

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra biologických a lékařských věd

Mechanismy účinku moderních antiepileptik
(hodnocení nežádoucích účinků)

Diplomová práce

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

Školitel specialista: MUDr. Július Šimko

Hradec Králové 2008

Lucie Butorová

Děkuji Doc. MUDr. Josefu Herinkovi, Dr.Sc. za odborné vedení a ochotnou pomoc při sestavování diplomové práce a MUDr. Juliu Šimkovi za ochotu a vstřícnost při práci s pacienty v epileptické poradně.

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány.“

Lucie Butorová

Seznam použitých zkratk v textu

EEG	elektroencefalografie
ICES	Mezinárodní klasifikace epileptických záchvatů
SPS	jednoduché parciální záchvaty
CPS	komplexní parciální záchvaty
CNS	centrální nervový systém
GABA	<i>gamma</i> -aminomáselná kyselina
ADP	adenosindifosfát
ATP	adenosintrifosfát
pH	vodíkový exponent (lat. pondus Hydrogenii)
GIT	gastrointestinální trakt
REM	spánek, rychlé oční pohyby (angl. rapid eye movement)
NREM	non-REM, bez rychlých očních pohybů, hluboký spánek
SD	sexuální dysfunkce

Obsah

1	Úvod a cíl práce	7
2	Teoretická část	9
2.1	Klasifikace epileptických záchvatů	9
2.1.1	Klasická klasifikace	9
2.1.2	Mezinárodní klasifikace	9
2.1.3	Klasifikace záchvatů vycházející výhradně ze semiologie.....	12
2.1.4	Anatomická klasifikace	12
2.2	Etiopatogeneze onemocnění	13
2.3	Patofyziologie onemocnění	14
2.4	Přehled moderních antiepileptik.....	19
2.5	Nežádoucí účinky antiepileptik.....	27
2.6	Terapie antiepileptiky	34
2.6.1	Zahájení terapie	34
2.6.2	Průběh terapie.....	37
2.6.3	Ukončení terapie	39
3	Praktická část	41
3.1	Popis metody	41
4	Výsledky	43
4.1	Monoterapie.....	43
4.1.1	Monoterapie antiepileptiky 1. generace.....	43
4.1.2	Monoterapie antiepileptiky 2. generace.....	45
4.1.3	Monoterapie antiepileptiky 3. generace.....	49
4.2	Kombinovaná terapie	52
4.2.1	Kombinovaná terapie 2 antiepileptiky.....	52
4.2.2	Kombinovaná terapie 3 antiepileptiky.....	55

5	Grafy	59
6	Diskuse	63
7	Závěr	68
8	Souhrn	70
9	Summary	71
10	Přílohy	72
10.1	Příloha č. 1 Dotazník – hodnocení antiepileptik	72
10.2	Příloha č. 2 Graf moderních antiepileptik	82
11	Seznam literatury	83

1 Úvod a cíl práce

Epilepsie je časté neurologické onemocnění, které je charakterizováno spontánně se opakujícími, nevyprovokovanými epileptickými záchvaty, jejichž zdroj vychází z mozku. Epileptické záchvaty jsou podmíněny patologickou epileptickou aktivitou, která postihuje mozek v různém rozsahu - lokalizovaně, fokálně (záchvaty fokální, parciální) či generalizovaně (záchvaty generalizované). Z toho vyplývá klinický obraz, dělení epileptických záchvatů, epilepsií i možnosti léčby. Lehčí formy epilepsie nijak neovlivňují intelekt a schopnost pracovat.

Epilepsie a epileptické syndromy se dají dělit z několika hledisek. Nejčastěji se uvádí dělení dle klinického obrazu záchvatů, v lékařské veřejnosti se uvádí klasifikace dle oblastí mozku, kde záchvaty vznikají, jak se šíří a jak velkou část mozku zabírají (3).

Onemocnění postihuje 0,5 - 1,0 % běžné populace. Ve výskytu je možno pozorovat dva nejvýraznější vrcholy. První je v dětství a v adolescentním věku, druhý ve věku nad 65 let, přičemž s každou další dekádou se prevalence epilepsie zvyšuje (nad 80 let se vyskytuje v 1,52%).

Udává se, že 5 - 10% populace prodělá během života nějaký epileptický záchvat, a epilepsii přitom nemá. Do této skupiny patří například děti po febrilních křečích, lidé, kteří prodělali jednorázové epileptické záchvaty při cévních mozkových příhodách, úrazech hlavy či po mozkových operacích (4).

Ojedinelý epileptický záchvat ještě nemusí znamenat začátek tohoto onemocnění. I toto onemocnění má svoji dynamiku. Jsou průběhy benigní, které skončí vyhojením, a jsou průběhy progresivní, vedoucí ke zhoršení choroby a končící mnohdy tragicky. Počáteční průběh epilepsie je dobrým prediktorem dalšího průběhu nemoci. Čím delší je první dlouhodobá remise, tím nižší je pravděpodobnost znovuobjevení záchvatů. K prognostickým faktorům lze řadit i počet záchvatů před nasazením terapie. Vývoj onemocnění je dále závislý na etiologii, lokalizaci a lateralizaci léze, na kvalitě antiepileptické léčby, komplianci nemocného a na vlivu četných psychosociálních faktorů (sociální

stigma, výskyt deprese v rodině i v osobní anamnéze, vliv různých životních událostí, abúzus psychoaktivních látek, strach, špatné sebevědomí, horší finanční situace, sociální izolace, vysoká nezaměstnanost atd) (1).

Lékař pro stanovení epilepsie potřebuje od pacienta a jeho doprovodu přesně znát, jak záchvaty vypadají, kdy se objevily poprvé, co jim bezprostředně předchází, jak jsou časté, zda se v rodině vyskytuje neurologické onemocnění. Pro zpřesnění a potvrzení diagnózy je nutné přístrojové vyšetření pomocí EEG. V diagnóze se dále užívají zobrazovací metody a nejmodernější metody invazivní. K léčbě epilepsie se užívají jednak metody nefarmakologické – režimová opatření, a dále farmakologické – podávání antiepileptik, jak preventivně, tak i přímo při záchvatu. U těžkých a refrakterních epilepsií nastupuje léčba chirurgická.

Celková prognóza záleží na typu a závažnosti epilepsie, ale obecně nemocný s epilepsií bez dalších rizik a přidružených onemocnění může vést téměř normálně aktivní život (3).

Cíl práce

Cílem diplomové práce je popsat u dostupné skupiny pacientů nežádoucí účinky antiepileptik a zjistit jejich výskyt v monoterapii a kombinované terapii. K tomu byl použit speciální dotazník (příloha č. 1). Jednotlivé dotazníky byly vyplněny na základě výpovědí pacientů v epileptické poradně na neurologické klinice ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové.

2 Teoretická část

2.1 Klasifikace epileptických záchvatů

V současné době vedle sebe existují čtyři na sobě nezávislé klasifikace záchvatů (klasická, mezinárodní, semiologická, anatomická). Klasifikace má významnou úlohu především v diagnostice a správné léčbě.

2.1.1 Klasická klasifikace

1. **Grand mall** – velký záchvat (generalizované tonicko-klonické křeče, pokousání, bezvědomí, pomůčení, trvá 1 – 3 minuty, předcházen auroou)
2. **Petit mall** – malý záchvat (mráкотy, vrávorání, bez křečí, krátkodobá ztráta vědomí – absence)
3. **Tzv. Jacksonova korová epilepsie** – může se projevit i pouze na skupině svalů nebo jen jedné polovině těla (7)
4. **Psychomotorický záchvat** – stereotypní činnost typická pro postiženou osobu v záchvatu, s vědomím úplně nebo částečně zastřeným

Dělení na „grand-mall“ a „petit mall“ je dneska již zastaralé a používá se spíše ze setrvačnosti (3).

2.1.2 Mezinárodní klasifikace epileptických záchvatů - ICES, 1981

Současná platná mezinárodní klasifikace epileptických záchvatů ICES (International Classification of Epileptic Seizures) rozlišuje záchvaty na **generalizované** (nefokální, patogeneze je nejasná) a **parciální**.

1. *Parciální (fokální) záchvaty:*

A) jednoduché (SPS) – bez poruchy vědomí - korová aktivace je omezená na část jedné mozkové hemisféry

a) s motorickými projevy - jakákoliv část těla může být zasažena fokální záchvatovou aktivitou v závislosti na místě původu záchvatu v primární motorické oblasti

b) se somatosenzorickými příznaky - vycházejí z těch oblastí kortexu, které slouží sensorické funkci a jsou obvykle popisovány jako pocity píchání, mravenčení, brnění nebo jako pocit necitlivosti

c) s autonomními příznaky - vyskytuje se např. zvracení, bledost, nucení na stolicí, pocení, rozšíření zornic, inkontinence

d) s psychickými příznaky - nedobrovolné opakování slabik, deformované paměťové zkušenosti, snové stavy, poruchy orientace v čase, slast, strach, iluze, halucinace

B) komplexní (CPS) – s poruchou vědomí - korová aktivace je omezená na část jedné mozkové hemisféry, ale v průběhu záchvatu dochází k narušení vědomí

a) s iniciálními jednoduchými příznaky a následnou poruchou vědomí

b) s iniciální poruchou vědomí

C) Parciální přecházející v generalizované

a) Simplexní parciální přecházející v generalizované

b) Komplexní parciální přecházející v generalizované

c) Simplexní parciální přecházející v komplexní parciální a pak v generalizované

Během CPS se mohou objevit automatizmy, které jsou fixovány jako motorické vzorce chování, takže s věkem se rozšiřuje jejich mnohotvárnost. Automatizmy mohou být pokračováním aktivity, která probíhala bezprostředně

před záchvatem, obvykle jde o činnosti běžné povahy, výjimečně se setkáváme s primitivním, infantilním nebo antisociálním chováním. Parciální záchvaty mohou sekundárně generalizovat a jejich klinické projevy se potom mění. Problémem se stává i jejich rezistence k léčbě.

2. Generalizované (nefokální) záchvaty:

Dochází k zapojení obou hemisfér. Vědomí může být narušeno a tato porucha může být počátečním projevem. Motorické symptomy jsou bilaterální.

A) a) absence - s poruchou vědomí; s mírnou klonickou složkou; s atonickou složkou; s tonickou složkou; s autonomní složkou; s automatizmy

b) atypické absence – s výraznější atonií; bez náhlého začátku a/nebo konce

B) myoklonické záchvaty - náhlé, krátké kontrakce, které mohou být omezeny na obličej, trup nebo jednu či více končetin nebo i na jednotlivé svaly či skupiny svalů

C) Klonické záchvaty - opakované klonické křeče

D) Tonické záchvaty - pevná, násilná svalová kontrakce, která fixuje končetiny v určité poloze, vychýlení očí a hlavy na jednu stranu, může vést až k rotaci postihující celé tělo

E) Tonicko – klonické záchvaty - generalizované záchvaty, nejčastější, často nazývané jako „grand mal“, někteří pacienti udávají vágní, špatně popsateľnou předzvěst, většina však ztrácí vědomí bez jakýchkoliv předchozích výstražných příznaků, upadá v tonické křeči na zem, cyanóza, pokousání jazyka, inkontinence

F) Atonické záchvaty - náhlý pokles svalového tonu

3. Neklasifikovatelné záchvaty

Jsou záchvaty, které se nepodaří blíže zařadit, jako například některé novorozenecké křeče (6).

2.1.3 Klasifikace záchvatů vycházející výhradně ze semiologie

Aura - během záchvatu se vyskytují jen subjektivně pociťované iktální vjemy, které nejsou doprovázeny objektivními projevy. Trvá sekundy až minuty (pokud je izolovaná). Většinou přechází do jiného typu záchvatu. Aura poskytuje cennou lokalizační informaci o epileptogenní zóně (1). Aura se dělí na senzitivní, senzoryckou, abdominální, psychickou nebo vegetativní symptomatickou bez alterace vědomí.

Motorické záchvaty jsou záchvaty s převahou pohybových projevů, ať již s, nebo bez poruchy vědomí.

