané nežádoucí účinky byly např. apatie nebo hypoglykemie.

Tabulka 13: Neočekávané NÚ, které se vyskytly u levetiracetamu více než jednou

Neočekávaný NÚ	Výskyt neočekávaného NÚ
Nedostatečný účinek léku / Epilepsie	9
Expozice léku během těhotenství / Těhotenství	5
Spontánní potrat	2

NÚ – nežádoucí účinek

Perampanel

Pouze jeden neočekávaný nežádoucí účinek byl zaznamenán u perampanelu. Jednalo se o zhoršené křeče. Hlášení dále obsahovalo závrať. Z hlášení nelze určit, zda se jedná o křeče provázející epileptický záchvat nebo křeče místní (např. dolních končetin).

Pregabalin

Celkem bylo u pregabalinu vyhodnoceno 12 neočekávaných nežádoucích účinků. Ve dvou hlášeních se vyskytovaly varikózní ulcerace. Ostatní reakce se vyskytovaly pouze jednou – např. pocit tlaku v hlavě, pokles kardiovaskulární výkonnosti, bolest bradavky, zvýšená frekvence močení, mozková příhoda nebo pánevní bolest.

Primidon

Primidon se celkově vyskytoval u dvou hlášení (viz Graf 2). Bylo u něj však nalezeno 5 neočekávaných nežádoucích účinků. V prvním hlášení se jednalo o neúčinnost léku. Ve druhém bylo uvedeno delirium, porušený stav vědomí, hyperamonemie a epilepsie. SmPC uvádí velmi častou netečnost na začátku léčby, vzácně poruchy osobnosti, které mohou zahrnovat psychotické reakce. [30] Primidon je v játrech metabolizován na fenobarbital [30], mezi jehož velmi časté nežádoucí účinky patří sedace, únava nebo poruchy rovnováhy. [21] SmPC fenobarbitalu také upozorňuje na jeho použití u pacientů s poruchami vědomí jen se zvýšenou opatrností. [21] Stejně jako u primidonu byla i u fenobarbitalu hyperamonemie jako neočekávaný nežádoucí účinek.

Sodná sůl fenytoinu

Pouze 3 neočekávané nežádoucí účinky byly nalezeny pro sodnou sůl fenytoinu. Ve dvou hlášeních šlo shodně o hlubokou žilní trombózu paže. SmPC uvádí v rámci „Poruch krve a lymfatického systému“ příležitostné hematopoetické komplikace (např. trombocytopenii, leukopenii, granulocytopenii, agranulocytózu a pancytopenii). [58] Třetím neočekávaným nežádoucím účinkem bylo podání nevhodné dávky léku.

Stiripentol

Stiripentol byl obsažen v jednom hlášení (viz Graf 2) a obsahoval pouze jeden nežádoucí účinek, a to epilepsii.

Topiramát

Neočekávaný nežádoucí účinek byl v případě topiramátu nalezen 14krát. Více než jednou se objevila bolest hlavy (celkem ve dvou hlášeních), u jednoho hlášení byl také zaznamenán pocit tlaku v hlavě. Mezi indikace topiramátu patří kromě epilepsie i profylaxe migrenózních bolestí hlavy u dospělých. [36] Další neočekávaný nežádoucí účinek, který se u topiramátu vyskytl více než jednou, byly komplikace během porodu (konkrétně protrahovaný porod a císařský řez). Zda došlo k poškození plodu nebylo uvedeno. Topiramát není v těhotenství při léčbě epilepsie doporučován, při indikaci profylaxe migrény je v těhotenství kontraindikován. [36] Zbylé neočekávané nežádoucí účinky byly např. folikulitida, snížená pracovní schopnost nebo enteritida.

Tabulka 14: Neočekávané NÚ, které se vyskytly u topiramátu více než jednou

Neočekávaný NÚ	Výskyt neočekávaného NÚ
Bolest hlavy	2
Komplikace během porodu	2

NÚ – nežádoucí účinek

Vigabatrin

U vigabatrinu byly nalezeny 2 neočekávané nežádoucí účinky. Jednalo se o gliózu a mozkovou atrofii. Glióza a mozková atrofie byla hlášena v rámci jednoho hlášení, ve kterém se také vyskytovalo abnormální MRI – výskyt abnormálního MRI při vyšetření mozku SmPC uvádí. [38]

16. Diskuze

Výsledky diplomové práce popisují spontánní hlášení podezření na nežádoucí účinky AED z Centrální databáze nežádoucích účinků SÚKL v období čtrnácti let. AED jsou pacienti užívána zpravidla celoživotně, mnohdy v kombinační léčbě. Analýza spontánních hlášení je proto důležitá pro neustálé hodnocení poměru přínosů a rizik. Tato práce je první souhrnná analýza databáze SÚKL týkající se AED. SÚKL pravidelně zveřejňuje výsledky spontánních hlášení v rámci Zpravodaje o nežádoucích účincích léčiv, který vychází od roku 2008 [59]. Celosvětově byly nalezeny pouze tři články podobného charakteru. První autorů Kim H.K. et al. analyzoval nežádoucí kožní reakce AED pomocí státní korejské databáze nežádoucích účinků (Korea Institute of Drug Safety and Risk Management – Korea Adverse Event Reporting System) v období leden 2008 až prosinec 2017. [60] Druhý článek od Hosohata K. et al. se také zabýval kožními nežádoucími účinky. Autoři v tomto článku využívali databázi JARED (Japanese Adverse Drug Event Report) v období od dubna 2004 do ledna 2017. [61] V obou těchto studiích byly různé kožní reakce nejčastěji spojovány s lamotriginem. [60,61] Poslední nalezený článek autorů Bohn J. et al. využívá spontánní hlášení z Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System. Článek popisuje u 5 vybraných AED tendenci a úplnost dat v hlášeních před a po zavedení generického léčivého přípravku – nezabývá se tedy hodnocením obsahu hlášení. Poukazuje na to, že většina hlášení byla zaslána výrobci originálních LP, přestože generika tvořila více než 90 % vydaných předpisů. [62] Žádná z nalezených studií se tedy nezaměřovala na spontánní hlášení AED obecně.

Celkový počet hlášení na AED v posledních letech spíše rostl (hlášení v roce 2017 jsou pouze do října). Tento výsledek koreluje s celkovým počtem hlášení přijatých na SÚKL pro všechny léčivé přípravky. V roce 2017 byl pozorován menší nárůst celkového počtu hlášení než v předchozích letech. V porovnání s tím, kolik závažných nežádoucích účinků je v klinické praxi skutečně pozorováno, je však počet hlášení z ČR (i z celé Evropy) stále velmi malý. Specifikem ČR jsou hlášení bezpečnosti vakcín, která v roce 2017 tvořila přes čtvrtinu všech hlášení. V celoevropském průměru však tvoří hlášení na vakcíny přibližně jen 5 % všech hlášení. [59]

Nejvíce analyzovaných hlášení obsahovalo lamotrigin, kyselinu valproovou a/nebo valproát sodný a karbamazepin. Počet hlášení na AED i počty hlášení jednotlivých účinných látek by bylo přínosné srovnat se spotřebou AED v jednotlivých letech. Některá

léčiva také nebyla registrována v ČR po celé zkoumané období – např. perampanel (léčivý přípravek Fycompa) byl poprvé registrován v roce 2012. Vzhledem k faktu, že se lamotrigin řadí mezi širokospektrá AED a je doporučován jako léčivo první volby [12] s možností užívání během těhotenství [19], není překvapení, že se v hlášeních vyskytoval nejčastěji. Valproát se již řadí mezi léčiva druhé volby [12], všeobecně se však u něj vyskytuje řada nežádoucích účinků a řadí se mezi teratogeny. [18] Zároveň spadá mezi „Přípravky podléhající dalšímu sledování“, je tedy kladen důraz na hlášení podezření na jakékoliv nežádoucí účinky. [37] U karbamazepinu si můžeme častý výskyt hlášení vysvětlit mimo jiné jeho významným interakčním potenciálem na CYP. [19]

Je třeba zdůraznit, že nežádoucí účinky v hlášeních jsou vždy pouze podezřením na nežádoucí účinky. Spontánní hlášení mohou potenciálně generovat signály o nežádoucím účinku, neslouží však k dostatečnému potvrzení toho, že nežádoucí účinek pacientovi způsobilo dané léčivo. Pozorovaný nežádoucí účinek mohl být způsoben např. samotným onemocněním pacienta nebo jiným léčivým přípravkem, který pacient souběžně užívá. Také je důležité zvážit adherenci pacienta. Pro posouzení asociace a kauzality je třeba provést další farmakoepidemiologické studie. [63] Některá hlášení obsahovala jako podezření na nežádoucí účinek i některé události, jako např. užití v těhotenství, nedostatečný účinek léku nebo hemodialýzu. Pro zjednodušení však o nich v práci hovoříme jako o nežádoucích účincích.

Konkrétní nežádoucí účinky z hlášení byly rozděleny do orgánových tříd dle MedDRA. Nejčastěji se týkaly „Poruchy kůže a podkožní tkáně“, „Celkových poruch a reakcí v místě aplikace“, „Poruch nervového systému“ a „Psychiatrických poruch“. Kožní nežádoucí účinky se často objevují v literatuře ve spojitosti s AED. Dokazují to i zmíněné studie z Koreje a Japonska. [60 a 61]. V rámci „Celkových poruch a reakcí v místě aplikace“ se nejčastěji vyskytovaly reakce jako neúčinnost léku, nedostatečný účinek léku, léková interakce nebo syndrom z vysazení. K neúčinnosti nebo nedostatečnému účinku léku může dojít důsledkem nízké plazmatické koncentrace AED, vývojem onemocnění nebo paradoxním účinkem. Tato skutečnost bývá v SmPC AED často popisována. Co se týká „Poruch nervového systému“ a „Psychiatrických poruch“, je těžké posoudit, zda nahlášený nežádoucí účinek byl ve spojitosti s užíváním léčiva nebo byl projevem komorbidity.

Hlášení se častěji týkala žen. Rozložení věkových skupin nebylo u necelé poloviny nastaveno. Z uvedených věkových skupin tvořili většinu dospělí. Ve studii z Korey se hlášení také nejčastěji týkala dospělých, muži a ženy byli zastoupeni přibližně stejně. [60] Hlášení byla více zaslána elektronickou formou než papírovou. Nejčastěji hlásili lékaři, následně pacienti, nejméně lékárníci. Pacienti tedy předčili v hlásivosti jiné zdravotníky i lékárníky. SÚKL ve svém Zpravodaji o nežádoucích účincích léčiv uvádí zvyšující se trend patientských hlášení. Hlášení podaná pacienty s sebou ovšem nesou i určitá rizika. Může se jednat např. o špatný popis nežádoucích účinků, nesprávné vyhodnocení jeho závažnosti nebo opomenutí souběžně užívané terapie. Pacienti často hlásí pouze jeden svůj případ, v případech zdravotnických pracovníků však SÚKL eviduje více hlášení od jednoho lékaře či lékárníka. Ten, kdo se jednou rozhodne nahlásit podezření na nežádoucí účinek léku a zjistí, že vyplnění formuláře není složité, často pak hlásí opakovaně. [59] To, že se lékárníci ocitli na posledním místě, můžeme přisoudit nedostatku času v lékárně, nedostatečnými informacemi o pacientovi, neznalosti možných nežádoucích účinků daných léčiv nebo nevědomosti o způsobu podávání hlášení. Zároveň je možné, že pacienti častěji svěřují své problémy lékařům než jiným zdravotníkům. Nemůžeme však ani vyloučit nedůslednost lékárníků v pátrání po možných nedostatcích či rizicích léčby. Ve studii z Japonska byli nejčastější hlásitelé taktéž lékaři. [61] Zajímavé je však srovnání se studií z Korey, kde nejčastěji hlásily zdravotní sestry, následně až doktoři. [60] Hodnoty analýzy hlásitele přesahují 100 % z důvodu možnosti podání hlášení např. pacientem i lékařem zároveň, nemůžeme je tedy brát absolutně.