Dialeptické záchvaty jsou charakteristické dominující poruchou vědomí a je přítomna alespoň částečná amnézie na záchvat.

Typický dialeptický záchvat – epizody s náhlým začátkem a koncem s minimálními motorickými projevy (mrkání, nevýrazné záškuby, nevýznamné pohyby rukou), které se dají vyprovokovat hyperventilací a méně často i fotostimulací. Jsou provázeny EEG nálezem (1).

U **autonomních záchvatů** převažují symptomy vegetativní.

Speciální záchvaty sdružuje společný rys „negativní“ nebo „inhibiční“. Patří sem záchvaty atonické, astatické, akinetické a hypomotorické.

2.1.4 Anatomická klasifikace záchvatů podle mezinárodní klasifikace epilepsií z r. 1989

Temporální lalok – delší trvání (1-2 minuty), epigastrická nebo psychická aura aj.

Frontální lalok – krátké trvání, motorické projevy, ve spánku, rychlá sekundární generalizace

Parietální lalok – somatosenzorická aura, iluze pohybu, zrakové halucinace

Okcipitální lalok – zraková aura, pocit pohybu očí, nystagmus, bolest hlavy

2.2 Etiopatogeneze onemocnění

Z hlediska etiologie může být epilepsie primární (idiopatická), sekundární (symptomatická) a kryptogenní (pravděpodobně symptomatická).

Idiopatické epileptické záchvaty vznikají na geneticky predisponovaném terénu a chybí jim prokazatelný organický substrát. Manifestují se prakticky výhradně v dětském věku a adolescenci, nejčastěji v předškolním a školním období a to jak ve formě generalizované, tak ložiskové.

Symptomatické záchvaty mají známou příčinu. Mohou signalizovat závažné neurologické nebo systémové onemocnění. Poruchy, které vedou ke vzniku symptomatických epileptických záchvatů, jsou tyto (6):

- akutní postižení mozku
- stacionární chronické postižení mozku
- progresivní encefalopatie

Kryptogenní stojí na pomezí mezi oběma skupinami.

Idiopatické epilepsie jsou funkční poruchy centrálního nervového systému (CNS), u kterých nebyla současnými vyšetřovacími metodami zjištěna příčina a které mají charakteristický obraz v EEG záznamu. Za jejich příčinu se pak považují nejrůznější inzulty během nitroděložního vývoje. Faktory genetické podmiňují vznik idiopatických epilepsií geneticky vázaných monogenně (např.

autozomálně dominantní noční frontální epilepsie, familiární temporální epilepsie, aj.) či polygenně (např. juvenilní myoklonická epilepsie). Tyto faktory též odpovídají za vznik dalších epilepsií na podkladě některých geneticky podmíněných vrozených vývojových vad, vrozených metabolických vad, poruch neurotransmise, dysfunkce iontových kanálů aj. S rozvojem zobrazovacích metod ubývá epilepsií idiopatických.

Symptomatické epilepsie vznikají jako důsledek úrazu, neuroinfekce, febrilních stavů, sepsí, hypo- a hyperglykémie, poruch vodního a iontového hospodářství, intoxikací nebo rychlého vysazení antiepileptické léčby. Mezi stacionární postižení mozku se řadí vývojové vady mozku, benigní tumory, cévní mozkové příhody aj.

Status epilepticus je záchvat trvající více než 30 minut nebo intermitentní záchvaty trvající více než 30 minut, mezi nimiž nemocný nenabude vědomí. Většina záchvatů skončí spontánně do 5 minut, s delším trváním pravděpodobnost spontánního ukončení záchvatu klesá. Každý záchvat trvající déle než 5 minut je nutné považovat za hrozící status epilepticus (6). Při záchvatech typu grand mall je ohrožený život pacienta. Může nastat smrt v důsledku selhání srdce nebo edému mozku (5).

2.3 Patofyziologie onemocnění

Patofyziologické komponenty epileptických záchvatů a epilepsií byly klasicky a zjednodušeně uváděny ve třech základních okruzích (2):

1. Záchvatovitá pohotovost či dispozice

jsou obecné pojmy, vyjadřující náchylnost ke vzniku epileptických záchvatů, epilepsie. Jsou podmíněny individuálním poměrem excitačních a inhibičních mechanismů na úrovni anatomické a subcelulární (poměr excitačních a inhibičních neuromediátorů, např. GABA, glutamát a receptorů, dysfunkce iontových kanálů, „kanálopatie“ aj.).

2. Epileptické ohnisko

je patologicky změněná oblast, kde epileptický výboj vzniká. Bývá to ložisková léze různého původu v mozkové kůře. Je podstatným zdrojem fokální aktivity, která se může v individuální míře dále šířit a generalizovat.

3. Provokační faktory

se podílejí na časově konkrétní manifestaci epileptického záchvatu a mohou být povahy endogenní (například biorytmy, vazba na spánek či bdění, hormonální vlivy-katamenální epilepsie, vlivy metabolické, febrilie, aj.) či exogenní povahy (vlivy toxické, farmakologické, abstinence, sensorické – reflexní epilepsie, například fotosenzitivní či audiogenní, aj.).

Pojem epilepsie zahrnuje poruchy CNS, které jsou charakterizované opakujícími se paroxysmálními změnami nervových funkcí způsobených abnormalitami elektrické aktivity mozku (5).

Podstatou vzniku epileptického výboje je změna metabolismu neuronů, kterou provází velká spotřeba energie. Svědčí o tom zvýšený přítok krve, zvýšená spotřeba kyslíku a glukózy, zvýšená produkce kyseliny mléčné, zvýšená hladina ADP, snížená hladina ATP a pokles pH krve v mozku.

Náhle vzniká rytmická synchronizovaná aktivita určité populace mozkových buněk. Tato neuronová populace může mít různý rozsah a různou lokalizaci, trvání synchronizované aktivity může být rovněž různé. To vše určuje klinické projevy záchvatu neboli symptomatologii.

V mozkové kůře nejsou jednotlivé oblasti od sebe morfoloicky odděleny. Mezi neurony vždy existuje spojení, to znamená, že excitace příslušného neuronu se může šířit i na neurony, které s aktivitou daného neuronu bezprostředně nesouvisejí. Existuje systém inhibičních neuronů, které tomu zabraňují. Mezi inhibicí a excitací v CNS je velmi jemná rovnováha. Inhibiční neurony jsou na noxy podstatně citlivější než excitační, a proto jejich poškozením dochází k hyperexcitabilitě. Důsledkem je fokus hyperaktivity, jehož lokalizace určuje klinické příznaky. V důsledku silné inhibice kolem

fokusu, nedochází k šíření hyperaktivity. Za jistých okolností při neschopnosti inhibice se hyperaktivita může šířit z tohoto ložiska.

Příčiny změn elektrického potenciálu

Klidový potenciál nervových buněk je dynamický stav, který vyžaduje ke svému udržení přívod energie. Proto jakékoliv poruchy v látkové výměně vedoucí ke změně metabolismu buňky ovlivňují klidový potenciál a mohou způsobit záchvatovou pohotovost. Může jít o nedostatek energetických substrátů (hypoglykemie, hypoxie) nebo o poruchy metabolismu glukózy v důsledku chybění enzymů aerobního metabolismu (vit. B₁, B₆ aj.), toxické blokování oxidačních systémů (např. kyanidy), nedostatek enzymových aktivátorů (Mg²⁺) aj.

Další příčinou změn membránového potenciálu mohou být poruchy synaptických procesů - např. nedostatek inhibičních nebo nadbytek excitačních mediátorů nebo poruchy v zastoupení aminokyselin v mozku.

Velký význam mají změny v elektrolytových poměrech na membráně, protože bezprostředně ovlivňují její stabilitu (nedostatek Ca²⁺).

Nově byl také zjištěn na vápníku závislý mechanismus tvorby spontánních výbojů na dendritech neuronů např. v hippocampu, který vede k výrazné záchvatovité pohotovosti (8).

Biochemické příčiny epilepsie

Na základě experimentálních pozorování se předpokládá, že při vzniku epileptického výboje se uplatňují i biochemické léze mozkových neuronů, které ovlivňují depolarizační a repolarizační fázi akčního potenciálu (5):

Porucha metabolismu elektrolytů

Porucha metabolismu sodíkových a draslíkových iontů je základní poruchou v epileptickém ložisku. Na vzorcích lidské epileptogenní tkáně byla

dokázána porucha sodíkové pumpy; porucha schopnosti obnovit intracelulární koncentraci draslíku a odstranit z neuronů sodík. To znamená, že v průběhu epileptické aktivity může docházet ke zvýšenému efluxu draslíku a naopak ke vzestupu intracelulárního sodíku v nervových buňkách, což podmiňuje další depolarizaci elementů, vznik akčního potenciálu a podráždění. Antiepileptika hydantoinového typu stimulují sodíkové efluxní mechanismy.

Porucha oxidativního metabolismu

Na vzniku epileptického výboje se podílí hypoglykémie. V interparoxyzmálním období bylo dokázáno snížení aktivity oxidázových enzymů (cytochromoxidáza) a enzymů glukózového metabolismu (hexokináza), čímž může dojít k poruše utilizace kyslíku a glukózy. Poruchy mohou být podmíněné geneticky nebo jsou důsledkem změn v gliálních jizvách. Většina antiepileptik stimuluje transport glukózy do tkání.

Porucha metabolismu aminokyselin

V průběhu metabolismu glukózy vznikají volné aminokyseliny, především kyselina glutamová, glutamin a GABA (k. gamaaminomáselná). Kyselina glutamová je excitačním přenašečem, zatímco GABA, glycin a taurin působí inhibičně jako přenašeče útlumu. Ve všech epileptických ložiskách byl dokázán pokles volných aminokyselin. Dekarboxylací kyseliny glutamové vzniká GABA, která působí jako mediátor na inhibičních synapsích mozku. V některých epileptických ložiscích byla zjištěna porucha dekarboxyláz, která může vést k nedostatku GABA a vzniku patologické aktivity.

Deficit pyridoxinu

Pyridoxin se účastní oxidačního metabolismu a metabolismu aminokyselin, zejména dekarboxylace kyseliny glutamové na inhibiční přenašeč GABA.

Intracelulární nadbytek amoniaku

Může jít o zvýšenou produkci, o poruchu detoxikace amoniaku (hyperamonemie), případně o kombinaci obou mechanismů.

Nadbytek acetylcholinu na synapsích

Může být důsledkem jeho zvýšené produkce, zvýšeného uvolňování nebo inhibice cholinesterázy.

Porucha neuronální membrány

Skladba membrány je dána geneticky. Známé jsou poruchy ve smyslu zastoupení jednotlivých složek fosfolipidů, poruchy transportu vápníku membránou, spojené se zvýšenou permeabilitou a zvýšeným přestupem vápníku do buněk.

Zvýšená permeabilita ložiska pro přestup excitačních látek

V některých epileptických ložiscích byla prokázána zvýšená propustnost hematoencefalické bariéry. Porušení bariéry vede k nahromadění kyseliny listové v ložisku. Kyselina listová působí jako účinný inhibitor transportu kyseliny glutamové, jejíž nahromadění může vést k epileptické aktivitě.

Porucha metabolismu biogenních aminů

Monoaminy jsou modulátory úrovně podráždění jak ohniska, tak i jiných struktur CNS. V některých typech epileptických ložisek byl zjištěný úbytek noradrenalinových zakončení. Zvýšení noradrenalinu v mozku vede ke zvýšené ochraně proti křečím, nedostatek naopak zvyšuje epileptickou aktivitu.

2.4 Přehled moderních antiepileptik

Termínem antiepileptika se označují farmaka vhodná k symptomatické terapii různých forem epilepsie, protože zvyšují křečový práh (respektive snižují křečovou pohotovost) a přitom nesnižují excitabilitu jiných motorických funkcí. Zesílení inhibiční komponenty a oslabení aktivačních vlivů má potlačit sklon k hyperexcitaci. V příznivém případě antiepileptika úplně zabrání výskytu epileptických křečí. Mají mít co možná nízký sedativně-hypnotický účinek (13).