SÚKL přijímá i podezření na nežádoucí účinky, které hlásitel považuje za významné či zajímavé. [59] Nicméně téměř všechna hlášení zahrnovala podezření na závažné nežádoucí účinky. Nejvýznamnějším kritériem závažnosti je úmrtí pacienta. „Úmrtí následkem nežádoucího účinku“ se vyskytlo u 7 hlášení. Vždy se jednalo o polyterapii více léčivými přípravky. U tří pacientů došlo k sebevraždě nebo předávkování léky, nelze u nich tedy prokázat kauzalitu. Důsledky všech těchto 7 hlášení byly označeny za fatální. V hlášeních se závažnými nežádoucími účinky převažovaly „ostatní významné reakce jako nežádoucí účinek“ a „hospitalizace nebo její prodloužení vlivem nežádoucího účinku“. Hospitalizace nebo její prodloužení je také významné kritérium pro hodnocení závažnosti – vyskytovala se u téměř poloviny závažných nežádoucích účinků. V hlášeních, která neobsahovala podezření na závažný nežádoucí účinek, byly reakce jako např. únava, svědění ruky nebo sucho v ústech. Obsahovaly však i reakce, které byly

v jiných hlášeních brány jako závažné (např. expozice léku během těhotenství). Také některá podezření na nežádoucí účinky, která byla uvedena např. v trvalých následcích vlivem nežádoucího účinku, nebyla u jiného hlášení do této kategorie zařazena. Hodnocení závažnosti je tedy ovlivněno pohledem hlásitele a individualitou pacienta, u kterého se daný nežádoucí účinek může projevit s odlišnou intenzitou.

Přibližně u poloviny hlášení reakce vymizela, u 4 hlášení reakce vymizela s následky. Fatální byly důsledky 8 hlášení. U téměř poloviny počtu hlášení není důsledek reakce znám. Musíme také zohlednit to, že výpočty zde přesahují 100 % z důvodu uvedení více možností u jednoho hlášení (vzniklého např. při aktualizaci úvodního hlášení) a neznalosti finálního důsledku při analýze. Je tedy možné, že reálný poměr důsledků jednotlivých hlášení je zcela odlišný.

Při analýze rizika lékových interakcí se databáze Micromedex a UpToDate vzájemně lišily v klasifikaci závažnosti jednotlivých interakcí. Některé interakce, které byly v databázi Micromedex vyhodnoceny jako kontraindikované, byly v databázi UpToDate zařazeny mezi interakce méně závažné a naopak. Jiné interakce obsahovala pouze jedna z databází – např. kombinace klonazepamu s olanzapinem byla v databázi UpToDate uvedena jako kontraindikována, v databázi Micromedex nebyla zmíněna vůbec. Některá léčiva nejsou v databázích Micromedex a UpToDate obsažena, z tohoto důvodu nemohla být zařazena do analýzy interakcí (např. bisulepin, rilmenidin, urapidil atd.). Do databází byla zadávána všechna souběžně užívaná léčiva z hlášení. Zaznamenávány byly lékové interakce databázemi označené za kontraindikované nebo klinicky významné. Pomineme-li monoterapii, bylo v databázi Micromedex nalezeno možné riziko interakcí u poloviny hlášení. V databázi UpToDate bylo nalezeno potenciálních interakcí méně. Podrobněji byly popsány interakce, které byly databázemi považovány za kontraindikované. Kontraindikované interakce, kde byla zahrnuta AED, obsahovala pouze databáze UpToDate. Jednalo se o interakci klonazepam – olanzapin (4 hlášení) a karbamazepin – tramadol (2 hlášení). Řada pacientů v hlášeních byla polymorbidních, riziko lékových interakcí se tím pádem samozřejmě zvyšuje o možnou interakci AED – ostatní léky. Mnoho pacientů užívá pro dostatečnou kompenzaci záchvatů AED v kombinaci. Většina AED má navíc úzké terapeutické okno a vykazují interakční potenciál. [3] Je třeba také brát v úvahu, zda je lékový záznam v hlášení kompletní. V neposlední řadě musíme počítat s případnou non-adherencí pacienta.

Po prozkoumání SmPC jednotlivých léčivých přípravků bylo zjištěno, že 28,2 % nežádoucích účinků z hlášení bylo neočekávaných. Většina neočekávaných nežádoucích účinků se však vyskytovala pouze jednou, nemůžeme tedy generovat konkrétní signály. Přesto jsou některé z nich poměrně zajímavé, z tohoto důvodu byly uvedeny všechny neočekávané nežádoucí účinky v Příloze 2. Přínosné mohou být nežádoucí účinky zaznamenané při expozici léku během těhotenství. Někdy nebyly v SmPC nežádoucí účinky detailněji specifikovány. Jako neočekávaný nežádoucí účinek se nicméně považuje i ten, jehož závažnost je v rozporu s SmPC. [ZoL §3 odst.4 písm.b] Proto např. u lamotriginu, který je v literatuře často spojován s různými kožními nežádoucími účinky, byly mnohdy zaznamenány kožní vyrážky různé etiologie jako neočekávaný nežádoucí účinek. I přes veškerou snahu, aby analýza neočekávaných nežádoucích účinků byla co nejvíce objektivní a přesná, nelze vyloučit chybu v hodnocení způsobenou zařazením nějakého nežádoucího účinku mezi neočekávané, i když jej SmPC v nějaké části zmiňuje nebo před tímto rizikem varuje. Problém ve správném hodnocení očekávatelnosti mohl nastat i díky odlišnostem SmPC jednotlivých přípravků. Např. leukopenie jako nežádoucí účinek u kyseliny valproové a/nebo valproátu sodného: SmPC léčivého přípravku Convulex leukopenii jako nežádoucí účinek nezmiňuje, [64] v případě SmPC Convulex CR se již leukopenie řadí mezi méně časté nežádoucí účinky. [65] Při hodnocení očekávatelnosti byly procházeny pouze SmPC konkrétního léčivého přípravku uvedeného v hlášení nebo originálního léčivého přípravku.

Mezi limity diplomové práce patří nekompletnost dat, což vedlo v několika případech k získání neúplných informací. Neúplnost dat vzniká z důvodu přijmutí i částečně vyplněného formuláře do databáze. Jedná se o retrospektivní analýzu, data tedy nelze dodatečně doplnit. Často také neznáme konečný výsledek některé informace z hlášení (např. důsledek nežádoucího účinku) nebo hlášení obsahovalo více možností (např. u hlásící osoby). Započteny však musely být všechny uvedené možnosti. Výsledky v hodnocení poté mohly přesahovat 100 %. Dále musíme počítat s obecnou podhlásivostí spontánních hlášení. Je tedy možné, že závažných nebo neočekávaných nežádoucích účinků ve spojitosti s AED by bylo reálně více.

Závěr

Spontánní hlášení generují signály o potenciálním riziku farmakoterapie. Jsou důležitým zdrojem informací pro farmakovigilanci. Analýza spontánních hlášení nežádoucích účinků AED přibližuje informace o celkovém počtu hlášení, způsobu jejich podání, závažnosti a očekávatelnosti vyskytujících se nežádoucích účinků a rizik lékových interakcí. Většinou se jednalo o závažné nežádoucí účinky, což zesiluje i fakt, že u necelé poloviny těchto závažných hlášení došlo následkem nežádoucího účinku k hospitalizaci nebo jejímu prodloužení. Práci by bylo vhodné doplnit o údaje o spotřebách AED.

Podobných studií není dostatek, i když mohou být velmi podstatné pro zjišťování signálů rizik léčby. Podávat hlášení o závažných a neočekávaných nežádoucích účincích je pro zdravotnické pracovníky ze zákona povinné, obecně však panuje podhlásivost. Do budoucna by proto bylo vhodné podporovat povědomí o farmakovigilančním systému a možnostech a významu podávání hlášení.

Seznam použitých zkratek

AED – Antiepileptic drug; Antiepileptikum

AMPA – Amino-3-hydroxy-5-metyl-4-isoxazol propionová kyselina

ATC – Anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace léčiv

CNS – Centrální nervová soustava

CT – Počítačová tomografie

CYP – Cytochrom P450

ČR – Česká republika

DRESS – Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms; Léková reakce s eozionfilií a systémovými příznaky

EEG – Elektroencefalografie

EKG – Elektrokardiografie

EMA – European Medicines Agency; Evropská léková agentura

GABA – Kyselina gama-aminomáselná

ICH – International Council for Harmonisation of Technical Requirements of Pharmaceuticals for Human Use; Mezinárodní rada pro harmonizaci technických požadavků na humánní léčiva

ILAE – International League Against Epilepsy; Mezinárodní liga proti epilepsii

INN – International nonproprietary name; Mezinárodní nechráněný název

LP – Léčivý přípravek

MedDRA – Medical Dictionary for Regulatory Activities

MRI – Magnetická rezonance

NMDA – N-metyl-D-aspartát

PRAC – Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

PSUR – Periodic safety update reports; Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

SE – Status epilepticus

SmPC – Souhrn údajů o přípravku

SUDEP – Sudden Unexpected Death in Epilepsy

SÚKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv

SV2A – Synaptický vezikulární protein 2A

TEN – Toxická epidermální nekrolýza

WHO – World Health Organization; Světová zdravotnická organizace

ZoL – Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů

Seznam použité literatury

- [1] Ošlejšková H. a Makovská Z. *Naše dítě má epilepsii: informace pro rodiče*. Plzeň: Adela, 2009. Editio medicinae. ISBN 9788087094051.
- [2] Rektor I. a Strýček O. Novinky ve farmakologické léčbě epilepsie. *Neurologie pro praxi*. 2015, **16**(2), 69-72. ISSN 1213-1814.
- [3] Zaccara G. a Perucca E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic Disorders* [online]. 2014, **16**(4), 409-431 [cit. 2020-03-02]. DOI: 10.1684/epd.2014.0714. ISSN 1294-9361. Dostupné z: <http://www.john-libbey-eurotext.fr/medline.md?doi=10.1684/epd.2014.0714>
- [4] Vlček J. a Dalecká R. *Základy farmakoepidemiologie, farmakoekonomiky a farmakoinformatiky*. 2. přeprac. a rozš. vyd. Praha: Remedia, 2005. 88 s. ISBN 80-903555-0-1
- [5] Fisher R. S., Acevedo C., Arzimanoglou A., et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* [online]. 2014, **55**(4), 475-482 [cit. 2020-01-16]. DOI: 10.1111/epi.12550. ISSN 00139580. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/epi.12550>
- [6] Marusič P. Nové klasifikace epileptických záchvatů a epilepsií ILAE 2017. *Neurologie pro praxi*. 2018, **19**(1), 30-34. ISSN 1213-1814.
- [7] Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology* [online]. [cit. 2020-01-13]. DOI: 10.1159/000503831. ISSN 0251-5350. Dostupné z: <https://www.karger.com/Article/FullText/503831>
- [8] Fiest K. M., Sauro K. M., Wiebe S., et al. Prevalence and incidence of epilepsy. *Neurology* [online]. 2017, **88**(3), 296-303 [cit. 2020-02-17]. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003509. ISSN 0028-3878. Dostupné z: <http://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.0000000000003509>
- [9] Zárubová J. Farmakoterapie epilepsií z pohledu neurologa, epileptologa. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2019, **33**(2): 30–35. ISSN 1803-5353.
- [10] Vlček J., Fialová D. a Vytřísalová M. *Klinická farmacie*. Praha: Grada, 2014. ISBN 9788024731698.