Pro krátké trvání jednotlivého záchvatu je akutní terapie stěží možná. Antiepileptika se používají mnohem spíše k profylaxi epileptických záchvatů a to vyžaduje jejich chronickou aplikaci. Jenom při status epilepticus (série na sebe navazujících opakovaných záchvatů tonicko-klonických křečí) je indikována akutní terapie – většinou některým benzodiazepinem, podle možnosti i.v. anebo, je-li nutno, rektálně (14).

Farmakologické mechanismy působení antiepileptik

Antiepilepticky působí léčiva buď jedním, nebo i několika z následujících farmakologických mechanismů:

Přispívají ke stabilizaci membrán neuronů:

- léčiva vázající se na napěťově řízený sodíkový kanál v oblasti jeho inaktivačních vrátek (např. phenytoin, carbamazepin, lamotrigin), a prodlužující tak stav inaktivace (12)

Skutečnost, že hyperaktivní nervové buňky ve srovnání s normálními buňkami tlumí antiepileptika přednostně, je dána téměř šťastnou okolností, že intenzita blokády Na⁺-kanálů je závislá na jejich funkčním stavu: čím častěji za určitou časovou jednotku proběhne depolarizace, tím více molekul farmaka se váže na kanálové proteiny a tím silnější je inhibice. Z toho vyplývá určitá selektivita pro ty nervové buňky, které inhibici potřebují. Pro toto chování farmaka, které je známo také u antiarytmik, existuje anglický termín „use dependence“ (závislost na funkci) (13).

- léčiva vázající se na T-typ napěťově řízených vápníkových kanálů, a tím snižující jejich aktivitu (např. ethosuximid, trimethadion). Hyperaktivita T-typu vápníkových kanálů např. v thalamu je považována za významný spouštěč epileptických záchvatů typu absence;

Ovlivňují inhibiční nebo excitační neurotransmiterové funkce:

- léčiva usnadňující vliv inhibičního neurotransmiteru GABA na GABA_A-receptorech, čímž je v důsledku zvýšeného vstupu chloridových iontů do nervových buněk hyperpolarizací stabilizována jejich membrána vůči bezprostředně následujícím akčním potenciálům. Neuron je méně excitabilní. Gabaergně mohou antiepileptika působit buď alosterickým ovlivněním GABA_A-receptorů, jsou-li ligandy některého z vazebných míst na receptorovém komplexu obsaženém v transmembránové proteinové struktuře chloridového kanálu (např. barbituráty, benzodiazepiny), nebo vlivem nepřímým, zasahujícím do syntézy (např. valproát), biodegradace (vigabatrin, valproát), uvolňování (např. vigabatrin, benzodiazepiny) nebo zpětného vychytávání GABA (např. tiagabin),

- léčiva tlumící glutamatergní excitační vlivy (felbamát) (12)

Z historického hlediska mohou být antiepileptika řazena do tří generací (12):

I. generace – barbituráty, phenytoin, ethosuximid;

II. generace – carbamazepin, valproát, benzodiazepiny;

III. generace – gabapentin, vigabatrin, tiagabin, lamotrigin, topiramát, felbamát, levetiracetam a další. Mají zpravidla lepší farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti, menší tendenci k lékovým interakcím, nižší toxicitu. Nevýhodou je jejich vyšší cena (6).

Nová antiepileptika, která jsou k dispozici v ČR nebo v SR: felbamát, gabapentin, lamotrigin, levetiracetam, oxcarbazepin (v SR na trhu, v ČR je registrován, ale není dovážen), pregabalin, tiagabin, topiramát, vigabatrin,

zonisamid (t.č. v registraci). Nová antiepileptika mají většinou méně nežádoucích účinků a interakcí než standardní antiepileptika. Navzájem se liší svými mechanismy účinku, takže mohou být účinná u pacientů, u kterých jiná antiepileptika selhala. Všechna nová antiepileptika jsou indikovaná pro kombinovanou terapii. Pro monoterapii jsou v Evropě z nových antiepileptik schváleny gabapentin, lamotrigin, levetiracetam, oxcarbazepin, topiramát a vigabatrin. Podávání felbamátu a vigabatrinu je omezeno vzhledem k riziku nežádoucích účinků. Nová antiepileptika mají potenciál i pro „neepileptické“ indikace obdobné např. carbamazepin (15).

Carbamazepin

Carbamazepin patří k nejvíce užívaným antiepileptikům při tonicko-klonických a částečných záchvatech (skupina iminostilbenů). Je chemickým derivátem tricyklických antidepresiv a další z jeho indikací jsou maniodepresivní poruchy, a také neuropatické bolesti záchvatového typu, jako např. neuralgie trigeminu. Nežádoucí účinky jsou závislé na dávce a patří k nim ataxie, ospalost, poruchy vidění s diplopií, někdy je třeba lék vysadit pro kožní reakce, gastrointestinální obtíže či hyponatrémii. Nejzávažnějšími možnými nežádoucími účinky jsou jaterní selhání a inhibice krvetvorby (12).

Valproát

Kyselina valproová má obzvlášť široké antiepileptické spektrum (13). Valproát je využitelný jako antiepileptikum při generalizovaných záchvatech typu absencí, myoklonie, tonicko-klonických křečí. Zvyšuje obsah GABA v mozku, protože inhibuje dva enzymy, které se podílejí na její biodegradaci (GABA-transaminasu a succinyl-semialdehyddehydrogenasu). Ovlivňuje obdobně jako jako phenytoin, ale méně výrazně, funkci sodíkových kanálů a antagonizuje epileptogenní vlivy γ -hydroxybutyrátu, vyskytujícího se v savčích mozcích jako metabolit GABA. Valproát je dobře absorbován po perorálním podání. Ve srovnání s ostatními antiepileptiky má valproát relativně málo nežádoucích účinků, nemá hypnosedativní účinky a nesnižuje výrazně duševní

činnost. Asi u 10% léčených způsobuje ztrátu vlasů, nárůst tělesné hmotnosti aj. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem je hepatotoxické působení, které se může v počáteční fázi projevit zvýšenou aktivitou sérových transamináz AST. Postupně byly na trhu registrovány přípravky obsahující buď samotný valproát (kyselinu valproovou), nebo sodnou či vápenatou sůl kyseliny valproové (12).

Benzodiazepiny

Benzodiazepiny působí v organismu selektivní vazbou na specifické receptory komplexního typu, jež jsou součástí transmembránové proteinové struktury tvořící chloridový kanál a nesoucí řadu alostericky se ovlivňujících receptorových vazebných míst.

Clonazepam je lékem volby při myoklonických záchvatech, případně generalizovaných záchvatech typu absence a tonicko-klonických křečích. Uplatňuje se též jako adjuvantní lék při částečných záchvatech. Nevýhodou je, že na jeho působení vzniká relativně rychle tolerance. Nitrožilně je vhodným lékem při status epilepticus. Jeho užití je limitováno značným celkově sedativním působením, které se zvyšuje souběžným užitím alkoholu, opioidů nebo hypnosedativ.

Diazepam a lorazepam jsou benzodiazepiny používané zejména nitrožilně (příp. rektálně) ke zvládnutí status epilepticus. Diazepam má rychlý nástup účinku, ale pravděpodobně v důsledku redistribuce v organismu se může účinek rychleji vytrácet. Lorazepam má naopak nástup účinku pomalejší, trvání jeho účinku je však delší.

Clobazam je 1,5-benzodiazepin, u něhož se udávají menší sedativní účinky než u ostatních benzodiazepinů, kterým se jinak všemi ostatními farmakologickými vlastnostmi, a proto i indikací, podobá (12).

Gabapentin

Gabapentin je analogem GABA, který dobře přestupuje hematoencefalickou bariérou, avšak předpoklad, že bude působit jako GABAergní agonista, se nepotvrdil. Přesto má dobré antiepileptické účinky při tonicko-klonických a částečných záchvatech, farmakologický mechanismus jeho působení však nebyl dosud objasněn. Při klinickém užívání jsou zatím popisovány minimální nežádoucí účinky gabapentinu (somnia, ataxie, u dětí účinek progresivní) a nebyly pozorovány žádné interakce s ostatními antiepileptiky, což dává předpoklad možného užití pro kombinovanou terapii.

Vigabatrin

inhibuje GABA-transaminazu, teda enzym, který destruuje inhibiční aminokyselinu γ -aminomáselnou. Proto po podání vigabatrinu stoupá koncentrace GABA v CNS a zvyšuje se tak její inhibiční účinek. Vigabatrin je indikován jako lék další volby při těžkých formách epilepsie, které na prostředky první volby dostatečně nereagovaly (13). Zatím je hlášen jen malý výskyt nežádoucích účinků nebo interakcí s ostatními antiepileptiky (12). Jako nežádoucí účinek se zřídka objevují silná sedace, ataxie, poruchy zorného pole, případně psychotická reakce.

Lamotrigin

Lamotrigin sice svou chemickou strukturou nepřipomíná žádné z antiepileptik I. a II. generace, jeho farmakologický mechanismus účinku, spočívající v působení na úrovni sodíkových kanálů a inhibice uvolňování excitačních aminokyselin, je však obdobný jako u phenytoinu a carbamazepinu. Je lékem první volby při částečných záchvatech, včetně záchvatů se sekundární generalizací, a lze jej použít rovněž u primárně generalizovaných tonicko-klonických křečí. Je užíván jak v monoterapii, tak i v kombinované farmakoterapii. Ve druhém případě je nutno volit adekvátní dávkování. Při kombinaci s antiepileptiky, jež jsou induktory jaterních biotransformačních

enzymů (phenobarbital, primidon, phenytoin, carbamazepin), a snižují tak eliminační poločas lamotriginu, je nutné podávat zvýšené dávky. Naopak při kombinování s valproátem, který je inhibitorem jaterních enzymů, je třeba dávkování patřičně snížit (až na polovinu). K nejčastěji se vyskytujícím nežádoucím účinkům patří ospalost, bolesti hlavy, ataxie, dvojité vidění. Relativně často (asi u 3-6% léčených) se vyskytuje idiosynkratická kožní reakce. Jsou uváděny rovněž psychotropní účinky lamotriginu, potenciálně využitelné terapeuticky při bipolárních afektivních poruchách, dále zlepšení kognitivních funkcí, analgetické působení, ale i nepříznivá indukce agresivity u epileptiků (12). Lze jej považovat ze nejlépe prostudované nové antiepileptikum s širokým indikačním spektrem a pozitivními psychotropními účinky (15)

Topiramát

U topiramátu byla prokázána řada účinků, které vykazují ostatní antiepileptika. Navíc je inhibitorem karboanhydrasy, proto je vhodné zajistit u léčeného zvýšený příjem tekutin, aby se omezilo riziko tvorby ledvinových kamenů. Indikace jsou podobné jako u phenytoinu, výhodou však je, že působí méně nežádoucích účinků a méně lékových interakcí. Neměl by se podávat v těhotenství a u malých dětí. Z méně nebezpečných nežádoucích účinků se objevují ospalost, apatie, nervozita a poruchy koncentrace, a dále parestezie (12).

Felbamát

Chemicky je felbamát analogen obsolentního anxiolytika meprobamátu. Hlavní mechanismus jeho širokého antiepileptického působení není objasněn, může to být i více mechanismů podobně jako u topiramátu. Je využíván u parciálních i generalizovaných tonicko-klonických epileptických záchvatů. Felbamát vykazuje protektivní účinky v preklinických modelech ischemie mozku. Akutně se vyskytující nežádoucí účinky felbamátu jako nauzea, anorexie, podrážděnost, poruchy spánku a poruchy vidění bývají mírné, je však nutné pamatovat na možné riziko vzniku nebezpečné aplastické anémie a

poškození jaterních funkcí, zaznamenaných zatím v poměru 1 pacient na 4000 léčených (12).

Tiagabin

Tiagabin je dalším z analogů GABA. Dobře prostupuje přes hematoencefalickou bariéru a inhibuje zpětný příjem GABA do neuronů i buněk glie, protože se váže na jeden ze čtyř známých transportérů GABA, který je přítomen v membránách obou těchto typů mozkových buněk. Synaptická koncentrace GABA se tak významně zvýší, a tím se také prodlužuje její inhibiční působení na příslušných GABAergních synapsích a zvětšuje se jeho mohutnost. Tiagabin je využíván zejména při parciálních záchvatech. Dosud popsaný profil nežádoucích účinků zahrnuje únavu, sedaci, bolesti hlavy, třes, průjem, zmatenost a depresi (12).

Levetiracetam

Levetiracetam se používá jako lék volby při léčbě záchvatů s parciálním nástupem bez sekundární generalizace nebo s ní u pacientů s epilepsií. Z nežádoucích účinků se může vyskytovat ospalost, astenie, závratě a gastrointestinální obtíže (19). Mechanismus účinku je unikátní, váže se na synaptický vesikulární protein SV2A. Vykazuje silnou antiepileptickou aktivitu a jeví se jako jeden z nejbezpečnějších léků. Nebyla prokázána žádná léková interakce (15).

Oxcarbazepin

Je lék k léčbě parciálních a generalizovaných tonicko-klonických záchvatů; indikován jako monoterapie i kombinovaná terapie epilepsie. Nežádoucí účinky jsou únava, závratě, bolesti hlavy, ospalost, nauzea, zvracení, kožní vyrážka, diplopie, neostře vidění, leukopenie, trombocytopenie aj. (19).

Pregabalin

Je nový lék, klinicky u nás používán od roku 2005, nejčastěji v kombinované terapii parciálních epilepsií. Jeho mechanismus účinku je podobný jako u gabapentinu. Jeho podávání vyžaduje opatrnost u nemocných s poruchou funkce ledvin. Nebyla prokázána interakce s jinými antiepileptiky. Incidence nežádoucích účinků se během dlouhodobého sledování nezvyšovala, nejčastější byla somnolence a závratě (15).

Zonisamid

Zonisamid se svojí strukturou nepadobá ostatním antiepileptikům. Je podáván nově v Evropě, v ČR probíhá jeho registrace. Je používán jako lék volby u refrakterních parciálních záchvatů u dospělých. Výsledky studií jsou slibné, avšak vyžadují další studie (15).

Primidon

Patří do 1. generace antiepileptik, a proto jej nelze označit jako moderní antiepileptikum. Jelikož je součástí terapie pacientů, u kterých jsem hodnotila nežádoucí účinky, uvádím jeho krátký popis.

Primidon se dobře absorbuje z trávicího traktu a jeho biologický poločas (přibližně 3 hod.) prodlužují jeho aktivní metabolity phenobarbital a phenylethylmalonamid až na 7-8 hodin. Mechanismus jeho antiepileptického účinku není znám, ale phenobarbital zvyšuje frekvenci otevírání chloridových kanálků ionotropních GABA receptorů. Má příliš silné tlumivé působení, ale je výhodný pro chronické dávkování, bývá nadále volen u pacientů alergických na ostatní antiepileptika nebo také u dětí. Z širšího klinického užívání byl vytlačen.

Antiepileptika patří mezi léčiva, jejichž plazmatickou koncentraci je často nutné monitorovat; mají celou řadu nežádoucích účinků a závažných lékových interakcí (tab.2) (12).

Monitorování hladiny antiepileptika v krvi je ovšem jednodušší při podávání jediné látky. Protože závislost plazmatické koncentrace antiepileptik na dávkování je nejistá, je účelné koncentraci v plazmě opakovaně měřit (13). Vyšetření hladiny je i prevencí možného předávkování léků, které se může projevovat psychickým útlumem, mozečkovou symptomatologií s ataxií, nystagmem, poškozením krvetvorby (16).

Provádí se laboratorní biochemická a hematologická vyšetření s ohledem na konkrétní užívané léky a orgánové funkce (2). Vyšetření plazmatických hladin antiepileptik má význam tam, kde je léčba problematická, např. není dostatečně účinná nebo se projevuje léková toxicita. Naopak opakovaná vyšetření lékových hladin u plně kompenzovaných pacientů nejsou příliš přínosná.

2.5 Nežádoucí účinky antiepileptik (NÚ)

NÚ z hlediska délky trvání mohou být **akutní** a **chronické** a dále buď **reverzibilní** nebo **ireverzibilní**.

NÚ na CNS:

útlum, únava, ospalost, poruchy rovnováhy, závratě, ataxie, poruchy řeči, koordinace, pozornosti, spánku, svalového napětí a hybnosti, změny chování, poruchy nálady, anxieta, halucinace, psychózy

NÚ na GIT:

nauzea, zvracení, sucho v ústech nebo zvýšené slinění, změna chuti k jídlu, změna tělesné hmotnosti, stomatitis, gingivitis, glositis, gastritis, zácpa, průjem, bolesti břicha

Další NÚ:

alergické reakce, změny krvevorbny, kožní změny, osteoporóza, oční změny, ovlivnění fertility a vývoje plodu, ovlivnění potence

Tab.1 Specifické NÚ jednotlivých antiepileptik shrnuje následující tabulka

Lék	Nežádoucí účinky
ethosuximid	nauzea, vomitus, bolesti hlavy, ospalost, letargie, vyrážka, erythema multiforme, amnestické a kognitivní funkce, anorexie, hepatotoxicita, anémie, hirsutismus
phenobarbital	únavnost, lhostejnost, deprese, poruchy paměti, impotence, hypokalcémie, osteomalacie, karence kyseliny listové, poruchy krvevorbny, exfoliativní dermatitida, hepatotoxicita, nefropatie, dyskinezy, tromboflebitidy
phenytoin	ataxie, nystagmus, ospalost, hyperplazie dásní, hirsutismus, diplopie, karence kyseliny listové, orofaciální dyskinezy, vyrážka, krevní dyskrázie, hepatotoxicita, teratogenní působení (rozštěpy patra), útlum u dětí, zmnožení záchvatů, kognitivní poruchy, tremor, hepatotoxicita, nefrotoxicita
gabapentin	ospalost, diplopie, ataxie, bolesti hlavy, třes, zvýšení tělesné hmotnosti, myalgie, leukopenie, kožní změny
carbamazepin	únava, sedace, diplopie, ospalost, bolesti hlavy, nauzea, srdeční arytmie, orofaciální dyskineze, syndrom z odnětí, fotosenzibilizace, hepatotoxicita, agranulocytóza, aplastická anémie, porfyrie, poruchy potence
clonazepam	únavnost, ospalost, ataxie, vyrážka, trombocytopenie, hepatotoxicita
lamotrigin	bolesti hlavy, ospalost, diplopie, ataxie, diseminovaná intravaskulární koagulopatie, selhání jater především v kombinaci s VPA, exfoliativní dermatitida, imunosuprese, periferní neuropatie
topiramát	ospalost, obluzenost, únavnost, nervozita, nežádoucí úbytek tělesné hmotnosti, kognitivní poruchy, nefrolitiasa, alopecie, akné, leukopenie, anemie

valproát	dyspeptické obtíže, nauzea, vomitus, ospalost, ztráta vlasů, nechutenství, aplastická anémie, trombocytopenie, leukopatie, hepatotoxicita, akutní pankreatitida, zvýšení hmotnosti, posturální třes, syndrom polycystických ovarií
vigabatrin	ospalost, zmatenost, přírůstek hmotnosti, poruchy chování, psychóza, poruchy zorného pole, excitace u dětí, hyperplazie gingiv
felbamát	aplastická anémie, hepatotoxicita
tiagabin	tremor, dyskinezy, defekty zorného pole, alopecie, pocení, poruchy menstruačního cyklu, myalgie, častější infekce
levetiracetam	tremor, parestézie, útlum, neutropenie, trombocytopenie, pancytopenie
sultiam	metabolická acidóza, hyperpnoe, parestezie
primidon	anémie, leukopenie, trombocytopenie, osteoporóza, onemocnění pojiva, ospalost, nystagmus, vyrážka, únava, deprese, poruchy paměti
oxcarbazepin	únava, asténie, závratě, bolesti hlavy, ospalost, nauzea, zvracení, hyponatrémie, kožní vyrážka, diplopie, neostře vidění, méně často: leukopenie, trombocytopenie, zvýšení transamináz a alkalické fosfatázy
pregabalin	somnolence, závratě, ataxie, nárůst tělesné hmotnosti
diazepam	velmi rychle vzniká tolerance
clobazam	menší sedativní účinky a vznik tolerance než u ostatních benzodiazepinů
zonisamid	somnolence, ataxie, únava

Antiepileptika mají i další obecné nežádoucí účinky:

Teratogenita antiepileptik je problematičká, protože jak epilepsie, tak účinky antiepileptik jsou různorodé a nelze je od sebe oddělovat. Pacientky s těžkou epilepsií, u kterých mohou mít faktory dědičnosti větší význam než vliv farmak, navíc užívají obvykle více antiepileptik a ve vysokých dávkách. Novorozenci matek léčených antiepileptiky mají asi dvojnásobně zvýšené riziko kongenitálních malformací (17). U valproátu je pravděpodobně u některých pacientek možná souvislost rizika výskytu velké vrozené vývojové vady plodu s podávanou dávkou valproátu. Kombinace dvou a více antiepileptik riziko poškození plodu zvyšují. Zejména rizikové jsou kombinace valproátu s lamotriginem a jiné kombinace valproátu, benzodiazepinů a carbamazepin (17).

Přerušení léčby antiepileptiky

Dojde-li k náhlému přerušení léčby antiepileptiky náhodou nebo záměrně, výsledkem může být zvýšení frekvence i intenzity záchvatů. Na zhoršení klinického stavu se může podílet samotný vliv náhlého odnětí antiepileptika a potřeba průběžného potlačování vzniku dalších záchvatů.

Předávkování

Antiepileptika jsou léčiva s reálnými nebo potenciálními depresivními účinky na centrální nervový systém. Po předávkování vysokými dávkami je nejnebezpečnějším projevem útlum dýchání, který může být potencován dalšími látkami, například alkoholem (17).

Deprese

Jediným cílem protizáchvatové léčby je zlepšení celkové kvality života nemocných. Nejde však zdaleka jen o potlačování záchvatů samotných, ale též o interiktální kondici nemocných. Někdy totiž mohou nepoznané a neléčené

změny psychického stavu nemocným ztěžovat život více než záchvaty samotné. Neléčené psychiatrické příznaky jsou z dlouhodobého hlediska velmi rizikové. Pro rozvoj depresivní poruchy u nemocných s epilepsií se jako základní rizikové faktory uvádějí: pozitivní rodinná psychiatrická anamnéza, přítomnost organické léze (primární mozková léze či následek neurochirurgické intervence), častěji vlevo a temporálně, faktory čistě epileptické – typ záchvatů (parciální komplexní, více při předpokládaném temporálním původu, zvl. vlevo), špatná kompenzace záchvatů, delší trvání onemocnění, nepříznivý vliv některých antikonvulziv (phenobarbital, primidon, vigabatrin) a také polyterapie, nepříznivé vlivy vývojové, psychosexuální a psychosociální.

Možnosti současné antikonvulzivní léčby v mnohém přispěly ke zlepšení psychické kondice nemocných s epilepsií. Například antikonvulziva 2. a 3. generace (valproát, carbamazepin, lamotrigin, gabapentin) mají i vlastní antidepresivní a náladu stabilizující vlastnosti, nověji se také mluví o skupině stabilizátorů nálad. Proto jsou při výskytu těchto poruch u nemocných z hlediska jejich interiktálního stavu lékem volby. Jiná antikonvulziva, například phenobarbital a primidon, jsou z hlediska rozvoje depresivních příznaků riziková (11).