- [11] Scheffer I. E., Berkovic S., Capovilla G., et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* [online]. 2017, **58**(4), 512-521 [cit. 2020-01-18]. DOI: 10.1111/epi.13709. ISSN 00139580. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/epi.13709>
- [12] Soubor minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií: EpiStop. *Praha: EpiStop, z.s.*, 2017. ISBN 978-80-906982-0-8.
- [13] Šarbochová I. a Martinkovič L. Status epilepticus u dospělých pacientů v neurointenzivní péči. *Neurologie pro praxi*. 2017, **18**(2), 74-78. ISSN 1213-1814.
- [14] Fisher R. S., Cross H., French J. A., et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* [online]. 2017, **58**(4), 522-530 [cit. 2020-01-18]. DOI: 10.1111/epi.13670. ISSN 00139580. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/epi.13670>
- [15] Donáth V. Diferenciálna diagnostika epilepsie a epileptických záchvatov. *Neurologie pro praxi*. 2015, **16**(2), 80-83. ISSN 1213-1814.
- [16] Marusič P. a Zárubová J. Mechanismy účinku antiepileptik a jejich význam v klinické praxi. *Neurologie pro praxi*. 2019, **20**(2), 138 a 140. ISSN 1213-1814.
- [17] Sýkora P. Liečba epilepsie a epileptických syndrómov u detí. *Neurologie pro praxi*. 2015, **16**(2), 73-75. ISSN 1213-1814.
- [18] Kuba R. Léčba farmakorezistentní epilepsie. *Praktické lékařství*. 2012, **8**(2): 71–75. ISSN 1801-2434
- [19] Kuba R. Antiepileptika a jejich klinické použití v epileptologii. *Praktické lékařství*. 2010, **6**(2): 62–66. ISSN 1801-2434
- [20] Souhrn údajů o přípravku: Petinimid 250 mg měkké tobolky. *Státní ústav pro kontrolu léčiv*. Staženo z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php> dne 24.2. 2020
- [21] Souhrn údajů o přípravku: Phenaemal 100 mg tablety. *Státní ústav pro kontrolu léčiv*. Staženo z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php> dne 24.2. 2020

- [22] Nevitt S. J., Marson A. G., Weston J. a Tudur Smith C. Carbamazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy: an individual participant data review. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. [cit. 2020-02-23]. DOI: 10.1002/14651858.CD001911.pub3. ISSN 14651858. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001911.pub3>
- [23] Souhrn údajů o přípravku: Epilan D Gerot 100 mg tablety. *Státní ústav pro kontrolu léčiv*. Staženo z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php> dne 23.2. 2020
- [24] Souhrn údajů o přípravku: Neurontin 100 mg tvrdé tobolky. *Státní ústav pro kontrolu léčiv*. Staženo z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php> dne 24.2. 2020
- [25] Souhrn údajů o přípravku: TEGRETOL CR 200 mg tablety s prodlouženým uvolňováním. *Státní ústav pro kontrolu léčiv*. Staženo z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php> dne 23.2. 2020
- [26] Souhrn údajů o přípravku: Rivotril 2 mg tablety. *Státní ústav pro kontrolu léčiv*. Staženo z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php> dne 24.2. 2020
- [27] Souhrn údajů o přípravku: Lamictal 100 mg tablety. *Státní ústav pro kontrolu léčiv*. Staženo z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php> dne 25.2. 2020
- [28] Souhrn údajů o přípravku: Keppra 250 mg potahované tablety. *Státní ústav pro kontrolu léčiv*. Staženo z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php> dne 25.2. 2020
- [29] Souhrn údajů o přípravku: Lyrica 25 mg tvrdé tobolky. *Státní ústav pro kontrolu léčiv*. Staženo z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php> dne 24.2. 2020
- [30] Souhrn údajů o přípravku: Liskantin 250 mg tablety. *Státní ústav pro kontrolu léčiv*. Staženo z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php> dne 2.3. 2020
- [31] COMMISSION IMPLEMENTING DECISION [online]. *European Commission*. [cit. 2020-05-01]. Dostupné z: <https://ec.europa.eu/transparency/regdoc/rep/3/2018/EN/C-2018-4887-F1-EN-MAIN-PART-1.PDF>
- [32] Trobalt (retigabin) – omezení používání [online]. *Státní ústav pro kontrolu léčiv*. [cit. 2020-05-01]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/trobalt-retigabin-omezeni-pouzivani>

- [33] Souhrn údajů o přípravku: Inovelon 100 mg potahované tablety. *Státní ústav pro kontrolu léčiv*. Staženo z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php> dne 24.2. 2020
- [34] Bringo F., Igwe S. a Bragazzi N. L. Antiepileptic drugs for the treatment of infants with severe myoclonic epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. [cit. 2020-05-07]. DOI: 10.1002/14651858.CD010483.pub4. ISSN 14651858. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010483.pub4>
- [35] Souhrn údajů o přípravku: Gabitril 10 mg potahované tablety. *Státní ústav pro kontrolu léčiv*. Staženo z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php> dne 24.2. 2020
- [36] Souhrn údajů o přípravku: Topamax 25 mg potahované tablety. *Státní ústav pro kontrolu léčiv*. Staženo z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php> dne 25.2. 2020
- [37] Souhrn údajů o přípravku: Depakine Chrono 300 mg sécable. *Státní ústav pro kontrolu léčiv*. Staženo z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php> dne 23.2. 2020
- [38] Souhrn údajů o přípravku: Sabril 500 mg potahované tablety. *Státní ústav pro kontrolu léčiv*. Staženo z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php> dne 24.2. 2020
- [39] Souhrn údajů o přípravku: ZONEGRAN 25 mg tvrdé tobolky. *Státní ústav pro kontrolu léčiv*. Staženo z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php> dne 25.2. 2020
- [40] Marusič P. Resekční chirurgická léčba epilepsie. *Neurologie pro praxi*. 2018, **19**(1), 16-21. ISSN 1213-1814.
- [41] Brázdil M. Proměny epileptochirurgie ve 21. století. *Neurologie pro praxi*. 2015, **16**(2), 77-79. ISSN 1213-1814.
- [42] Structure and principles [online]. *World Health Organisation*. [cit. 2020-03-10]. Dostupné z: https://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/
- [43] ATC skupiny [online]. *Státní ústav pro kontrolu léčiv*. [cit. 2020-03-10]. Dostupné z: http://www.sukl.cz/modules/medication/atc_tree.php?current=#

- [44] Kořístková B. a Grundmann M. Lékové interakce antiepileptik. Část 1. – vzájemné interakce mezi antiepileptiky. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2016, **30**(4): 19-23. ISSN 1803-5353.
- [45] Boráň T. Co lze nalézt v SmPC a PIL [online prezentace]. 2019. *Státní ústav pro kontrolu léčiv*. [cit. 2020-03-18] Dostupné z: <http://www.sukl.cz/file/91605?highlightWords=lze+nal%C3%A9zt+SmPC+PIL>
- [46] Co jsou nežádoucí účinky léčiv [online]. *Státní ústav pro kontrolu léčiv*. [cit. 2020-03-09]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/co-jsou-nezadouci-ucinky-leciv>
- [47] Patton K. a Borshoff D. C. Adverse drug reactions. *Anaesthesia* [online]. 2018, 73, 76-84 [cit. 2020-03-09]. DOI: 10.1111/anae.14143. ISSN 00032409. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/anae.14143>
- [48] Vítejte na webových stránkách ICH MedDRA [online]. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*. [cit. 2020-03-09]. Dostupné z: <https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/czech>
- [49] Průvodce MedDRA verze 22.1 [online]. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*. [cit. 2020-03-09]. Dostupné z: https://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_22_1_czech.pdf
- [50] Strom B. L., Kimmel S. E., Hennessy S. *Textbook of pharmacoepidemiology*. Second edition. Hoboken, NJ: Wiley Blackwell, 2013. ISBN 978-1-118-34486-6.
- [51] Co je farmakovigilance [online]. *Státní ústav pro kontrolu léčiv*. [cit. 2020-03-10]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/co-je-farmakovigilance>
- [52] Nežádoucí účinky léčiv [online]. *Státní ústav pro kontrolu léčiv*. [cit. 2020-03-10]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/nezadouci-ucinky-leciv-1>
- [53] Legislativní požadavky [online]. *Státní ústav pro kontrolu léčiv*. [cit. 2020-03-28]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/legislativni-pozadavky>
- [54] EudraVigilance [online]. *European Medicines Agency*. [cit. 2020-03-28]. Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance#release-of-data-section>

- [55] VigiBase: signalling harm and pointing to safer use [online]. *Uppsala Monitoring Centre*. [cit. 2020-03-28]. Dostupné z: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/vigibase-signalling-harm-and-pointing-to-safer-use/>
- [56] Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku [online]. *Státní ústav pro kontrolu léčiv*. [cit. 2020-03-27]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>
- [57] Souhrn údajů o přípravku: Zebinix 200 mg tablety. *Státní ústav pro kontrolu léčiv*. Staženo z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php> dne 15.4. 2020
- [58] Souhrn údajů o přípravku: Epanutin Parenteral 250 mg/5 ml injekční roztok. *Státní ústav pro kontrolu léčiv*. Staženo z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php> dne 16.4. 2020
- [59] Nežádoucí účinky léčiv – informační zpravodaj [online]. *Státní ústav pro kontrolu léčiv*. [cit. 2020-05-07]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/sukl/nezadouci-ucinky-leciv-informacni-zpravodaj>
- [60] Kim H. K., Kim D. Y., Bae E. K. a Kim D. W. Adverse Skin Reactions with Antiepileptic Drugs Using Korea Adverse Event Reporting System Database, 2008–2017. *Journal of Korean Medical Science* [online]. 2020, 35(4) [cit. 2020-05-07]. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e17. ISSN 1011-8934. Dostupné z: <https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.3346/jkms.2020.35.e17>
- [61] Hosohata K., Inada A., Oyama S., Niinomi I., Wakabayashi T. a Iwanaga K. Adverse Cutaneous Drug Reactions Associated with Old- and New- Generation Antiepileptic Drugs Using the Japanese Pharmacovigilance Database. *Clinical Drug Investigation* [online]. 2019, 39(4), 363-368 [cit. 2020-05-07]. DOI: 10.1007/s40261-019-00754-z. ISSN 1173-2563. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s40261-019-00754-z>
- [62] Bohn J., Kortepeter C., Muñoz M., Simms K., Montenegro S., Pan G. D. Patterns in spontaneous adverse event reporting among branded and generic antiepileptic drugs. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* [online]. 2015, 97(5), 508-517 [cit. 2020-05-07]. DOI: 10.1002/cpt.81. ISSN 00099236. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/cpt.81>

[63] Guide on the interpretation of spontaneous case reports of suspected adverse reactions to medicines [online]. 2017. *European Medicines Agency*. [cit. 2020-05-07]. Dostupné z: http://www.adrreports.eu/docs/Guide_Interpretation%20of%20spontaneous%20ICSRs_EN.pdf

[64] Souhrn údajů o přípravku: Convulex 150 mg enterosolventní měkké tobolky. *Státní ústav pro kontrolu léčiv*. Staženo z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php> dne 9.5. 2020

[65] Souhrn údajů o přípravku: Convulex CR 300 mg tablety s prodlouženým uvolňováním. *Státní ústav pro kontrolu léčiv*. Staženo z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php> dne 9.5. 2020

Seznam obrázků

Obrázek 1: Klasifikace epileptických záchvatů dle ILAE 2017	16
Obrázek 2: Klasifikace epilepsií dle ILAE 2017	17
Obrázek 3: Schéma mechanismu účinku nejčastěji používaných AED	20
Obrázek 4: AED doporučena pro léčbu fokálních záchvatů – jejich kombinace z hlediska mechanismu účinku a možné interakce	39

Seznam tabulek

Tabulka 1: AED, jejich účinnost a obchodované léčivé přípravky	24
Tabulka 2: Farmakoterapie epileptických záchvatů	34
Tabulka 3: Příklad úplné ATC klasifikace karbamazepinu	35
Tabulka 4: AED podle ATC klasifikace (skupina N03A)	36
Tabulka 5: Jednotlivá AED, způsob jejich eliminace a jejich vliv na jaterní enzymy ...	38
Tabulka 6: Klasifikace nežádoucích účinků léčiv dle četnosti	43
Tabulka 7: Farmakoepidemiologické metody – typy a cíle studií	45
Tabulka 8: Konkrétní AED a konkrétní nežádoucí účinky z hlášení uvedené u úmrtí následkem nežádoucího účinku	61
Tabulka 9: Neočekávané NÚ, které se vyskytly u fenobarbitalu více než jednou	66
Tabulka 10: Neočekávané NÚ, které se vyskytly u gabapentinu více než jednou	66
Tabulka 11: Neočekávané NÚ, které se vyskytly u kyseliny valproové a/nebo valproátu sodného více než jednou	68
Tabulka 12: Neočekávané NÚ, které se vyskytly u lamotriginu více než jednou	69
Tabulka 13: Neočekávané NÚ, které se vyskytly u levetiracetamu více než jednou	70
Tabulka 14: Neočekávané NÚ, které se vyskytly u topiramátu více než jednou	71