Spánek

Epileptické záchvaty mají tendenci se objevovat v určité denní době, přičemž denní vzorec výskytu záchvatů je vázán na patofyziologii dané epilepsie a je typický pro daného jedince s daným typem epilepsie. Záchvaty mají tzv. maskující efekt, způsobující opakovaná krátká přerušení fyziologického cirkadiánního rytmu, většinou však tento efekt není dlouhodobý. Noční záchvaty fragmentují spánek a následná denní ospalost naopak aktivuje záchvaty. Obecně platí, že spánek aktivuje epileptickou aktivitu v EEG, že 66% (v dětském věku až 90%) nemocných epilepsií má ve spánku epileptiformní fragmenty, že 25% nemocných epilepsií má záchvaty vázané na spánek. Dále je známo, že epileptické projevy aktivuje NREM spánek, že REM spánek potlačuje zejména generalizaci, a současná atonie v REM spánku potlačuje klinickou manifestaci epileptického záchvatu.

Podstatný pro charakter a kvalitu spánku může být i vliv antiepileptik, která kromě záchvatů mohou dále změnit kvalitu a strukturu spánku. Některá antiepileptika mající sedativní efekt zhoršují ospalost během dne, která může zmnožit epileptické záchvaty (nejvíce 1. generace, benzodiazepiny, carbamazepin). Některá antiepileptika mohou zvýšením váhy vyvolat, či zhoršit syndrom spánkové apnoe, který zmnožuje epileptické záchvaty ve spánku (valproát). Některá antiepileptika mohou prohlubovat a zlepšovat spánek a tím redukovat záchvaty ve spánku (primidon), výjimku tvoří nečetné generalizované epileptické záchvaty vázané na delta spánek, které tyto léky zhoršují.

Valproát nemá přesněji definovaný efekt, podle některých studií spánek stabilizuje, pravděpodobně díky kompenzaci epilepsie, podle některých zmnožuje probouzecí reakce a prodlužuje delta spánek. Carbamazepin pravděpodobně lehce zmnožuje delta spánek, zkracuje REM spánek a celkově spánkovou strukturu stabilizuje. Phenytoin může zkracovat REM spánek a zmnožovat probouzecí reakce. Phenobarbital prodlužuje spánek při krátkodobém podávání, tento efekt se postupně snižuje. Ethosuximid prodlužuje povrchní NREM spánek a lehce REM spánek, zkracuje hluboký NREM-delta spánek. Gabapentin zlepšuje spánkovou stabilitu a prodlužuje delta spánek, možno říci, že je prospěšný pro poruchy spánku. Lamotrigin pravděpodobně prodlužuje REM spánek, snižuje počet změn spánkových stádií, tím by měl zlepšovat spánkovou efektivitu. Efekt vigabatrinu není přesněji znám, nezpůsobuje průkazné změny spánkové struktury (9).

Sexuální dysfunkce (SD)

Mimo jiné je možné u pacientů i pacientek s epilepsií v relativně velkém procentu případů zaznamenat některou z poruch sexuálních funkcí. Tato problematika je většinou neprávem podhodnocována. Poruchy sexuálních funkcí jsou u pacientů s epilepsií komplexním problémem. Uplatňuje se zde více faktorů, zejména pak psychiatrická komorbidita, typ epilepsie (fokální, generalizovaná), lokalizace počátku záchvatů, dlouhodobá terapie antiepileptiky, aktuální stav kompenzace samotného onemocnění a v neposlední řadě je nutno počítat i s jistými kulturními zvyklostmi v dané

populaci. Data o výskytu SD v ženské populaci s epilepsií nejsou aktuálně k dispozici. Existují spíše ojedinělé práce, jejichž výsledky se do jisté míry rozcházejí. Většina prací studovala chronické, farmakorezistentní formy epilepsie. U těchto pacientek se nejčastěji vyskytují poruchy sexuální touhy (libida).

Mechanismus vzniku SD je multifaktoriální problém jak u mužů, tak i u žen s epilepsií. Faktory, které se na jejich genezi uplatňují, lze rozdělit do tří skupin:

- Obecné faktory
- Vliv vlastní epilepsie
- Vliv dlouhodobé antiepileptické léčby

Obecné faktory

Velmi důležitým faktorem rozvoje SD je aktuální stav kompenzace epileptických záchvatů. SD jsou častější u pacientů s vyšší frekvencí záchvatů a u pacientů s farmakorezistentní epilepsií (refrakterní epilepsie).

Vliv základního onemocnění na rozvoj SD

Epilepsie se na rozvoji SD může uplatnit několika způsoby. SD je častější u pacientů s fokálními epilepsiemi při srovnání s epilepsiemi generalizovanými.

Existují práce, které prokazují vyšší incidenci SD u pacientů s epilepsií související lokalizačně s limbickým systémem (10).

Vliv dlouhodobé antiepileptické léčby

Antiepileptika ovlivňují celou řadu neuromodulačních systémů centrálního nervového systému, což je hypotetickým předpokladem možného efektu na struktury mozku, které přímo se sexuálními funkcemi souvisejí. Antiepileptika mohou ale ovlivňovat hladiny různých hormonů, včetně hormonů souvisejících se sexuálními funkcemi. Je pravděpodobné, že většina klasických antiepileptik negativně ovlivňuje sexuální funkce. Některá data ukazují na vyšší výskyt sexuální dysfunkce při podávání primidonu a phenobarbitalu při srovnání

s carbamazepinem a phenytoinem. Podobné negativní účinky na sexuální funkce má i dlouhodobé podávání benzodiazepinů (10).

2.6 Terapie antiepileptiky

Farmakoterapie neposkytuje možnost odstranění příčin epilepsie, jen potlačí záchvaty. Musí být vždy kontinuální a dlouhodobá, relativně často po zbytek života.

Cílem protizáchvatové léčby je dosažení optimální kvality života nemocných, jejich optimálního funkčního stavu (2).

Vlastní farmakoterapii lze rozdělit na několik úseků (6):

Zahájení terapie, průběh terapie, ukončení terapie, léčbu dlouhodobou a akutní (léčba status epilepticus).

2.6.1 Zahájení terapie

Rozhodnutí o zahájení dlouhodobé terapie po prvním prodělaném epileptickém záchvatu je individuální a navazuje na diagnostický postup a diferenciatně diagnostickou rozvahu.

U většiny pacientů se doporučuje vyčkat s terapií do první recidivy, kdy se naplní základní požadavek pro diagnózu epilepsie - opakované záchvaty.

Pro zahájení léčby platí několik pravidel:

- Diagnóza epilepsie by měla být jistá
- Začíná se vždy monoterapií
- Většinou se zpočátku volí nízké dávky antiepileptik, které se pomalu zvyšují až do klinického efektu nebo nástupu nežádoucích účinků

- Není-li dosaženo dostatečného terapeutického účinku, použít lék druhé volby
- Selže-li i druhý lék, volit kombinaci preparátů s přihlédnutím na jejich lékovou interakci
- Podle možnosti volit léky s retardovaným účinkem pro jejich minimální kolísání hladin v séru (16)

Výhodná pro vstupní terapii jsou antiepileptika širokospektrá, účinná u více typů záchvatů. Patří k nim valproáty, z novějších látek lamotrigin a topiramát. V současné době mezi doporučovanými léky první volby převažují valproáty (u záchvatů primárně generalizovaných) a carbamazepin (u záchvatů ložiskových).

Příklady volby antiepileptik u různých typů epileptických záchvatů shrnuje následující tabulka: (12)

Typ záchvatu	Lék 1. volby	Lék další volby
Parciální záchvaty	carbamazepin phenytoin valproát lamotrigin	vigabatrin clobazam phenobarbital acetazolamid gabapentin topiramát
Generalizované záchvaty		
tonicko-klonické	valproát	vigabatrin
tonické	carbamazepin	clobazam
klonické	phenytoin lamotrigin	phenobarbital
absence	ethosuximid valproát	clonazepam lamotrigin acetazolamid
atonie	clonazepam clobazam	lamotrigin carbamazepin phenytoin acetazolamid

Terapie **status epilepticus** vyžaduje okamžitě účinné zásahy, jiné než při terapii základního epileptického onemocnění (13). Téměř vždy je potřebné nitrožilní podání antiepileptik (event. rektálně, 6). U většiny pacientů je diazepam nejúčinnější látkou pro ukončení záchvatů. Nitrožilně podaný diazepam může tlumit dýchání. Základem další terapie je při status epilepticus nitrožilně podávaný phenytoin, který je účinný a nevyvolává útlum (17).

Farmakoterapie se zahajuje vždy monoterapií, cílem je dosažení nejnižších účinných dávek léku. Při ní je nízký výskyt nežádoucích účinků léčby, odpadají lékové interakce a rovněž compliance bývá dobrá. Chybou je však nevyužití maximálních tolerovaných dávek léku a ukvapený přechod na lék jiný či na polyterapii. Tedy nevyužití plné potence léku, který může být pro nemocného prospěšný (2).

2.6.2 Průběh terapie

V případě neúspěchu monoterapie je většinou epileptologů doporučována alternativní monoterapie jiným lékem. Snižování prvního léku má být pozvolné a opatrné a zahajuje se až po dosažení terapeutických dávek léku nového (18). Druhé antiepileptikum navodí remisi již jenom u asi 10% nemocných. Třetí lék v pořadí pomůže méně než u 5% pacientů (6). Pokud není monoterapie dostatečně úspěšná (u 30 – 50% pacientů) obvykle se přistupuje k tzv „racionální polyterapii“ (18).

Dvojkombinace je často nutná a vhodná, zatímco kombinace 3 a více antiepileptik je přípustná zcela výjimečně a obvykle představuje selhání zvolené terapie.

Rizika polyterapie mohou být četná. Patří mezi ně nežádoucí účinky, lékové interakce, vyšší riziko teratogenicity, horší hodnotitelnost účinnosti, nutné častější monitorování a nákladnější léčba. Zásadní výhodou polyterapie by mělo být zvýšení účinnosti a šíře terapeutického spektra.

Polyterapie vede k úplné kompenzaci pouze u dalších 3-5% pacientů (6).

Lékové nežádoucí farmakokinetické interakce by měly být minimální (tab.2).

Tab.2 Lékové interakce (12)

Změna účinku	Vlivem léku	Koncentrace v krvi	Mechanismus
ethosuximidu	valproátu	zvýšena	enzymová inhibice
	carbamazepinu	snížena	enzymová indukce
phenobarbitalu	valproátu	zvýšena	enzymová inhibice
	rifampicinu	snížena	enzymová indukce
phenytoinu	valproátu	zvýšena	enzymová inhibice
	chloramphenicolu		
	izoniazidu		
	disulfiramu		
	fluoxetinu		
	amiodaronu	nejasný	
carbamazepinu	valproátu	zvýšena	enzymová inhibice
	cimetidinu		
	erythromycinu		
	izoniazidu		
lamotriginu	valproátu	zvýšena	enzymová inhibice
	phenytoinu	snížena	enzymová indukce
	carbamazepinu	zvýšena	enzymová indukce
valproátu	salicylátů	zvýšena	vytěsnění z vazby na bílkoviny a možná enzymová inhibice
topiramátu	phenytoinu	snížena	enzymová indukce
	carbamazepinu		

Součástí léčby epilepsie jsou nutná režimová opatření:

- Spánkový režim - pravidelnost
- Dieta – zákaz požívání alkoholu
- Fyzická aktivita – ne výšky a hyperventilace
- Pracovní omezení – nevhodné noční směny
- Schopnost řízení motorových vozidel – podléhá Vyhlášce ministerstva zdravotnictví č.277/2004 sb. o řízení motorových vozidel
- Vyvolávající faktory - fotosenzitivita

Kolem 20% nemocných trpí refrakterní (tzn. farmakorezistentní epilepsií), kterou se nepodaří medikamentózní léčbou zvládnout (6). V případě farmakorezistence se může přistoupit k chirurgické léčbě. Obvykle se při zákroku odstraní oblast mozku zodpovědná za vznik a šíření záchvatu. Nejčastěji se užívá u epilepsií vycházejících z oblasti čelního a spánkového laloku (20). Zejména u fokálních symptomatických a kryptogenních epilepsií jsou výsledky velmi dobré. Jinou variantou je metoda intrakraniální stimulace cílená na převážně inhibiční oblasti mozku.

Zvláštním a poměrně novým typem léčby je tzv. vagová stimulace. Patří v podstatě mezi chirurgické typy léčby. Principem je fakt, že podrážděním bloudivého nervu se ovlivní elektrická aktivita mozku příznivým směrem – omezení či zabránění vzniku záchvatů. Mechanismus účinku není znám. Vlastní zákrok spočívá v implantaci stimulatoru do podkoží nadklíčkové oblasti, který průběžně a přerušovaně stimuluje bloudivý nerv. V případě aury může zahájenou stimulací ovlivnit vznik a průběh záchvatu (20).

2.6.3 Ukončení terapie

Při velmi příznivém průběhu a kompenzaci pacienta lze uvažovat o ukončení terapie. Bere se vždy v úvahu individuální riziko recidivy záchvatů.

Ukončení léčby by mělo být postupné, řádově v měsících. Asi 60-75% dětí a 50-60% dospělých zůstane po ukončení medikace v dlouhodobé remisi (6).

Farmakologie vhodně volenými antiepileptiky bývá úspěšná až u 75% pacientů, u nichž zcela potlačí epileptické záchvaty nebo alespoň radikálně sníží jejich frekvenci a intenzitu.

Léčba je důležitá, protože s každým záchvatem, který sám o sobě může být nebezpečný, se prohlubují i trvalé patologické změny v mozku (12).

3 Praktická část

3.1 Popis metody

Na podzim 2007 jsem navštěvovala epileptickou poradnu na neurologické klinice Fakultní nemocnice v Hradci Králové. K hodnocení nežádoucích účinků antiepileptik jsem měla k dispozici dotazník (viz. příloha č. 1). Celkem jsem dotázala 23 pacientů různého věku, pohlaví, s rozdílnou osobní a farmakologickou anamnézou. Zaměřila jsem se především na průběh terapie za posledních 12 měsíců.

Podle farmakologické anamnézy jsem pacienty rozdělila do skupiny léčené monoterapií a skupiny léčené kombinovanou terapií. Monoterapii jsem dále rozdělila podle generací antiepileptik a kombinovanou terapii podle počtu různých antiepileptik.

Použitý dotazník se skládá z úvodu a tří částí. V úvodu jsou základní informace o pacientovi a jeho onemocnění. V části A jsou informace o frekvenci výskytu a typech záchvatů. Část B popisuje vliv antiepileptik na nervový systém. Pacienti v této části hodnotili změny zrakových funkcí (diplopii, nystagmus), poruchy řeči, stupeň sedace zahrnující denní únavu a ospalost, bolesti hlavy, podrážděnost, depresi, subjektivně vnímané zhoršení paměti, pokles sexuálního libida a celkovou denní aktivitu (skleslost, napětí, obavy z dalšího záchvatu). Poruchy pohybových funkcí nebylo možno vyšetřovat, proto jsem se pacientů na ně pouze dotazovala. V části C dotazníku jsou otázky týkající se nežádoucího vlivu antiepileptik na trávicí soustavu (nevolnost, průjem, zácpa), kůži a sliznici (sucho v ústech, akné, alergie, hirsutismus) a otázky hodnotící změny v laboratorních testech pacientů.

Každá odpověď pacienta je ohodnocena zátěžovými body. Pomocí těchto bodů jsem srovnávala výskyt nežádoucích účinků v rámci monoterapie a kombinované terapie a nakonec rozdíl mezi monoterapií a kombinovanou terapií.

Základní charakteristika souboru

Tab. 1 Soubor pacientů

Počet pacientů	23
Ženy	14
Muži	9
Průměrný věk	33,5

V epileptické poradně jsem dotázala 23 pacientů - 14 žen ve věku od 18 let do 50 let a 9 mužů ve věku od 25 let do 65 let. Věkový průměr těchto pacientů je 33,5 let. Monoterapií je léčeno 13 pacientů, kombinovanou terapií 10 pacientů. Jejich terapie zahrnuje antiepileptika 1., 2. a 3. generace.

Nežádoucí účinky antiepileptik jsou hodnoceny pomocí zátěžových bodů. Pacienty jsem označila podle čísel dotazníků.

4 Výsledky

4.1 Monoterapie

4.1.1 Monoterapie antiepileptiky 1. generace

Tab. 2 Charakteristika skupiny

Pacient	Pohlaví	Věk	Délka onemocnění	Antiepileptika
10	žena	39	36 let	primidon
11	žena	37	19 let	primidon

Pacientka č. 10 trpí hyperparathyreoidismem a levostrannou hemiparezou. Byla u ní zjištěna polyvalentní alergie na antiepileptika – valproát, carbamazepin, phenobarbital, lamotrigin, phenytoin.

Pacientka č. 11 trpí sociální fobií, proto současně s antiepileptiky užívá antidepresiva. Byla u ní zjištěna také hypokalcémie a exantém po lamotriginu.

Tab. 3 Hodnocení části **A** dotazníku – výskyt záchvatů

Pacient	Počet záchvatů od minulé návštěvy lékaře	Celkový počet záchvatů od zahájení terapie	Zátěžové body podle četnosti záchvatů
10	0	nelze určit	0
11	0	4	0

U obou pacientek nedošlo k záchvatu za posledních 24 měsíců.

Tab. 4 Hodnocení části **B** dotazníku – nežádoucí neurotoxické účinky

Pacient	Nežádoucí účinek	Zátěžové body	Zátěžové body Celkem
10	sedace	25	100
	bolest hlavy	50	
	deprese	5	
	paměť	15	
	podrážděnost	5	
11	zrak	5	80
	sedace	5	
	podrážděnost	5	
	denní aktivita	35	
	deprese	25	
	paměť	5	

U obou pacientek se vyskytují četné nežádoucí účinky. Nervový systém pacientky č. 10 může být ovlivněn upoutáním na invalidním vozíku. U pacientky č. 11 mohou být nežádoucí účinky posíleny depresemi.

Tab. 5 Hodnocení části **C** dotazníku – ostatní nežádoucí účinky

Pacient	Nežádoucí účinek	Zátěžové body	Zátěžové body Celkem
10	zácpa	5	15
	sucho v ústech	10	
11	průjem	3	48
	zácpa	5	
	sucho v ústech	10	
	hirsutismus	15	
	akné	15	

Tab. 6 Celkový přehled zátěžových bodů

Pacient	Část dotazníku/ zátěžové body				Antiepileptikum	Průměr Zátěžové body
	A	B	C	B+C		
10	0	100	15	115	primidon	121,5
11	0	80	48	128		

V tabulce je celkový přehled zátěžových bodů. Součet B+C udává celkový výskyt nežádoucích účinků. Sloupec A ukazuje přehled záchvatů, tudíž účinnost terapie za sledované období. Monoterapie primidonem je u obou pacientek po dobu 2 let 100% úspěšná, ale provází ji výskyt nežádoucích účinků.

4.1.2 Monoterapie antiepileptiky 2. generace

Tab. 7 Charakteristika skupiny

Pacient	Pohlaví	Věk	Délka onemocnění	Antiepileptika
6	muž	57	26 let	valproát
13	muž	37	10 let	valproát
17	žena	45	9 let	valproát
9	žena	22	7 let	carbamazepin
12	žena	22	8 let	carbamazepin
16	žena	50	8 let	carbamazepin
21	žena	41	7 let	carbamazepin

Ve skupině pacientů, kteří užívají antiepileptika 2. generace, jsou 2 muži a 5 žen ve věku od 22 do 57 let.

U pacienta č. 6 během redukce valproátu došlo k recidivě záchvatů. V průběhu roku mu byla zvýšena denní dávka valproátu z 0 – 0 - 250 mg na 0 - 0 – 750 mg. Záchvaty souvisí se střídáním dne a noci. Pacient také užívá antihypertenziva.

Pacient č. 13 podstoupil radikální radioterapii a chemoterapii pro oboustranné metastazující postižení seminomem. Jeho záchvaty jsou také závislé na střídání dne a noci.

U pacientky č. 9 se od začátku terapie carbamazepinem objevil atopický ekzém.

Pacientka č. 12 popisuje zvláštní auru. V pravé polovině zorného pole vidí vlnění vody. Jde za tímto vlněním a pak upadá do bezvědomí.

Pacientka č.16 onemocněla epilepsií po úrazu hlavy. Její záchvaty jsou vyvolány většinou rozčilením a jsou předcházeny aurou. Také udává, že má při chůzi tendence přepadávat dopředu. Pacientka užívala valproát a carbamazepin. Po vysazení valproátu nedošlo k recidivě záchvatů.

U pacientky č. 21 byla diagnostikována sekundární epilepsie po operaci hematomu v temporálním laloku.

Tab. 8 Hodnocení části **A** dotazníku – výskyt záchvatů

Pacient	Počet záchvatů od minulé návštěvy lékaře	Celkový počet záchvatů od zahájení terapie	Zátěžové body podle četnosti záchvatů
6	2	9	30
13	2	15	45
17	0	0	0
9	0	5 - 10	0
12	0	3	0
16	0	nelze určit	0
21	0	1	0

Pouze u dvou pacientů se během terapie vyskytly záchvaty. Pacient č. 6 měl 2 záchvaty za rok a pacient č. 13 měl 2 záchvaty během 6 měsíců. U ostatních je terapie úspěšná.

Tab. 9 Hodnocení části **B** dotazníku – nežádoucí neurotoxické účinky

Pacient	Nežádoucí účinek	Zátěžové body	Zátěžové body Celkem
6	zrak sexuální funkce denní aktivita	5 5 15	25
13	zrak sedace poruchy řeči denní aktivita deprese paměť	10 25 10 15 15 50	125
17	sedace bolest hlavy denní aktivita	5 10 15	30
9	sedace bolest hlavy podrážděnost deprese denní aktivita	5 3 5 5 15	33
12	zrak sedace podrážděnost deprese paměť	10 10 5 5 5	35
16	poruchy řeči bolest hlavy podrážděnost deprese paměť denní aktivita	5 5 5 15 15 15	60
21	poruchy řeči sedace podrážděnost paměť denní aktivita	10 5 5 50 15	85

6 ze 7 pacientů dostalo 15 zátěžových bodů za hodnocení denní aktivity. Je to součet bodů za skleslost, pocity napětí od poslední návštěvy lékaře a

obavy z možnosti dalšího záchvatu. Zvláštní je ohodnocení kognitivních funkcí 50 body. Oba pacienti uvedli, že v důsledku poruchy paměti a pozornosti nejsou schopni vykonávat původní zaměstnání.

Tab. 10 Hodnocení části **C** dotazníku – ostatní nežádoucí účinky

Pacient	Nežádoucí účinek	Zátěžové body	Zátěžové body Celkem
6	nevolnost průjem	3 3	6
13	nevolnost	3	3
17	nevolnost hirsutismus akné	3 15 15	33
9	nevolnost průjem zácpa hirsutismus akné alergie	3 3 5 15 30 15	71
12	nevolnost průjem zácpa akné alergie změna hmotnosti	3 3 5 15 30 30	86
16	nevolnost průjem zvýšený cholesterol sucho v ústech	3 3 25 10	41
21	zvýšený cholesterol alergie	10 15	25

U téměř všech pacientů se občas dostavuje pocit nevolnosti. Většina z nich také udává občasný průjem. Atopický ekzém se u pacientky č. 9 objevil od začátku terapie carbamazepinem. Pravidelné rozbory krve prokázaly u pacientek 16 a 21 zvýšený cholesterol.

Tab. 11 Celkový přehled zátěžových bodů

Pacient	Část dotazníku/ zátěžové body				Antiepileptikum	Průměr Zátěžové body
	A	B	C	B+C		
6	30	25	6	31	valproát	74
13	45	125	3	128		
17	0	30	33	63		
9	0	33	71	104	carbamazepin	109
12	0	35	86	121		
16	0	60	41	101		
21	0	85	25	110		

Monoterapie carbamazepinem je 100% úspěšná na rozdíl od terapie valproátem, avšak u té je menší výskyt nežádoucích účinků.