Seznam grafů

Graf 1: Počet hlášení v jednotlivých letech.	56
Graf 2: Počet hlášení u jednotlivých účinných látek.	57
Graf 3: Konkrétní nežádoucí účinky z hlášení rozděleny do orgánových tříd dle MedDRA.	58
Graf 4: Rozložení věkových kategorií v závislosti na počtu hlášení.	59
Graf 5: Způsob podání hlášení v jednotlivých letech.	59
Graf 6: Závažnost nežádoucích účinků jednotlivých hlášení.	61
Graf 7: Důsledky nežádoucích účinků.	62
Graf 8: Četnost potenciálních lékových interakcí v databázi Micromedex.	63
Graf 9: Četnost potenciálních lékových interakcí v databázi UpToDate.	63
Graf 10: Počet neočekávaných nežádoucích účinků u jednotlivých účinných látek.	65

Seznam příloh

Příloha 1: Formulář pro hlášení nežádoucího účinku	1
Příloha 2: Tabulky neočekávaných nežádoucích účinků léčiv	2

Příloha 1: Formulář pro hlášení nežádoucího účinku

 BEZPEČNÁ LÉČIVA	HLÁŠENÍ PODEZŘENÍ na nežádoucí účinek léčiva	 Státní ústav pro kontrolu léčiv			
1. Informace o hlásícím					
Jméno a adresa osoby podávající hlášení (důvěrná informace - SÚKL nesděluje jiným subjektům)		Razítko:			
Datum tohoto hlášení: den: měsíc: rok: 20		Hlášeno také držiteli <input type="checkbox"/> ANO <input type="checkbox"/> NE Zdravotnický pracovník <input type="checkbox"/> ANO <input type="checkbox"/> NE			
2. Informace o pacientovi a nežádoucím účinku					
INFORMACE O PACIENTOVI Iniciály pacienta: Pohlaví: <input type="checkbox"/> muž <input type="checkbox"/> žena Datum narození: den: měsíc: rok: Věk:		VYZNAČTE VŠE, CO ODPOVÍDÁ ZACHYCENÉ REAKCI <input type="checkbox"/> Pacient zemřel den: měsíc: rok: 20 <input type="checkbox"/> Došlo k ohrožení života <input type="checkbox"/> Nežádoucí účinek byl důvodem hospitalizace nebo jejího prodloužení <input type="checkbox"/> Vznikly trvalé následky <input type="checkbox"/> Vrozená vada / perinatální poškození <input type="checkbox"/> Jiná lékařsky významná událost			
Nástup reakce: den: měsíc: rok: 20					
Popis nežádoucího/cích účinku/ů					
Výsledky souvisejících vyšetření (včetně dat provedení)		Další podstatné anamnestické údaje			
3. Informace o léčivu / léčivech					
Lék podezřelý z vyvolání nežádoucího účinku					
Obchodní název	síla	dávkování	podávání od / do	Číslo šarže:	indikace pro podání
			den měsíc rok / den měsíc rok		
			/		
Souběžná léčiva (včetně léků podávaných až 3 měsíce před výskytem účinku)					
Léčba nežádoucího účinku			Odezněla reakce po vysazení léčiva? <input type="checkbox"/> ANO <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> neaplikovatelné Objevila se reakce znovu po opětovném nasazení léčiva? <input type="checkbox"/> ANO <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> neaplikovatelné		
VEŠKERÉ ÚDAJE LZE ROZVÉST NA DALŠÍCH STRANÁCH ANEBŮ LZE PŘIPOJIT DALŠÍ RELEVANTNÍ DOKUMENTY (NAPŘ. VÝSLEDKY VYŠETŘENÍ, LÉKAŘSKÉ ZPRÁVY)					
Vyplněné hlášení (i neúplné údaje) zašlete, na adresu: SÚKL, Farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, fax: 272 185 222, e-mail: farmakovigilance@sukl.cz					

Zdroj: Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku, Státní ústav pro kontrolu léčiv (online) [57]

Příloha 2: Tabulky neočekávaných nežádoucích účinků léčiv

	Eslikarbazepin- acetát	Fenobarbital	Fenytoin	Gabapentin
Novotvary				Karcinom žlučníku, Hemangiom
Poruchy imunitního systému				Autoimunitní onemocnění
Endokrinní poruchy			Hypotyreóza	
Poruchy metabolismu a výživy		Hyperamonemie		
Psychiatrické poruchy				Blud pronásledování, Paranoidní schizofrenie, Pasivní osobnost, Delirium
Poruchy nervového systému		Chuť abnormální		Demyelinizace, Porucha řeči, Psychovegetativní syndrom, Maskovitý obličej
Poruchy oka			Zastření zraku, Fotofobie, Edém očního víčka	Oční degenerativní porucha
Poruchy ucha a labyrintu				Zhoršení sluchu
Srdeční poruchy				Tachykardie
Cévní poruchy				Ortostatická hypotenze, Vaskulitida, Cévní porucha
Gastrointestinální poruchy				Zaklínění jídla v ezofágu
Poruchy jater a žlučových cest				Hepatální steatóza
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Svědění kůže celého těla, Ragády, Lyellův syndrom	Vypadávání vlasů
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně				Bolest krku, Porucha šlachy
Poruchy ledvin a močových cest	Oligurie			Zvýšená frekvence močení
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			Edém, Edém sliznice, Otok krku	Nalezen mrtev, Léková interakce, Nedodržení léčby
Vyšetření		Hladina léku zvýšená		Zvýšení GMT
Ostatní		Chyba v medikaci, Použití léku v neschválené indikaci, Užití léku u neschválené populace, Problém kvality produktu	Toxicita léku	Chyba předpisu léku, Omezení běžných denních aktivit