4.1.3 Monoterapie antiepileptiky 3. generace

Tab. 12 Charakteristika skupiny

Pacient	Pohlaví	Věk	Délka onemocnění	Antiepileptika
4	žena	24	22 let	lamotrigin
8	žena	26	1 rok	lamotrigin
25	žena	25	5 let	lamotrigin
19	žena	22	4 roky	topiramát

Ve skupině 4 mladých žen jsou zástupci 3. generace antiepileptik lamotrigin a topiramát.

V osobní anamnéze pacientky č. 4 se nachází arteriální hypertenze, alimentární obezita a kuřáctví.

Pacientka č. 8 trpí tikovou poruchou a chronickou cefaleou.

Tab. 13 Hodnocení části **A** dotazníku – výskyt záchvatů

Pacient	Počet záchvatů od minulé návštěvy lékaře	Celkový počet záchvatů od zahájení terapie	Zátěžové body podle četnosti záchvatů
4	1	7	40
8	3	3	60
25	0	8	0
19	2	nelze určit	45

Pacientka č. 4 měla 1 záchvat během 3 měsíců. Neúčinnost terapie může být ovlivněna jejím životním stylem. Jako faktor předcházející záchvat uvádí alkohol, stres, nedostatek spánku a kouření. Roční terapie lamotriginem u pacientky č. 8 také nepotlačila záchvaty, během roku prodělala 3 záchvaty. Pacientka č. 19 měla 2 záchvaty za posledních 6 měsíců. Byla jí postupně zvýšena dávka z 25 mg – 0 – 25 mg topiramátu na 50 mg – 0 – 50 mg.

Tab. 14 Hodnocení části **B** dotazníku – nežádoucí neurotoxické účinky

Pacient	Nežádoucí účinek	Zátěžové body	Zátěžové body Celkem
4	zrak	5	38
	bolest hlavy	3	
	podrážděnost	25	
	deprese	5	
8	zrak	10	175
	sedace	15	
	bolest hlavy	50	
	deprese	5	
	sexuální funkce	25	
	denní aktivita	45	
	podrážděnost	25	
25	zrak	5	10
	denní aktivita	5	
19	poruchy řeči	5	28
	sedace	10	
	bolest hlavy	3	
	podrážděnost	5	
	deprese	5	

U pacientky č. 8 je velmi vysoký počet zátěžových bodů. Nejvyšší podíl na něm mají nevladatelné denní bolesti hlavy, podstatný pokles zájmu o sexuální styk a častá skleslost a obavy z dalšího záchvatu.

Tab. 15 Hodnocení části **C** dotazníku – ostatní nežádoucí účinky

Pacient	Nežádoucí účinek	Zátěžové body	Zátěžové body Celkem
4	nevolnost	3	46
	akné	30	
	sucho v ústech	10	
	průjem	3	
8	nevolnost	20	33
	průjem	3	
	sucho v ústech	10	
25	sucho v ústech	10	10
19	nevolnost	3	36
	průjem	3	
	zácpa	5	
	sucho v ústech	10	
	akné	15	

Pacientky uvádějí podobné nežádoucí účinky. Zvláštností je pacientka č. 8, která jako jediná trpí každodenní nevolností a nutkáním na zvracení často do 1 hodiny po podání antiepileptika.

Tab. 16 Celkový přehled zátěžových bodů

Pacient	Část dotazníku/ zátěžové body				Antiepileptikum	Průměr Zátěžové body
	A	B	C	B+C		
4	40	38	46	84	lamotrigin	104
8	60	175	33	208		
25	0	10	10	20	topiramát	64
19	45	28	36	64		

Pouze u jedné pacientky je monoterapie 100% účinná i s nízkým výskytem nežádoucích účinků. U ostatních je monoterapie neúčinná a vyskytují se nežádoucí účinky. Životní styl, zahajovací terapie a hledání optimální dávky

antiepileptika mohou mít negativní vliv na účinnost monoterapie. Jelikož topiramát užívá pouze jedna pacientka nelze objektivně zhodnotit nežádoucí účinky.

4.2 Kombinovaná terapie

4.2.1 Kombinovaná terapie 2 antiepileptiky

Tab. 17 Charakteristika skupiny

Pacient	Pohlaví	Věk	Délka onemocnění	Antiepileptika
2	muž	25	11 let	valproát + lamotrigin
7	muž	49	43 let	
15	žena	25	10 let	topiramát + lamotrigin
18	žena	50	50 let	valproát + primidon
22	muž	30	7 let	valproát + levetiracetam

V této skupině jsou zařazeni 3 muži ve věku od 25 do 49 let a 2 ženy ve věku 25 a 50 let.

Pacient č. 2 trpí farmakorezistentní epilepsií. Po redukci lamotriginu na 50 mg – 0 – 100 mg se u pacienta začaly objevovat záškuby a trpěl úzkostí. Valproát byl také snížen na 500 mg – 0 – 500 mg. Snížení vedlo ke 3 záchvatům s pádem během jednoho měsíce. Po úpravě lékařem pacient užívá 100 mg – 0 – 100 mg lamotriginu a 500 mg – 0 – 750 mg valproátu za den.

Pacientka č. 18 trpí také farmakorezistentní epilepsií. Na počátek terapie primidonem se váže vznik syndromu polycystických ovarií. Pokusy o převedení na levetiracetam, tiagabin a lamotrigin byly neúspěšné. Tiagabin nesnášela, levetiracetam zhoršil zrak a během snahy vysadit primidon a nahradit jej lamotriginem se výrazně zhoršila frekvence záchvatů.

U pacienta č. 22 se začala projevovat epilepsie po úrazu hlavy. Je alergický na carbamazepin.

Tab. 18 Hodnocení části **A** dotazníku – výskyt záchvatů

Pacient	Počet záchvatů od minulé návštěvy lékaře	Celkový počet záchvatů od zahájení terapie	Zátěžové body podle četnosti záchvatů
2	10	nelze určit	200
7	3	nelze určit	55
15	0	nelze určit	0
18	6	nelze určit	120
22	0	40	0

Terapie je úspěšná u dvou pacientů. Dva pacienti jsou rezistentní vůči terapii. Zvláštností je pacientka č. 18. Kromě velkého záchvatu s bezvědomím, který má každý měsíc, uvádí přibližně 106 malých záchvatů během 6 měsíců! Do hodnocení byly započítány pouze záchvaty s bezvědomím. U pacienta č. 2 se vyskytují až 3 záchvaty za měsíc!

Tab. 19 Hodnocení části **B** dotazníku – nežádoucí neurotoxické účinky

Pacient	Nežádoucí účinek	Zátěžové body	Zátěžové body
2	zrak	30	125
	poruchy řeči	5	
	sedace	25	
	bolest hlavy	10	
	paměť	25	
7	denní aktivita	30	30
	zrak	5	
	sexuální funkce	25	
	sedace	10	
	sexuální funkce	5	
15	podrážděnost	5	30
	deprese	5	
	paměť	5	
	zrak	25	
	sedace	55	
18	bolest hlavy	5	135
	podrážděnost	5	
	deprese	15	
	denní aktivita	30	
	sedace	10	
22	bolest hlavy	25	60
	podrážděnost	5	
	deprese	5	
	denní aktivita	15	
	sedace	10	

Tabulka potvrdila předpokládaný zvýšený výskyt nežádoucích neurotoxických účinků, především sedativních a snižujících denní aktivitu, u pacientů s farmakorezistentní epilepsií. Ostatní pacienti mají více různých ale mírných nežádoucích účinků.

Tab. 20 Hodnocení části **C** dotazníku – ostatní nežádoucí účinky

Pacient	Nežádoucí účinek	Zátěžové body	Zátěžové body Celkem
2	sucho v ústech	10	10
7	žádný	0	0
15	nevolnost průjem akné zácpa	3 3 15 5	26
18	nevolnost průjem zácpa sucho v ústech hyperplazie dásní akné	3 3 5 10 20 15	56
22	nevolnost průjem zácpa sucho v ústech hyperplazie dásní akné	3 3 5 10 20 15	56

Tab. 21 Celkový přehled zátěžových bodů

Pacient	Část dotazníku/ zátěžové body				Antiepileptikum	Kombinace Generace	Průměr Zátěžové body
	A	B	C	B+C			
2	200	125	10	135	valproát + lamotrigin	2. + 3.	82,5
7	55	30	0	30			
15	0	30	26	56	topiramát + lamotrigin	3. + 3.	56
18	120	135	56	191	valproát + primidon	1. + 2.	191
22	0	60	56	116	valproát + levetiracetam	2. + 3.	116

Sloupec **A** ukazuje u dvou pacientů 100% úspěšnost terapie za sledované období a nekompenzovanost pacientů č. 2 a 18. Kombinace dvou léků ze 3. generace antiepileptik je ohodnocena nejmenším počtem zátěžových bodů. Největší počet má kombinace 1. a 2. generace léků.

4.2.2 Kombinovaná terapie 3 antiepileptiky

Tab. 22 Charakteristika skupiny

Pacient	Pohlaví	Věk	Délka onemocnění	Antiepileptika
1	muž	65	59	primidon + carbamazepin + lamotrigin
3	muž	31	31	valproát + carbamazepin + topiramát
14	muž	25	12	valproát + carbamazepin + lamotrigin
20	žena	18	15	valproát + pregabalin + lamotrigin
23	muž	36	16	carbamazepin + lamotrigin + levetiracetam

Tuto skupinu tvoří 4 muži a 1 žena ve věku od 18 do 65 let.

U pacienta č. 1 se epilepsie projevila po úrazu hlavy. Po návratu k terapii primidonem se pacient zlepšil a od té doby je bez záchvatu.

Pacient č. 3 není úplně kompenzován, kromě epilepsie trpí arteriální hypertenzí a tachykardií.

U pacienta č. 14 vedla snaha o vysazení lamotriginu ke zvýšení intenzity záchvatu, proto byl nadále ponechán v terapii.

Pacientka č. 20 s mentální retardací je farmakorezistentní a vyskytuje se u ní smíšený typ záchvatů. Záchvat se dostavuje každý den při usínání. Pozitivní vliv má pregabalin, který snížil frekvenci a intenzitu záchvatů.

Pacient č. 23 je také nekompenzován na trojkombinaci. Trpí depresemi, prodělal boreliozu a progresivně u něj dochází ke zhoršení paměti.

Tab. 23 Hodnocení části **A** dotazníku – výskyt záchvatů

Pacient	Počet záchvatů od minulé návštěvy lékaře	Celkový počet záchvatů od zahájení terapie	Zátěžové body podle četnosti záchvatů
1	1	nelze určit	20
3	3	nelze určit	60
14	12	100	240
20	min. 200	nelze určit	4000!
23	4	nelze určit	80

Přítomnost farmakorezistentních a nekompensovaných pacientů se projevila v hodnocení zátěžových bodů. U pacientky č. 20 není přesně znám skutečný počet záchvatů od minulé návštěvy, jelikož trpí záchvaty téměř každý den. Pacient č. 14 měl 12 záchvatů za 6 měsíců, pacient č. 23 prodělal 4 záchvaty za měsíc.

Tab. 24 Hodnocení části **B** dotazníku – nežádoucí neurotoxické účinky

Pacient	Nežádoucí účinek	Zátěžové body	Zátěžové body Celkem
1	žádný	0	0
3	zrak	30	100
	poruchy řeči	30	
	sedace	15	
	bolesti hlavy	5	
	podrážděnost denní aktivita	5 15	
14	zrak	20	120
	denní aktivita	15	
	poruchy řeči	10	
	sedace	25	
	podrážděnost	25	
	deprese	5	
	paměť	5	
	denní aktivita	15	
20	zrak	5	38
	sedace	25	
	bolesti hlavy	3	
	podrážděnost	5	
23	sedace	10	120
	bolesti hlavy	5	
	deprese	5	
	paměť	50	
	sexuální funkce	50	

Jeden pacient nepociťuje žádné nežádoucí účinky. U ostatních je výrazná sedace, časté je ovlivnění zraku, denní aktivity, paměti a bolesti hlavy.