	Karbamazepin	Kyselina valproová a/nebo valproát sodný	Lamotrigin
Infekce a infestace	Reaktivace EBV infekce, Tonzilitida	Infekce bakteriemi Escherichia coli	Septický šok, Rinitida, Akutní faryngitida, Herpes labialis
Poruchy metabolismu a výživy	Hyperamonemie		Nechuť k jídlu
Psychiatrické poruchy	Insomnie, Delirium	Bradypsychická odpověď, Závislost na drogách, Neklid, Úzkost vystupňovaná, Nespavost, Delirium, Noční pomočování, Psychóza zhoršená, Výkyvy nálady, Změněná nálada	Úzkost, Neklid, Delirium, Duševní porucha
Poruchy nervového systému	Potíže s myšlením, Pocit necitlivosti v tváři, Hepatální encefalopatie	Vědomí postižené, Mentální retardace, Anosognosie, Porucha řeči	Psychomotorický neklid
Poruchy oka			Symblefaron, Trichiáza
Cévní poruchy		Hypertenze	Hematom, Oběhové selhání
Respirační poruchy	Suchý kašel	Bronchopulmonální dysplazie, Syndrom dechové tísně novorozence, Intrapleurální retence tekutiny	Dyspnoe, Dýchání ztížené, Kašel, Epistaxe, Respirační selhání, Rýma hypertrofická, Respirační porucha, Bolest v krku
Gastrointestinální poruchy		Nekrotizující enterokolitida, Tříselná kýla, Zácpa	Obtížné polykání, Stomatitida, Exfoliace gastrointestinální sliznice, Zarudnutí ústní sliznice, Rozpraskané rty, Olupování ústní sliznice, Bolest žaludku
Poruchy jater a žlučových cest		Novorozenecká cholestáza	Akutní cholestatická hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Herpetiformní vyrážka	Zapáchající vlasy	Svědění ruky, Svědění končetin, Svědění, Kožní léze, Hemoragická vyrážka, Erythema exudativum multiforme, Bulózní dermatitida, Kožní otok, Enantém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Záškuby kosterního svalu		Křeče dolních končetin, Myalgie
Poruchy ledvin a močových cest		Proteinurie zhoršená	Časté močení
Stavy spojené s těhotenstvím		Nedonošený novorozenec 26.-32. gestační týden, Abnormální mekonium, Novorozenec nízké porodní váhy	Expozice léku mateřským mlékem, Spontánní potrat, Těhotenství
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Galaktorea	Svědění genitálu u muže, Fimóza
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Nedodržení léčby	Cítit se špatně, Léková horečka, Horečka	Edém, Otok dolních končetin, Otok nohy od kotníku níže, Otok rukou, Pruritus v místě aplikace, Hypotermie, Léková interakce
Vyšetření	Hladina léku zvýšená	Hladina léku zvýšená, Nízká hladina léku, C-reaktivní protein zvýšený, Zvýšená amyláza, Lipáza zvýšená	Přírůstek hmotnosti, Hladina antikonvulziva zvýšená
Ostatní	Použití léku v neschválené indikaci, Předávkování úmyslné, Hemoperfúze, Žaludeční laváž, Intubace, Hemodialýza	Použití léku off label, Intoxikace lékem, Chronické předávkování, Chybná cesta podání, Lék podaný pacientovi nevhodného věku, Odmítnutí léčby pacientem, Problém kvality produktu, Tabletky rozdělena nesprávně	Chyba předpisu léku

	Klonazepam	Levetiracetam	Pregabalin	Primidon
Poruchy krve	Anémie			
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie, Hyperinzulinémie, Hypoglykemie, Hyperglykemie, Hypercholesterolémie	Hypoglykemie		Hyperamonemie
Psychiatrické poruchy		Apatie		Delirium
Poruchy nervového systému		Záchvaty, Záchvat absence, Generalizovaný tonicko-klonický záchvat	Pocit tlaku v hlavě, Mozková příhoda	Porušený stav vědomí, Epilepsie
Cévní poruchy	Hematom		Varikózní ulcerace, Pokles kardiiovaskulární výkonnosti	
Gastrointestinální poruchy	Suchost úst, Nepříjemný pocit v ústech, Pálení jazyka, Zácpa, Břišní distenze, Paralytický ileus			
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Hyperhidróza		
Poruchy ledvin a močových cest	Časté močení, Akutní renální selhání		Zvýšená frekvence močení	
Stavy spojené s těhotenstvím		Expozice matky během těhotenství, Těhotenství, Protrahovaný porod, Císařský řez, Spontánní potrat	Nepřítomná srdeční akce plodu, Expozice léku in utero	
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Bolest bradavky, Pánevní bolest	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Žízeň, Nežtitelný pláč, Otok nohy	Nedostatečný účinek léku, Léková rezistence, Snížená léková tolerance	Nedodržení léčby	Neúčinnost léku
Vyšetření	Váhový úbytek, Kreatinin zvýšený, Hladina léku zvýšená			
Ostatní		Neúspěšná in vitro fertilizace	Použití léku off label	

	Perampanel	Sodná sůl fenytoinu	Stiripentol	Topiramát	Vigabatrin
Infekce a infestace				Folikulitida	
Poruchy nervového systému	Křeče zhoršené		Epilepsie	Bolest hlavy, Pocit tlaku v hlavě	Glíóza, Mozková atrofie
Poruchy oka				Vezikulární keratitida	
Cévní poruchy		Hluboká žilní trombóza paže		Podkožní hematom	
Gastrointestinální poruchy				Enteritida	
Poruchy kůže a podkožní tkáně				Granuloma annulare	
Stavy spojené s těhotenstvím				Protrahovaný porod, Císařský řez	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace				Léková rezistence, Snížená léková tolerance	
Ostatní		Podání nevhodné dávky léku		Použití léku v neschválené indikaci, Snížená pracovní schopnost	