Tab. 25 Hodnocení části **C** dotazníku – ostatní nežádoucí účinky

Pacient	Nežádoucí účinek	Zátěžové body	Zátěžové body Celkem
1	zácpa zvýšená hladina plazmatické glukózy	5 50	55
3	nevolnost zácpa hyperplazie dásní akné	3 5 20 15	43
14	sucho v ústech nevolnost průjem akné zácpa	10 3 3 15 5	36
20	nevolnost akné	3 15	18
23	nevolnost akné	3 15	18

Ostatní nežádoucí účinky jsou mírné s občasným výskytem. Pacient č. 1 měl dvakrát zvýšenou hladinu plazmatické glukózy.

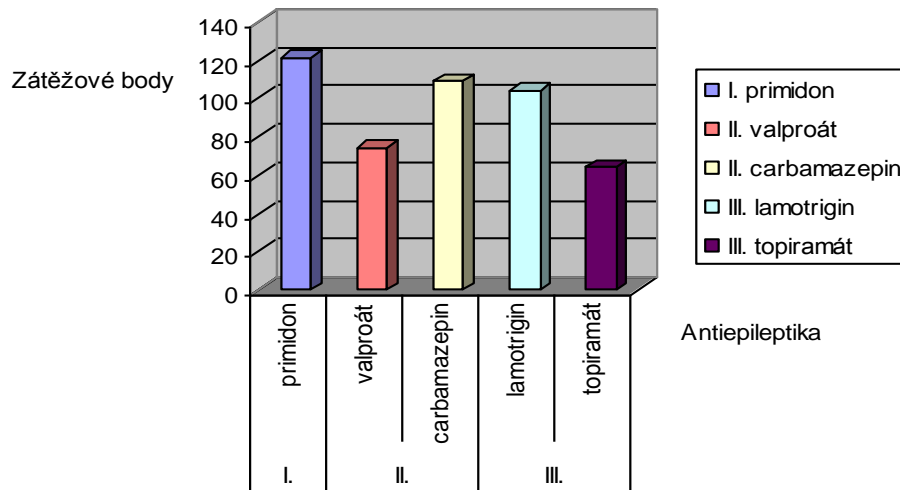
Tab. 26 Celkový přehled zátěžových bodů

Pacient	Část dotazníku/ zátěžové body				Antiepileptikum	Kombinace Generace
	A	B	C	B+C		
1	20	0	55	55	primidon + carbamazepin + lamotrigin	1. + 2. + 3.
3	60	100	43	143	valproát + carbamazepin + topiramát	2. + 2. + 3.
14	240	120	36	156	valproát + carbamazepin + lamotrigin	2. + 2. + 3.
20	4000	38	18	56	valproát + pregabalin + lamotrigin	2. + 3. + 3.
23	80	120	18	138	carbamazepin + lamotrigin + levetiracetam	2. + 3. + 3.

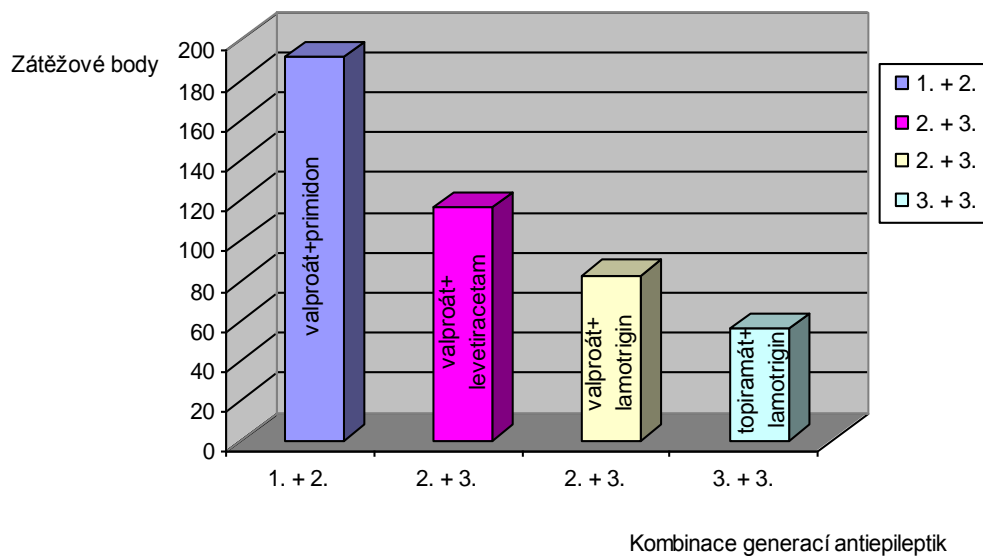
Ve sloupci A, který popisuje úspěšnost terapie, jsou vysoké hodnoty zátěžových bodů potvrzující nekompenzovanost pacientů. Zvláštností je vysoký počet zátěžových bodů za frekvenci záchvatů u pacientky č. 20 a zároveň nízký celkový počet zátěžových bodů za nežádoucí účinky.

5 Grafy

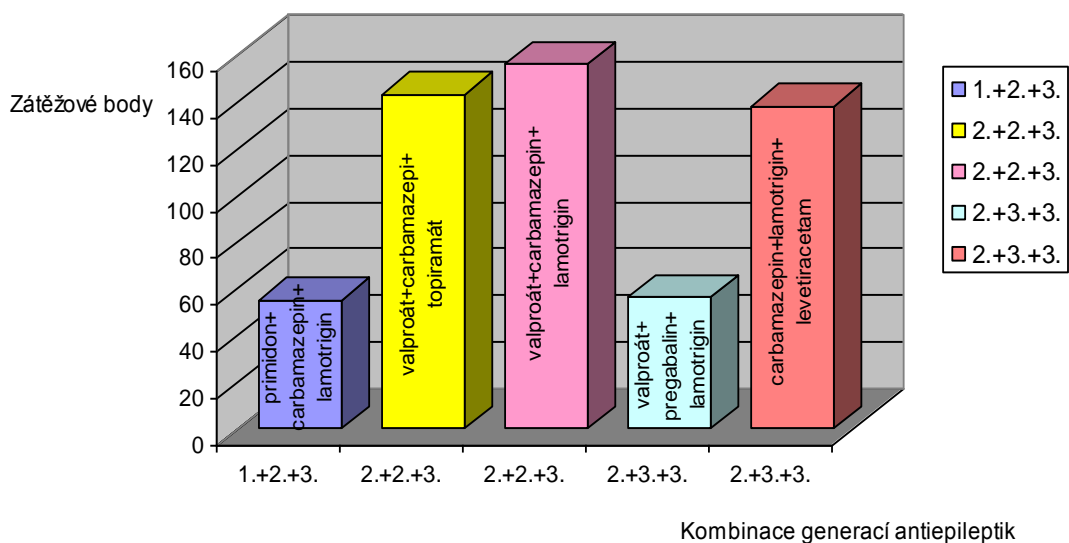
Graf č. 1 Nežádoucí účinky monoterapie podle generací antiepileptik



Graf č. 2 Nežádoucí účinky kombinované terapie 2 antiepileptiky

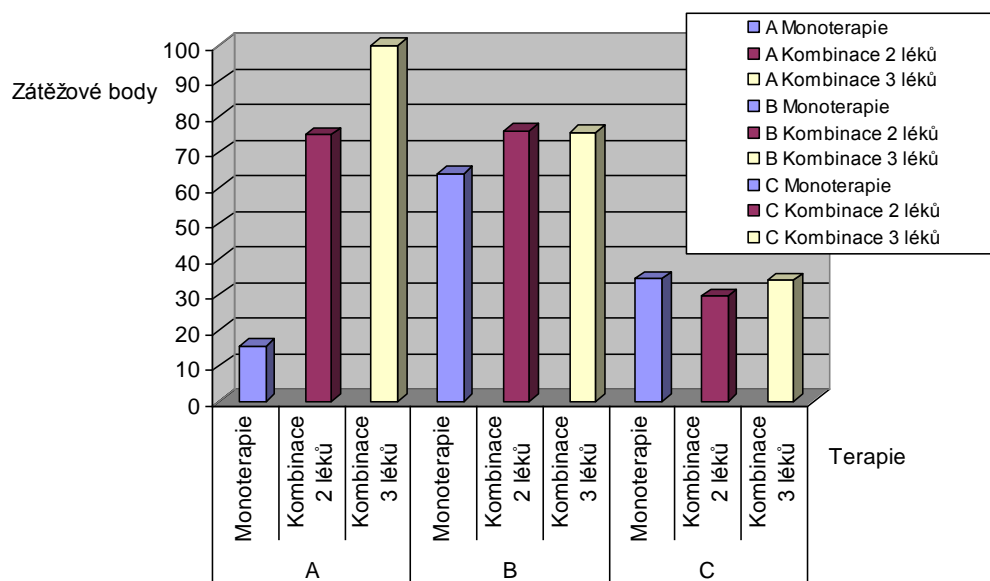


Graf č. 3 Nežádoucí účinky kombinované terapie 3 antiepileptiky



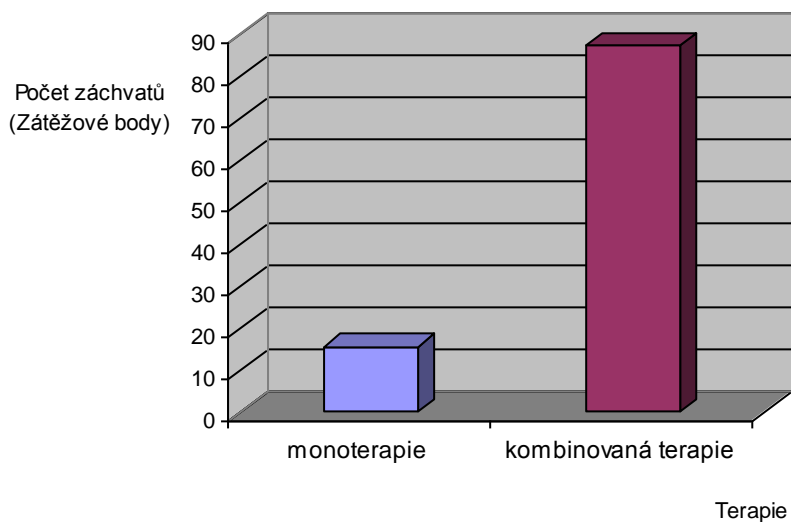
Předcházející tři grafy porovnávají počty zátěžových bodů za nežádoucí účinky jednotlivých antiepileptik rozdělených podle generací u monoterapie nebo skupiny různých antiepileptik u kombinované terapie.

Graf č. 4 Nežádoucí účinky terapie podle části A, B a C dotazníku



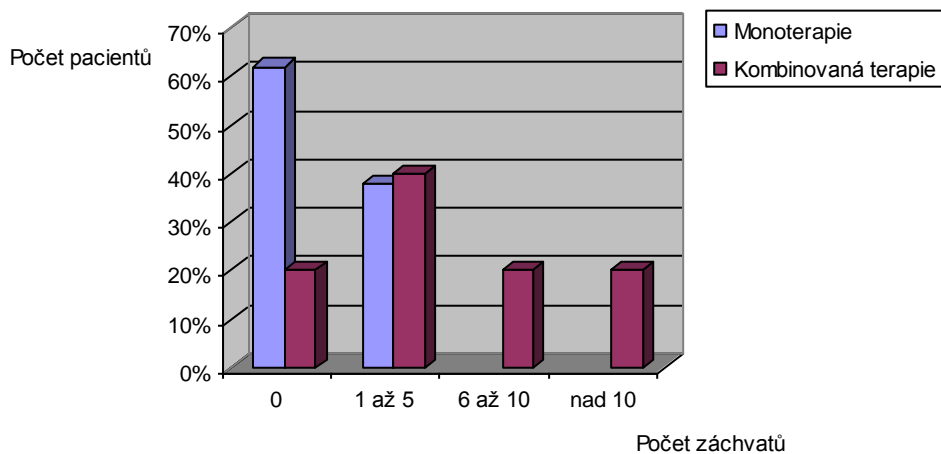
Část A charakterizuje výskyt záchvatů, z části B vyplývá vliv terapie na nervový systém a z části C vliv na ostatní systémy organismu.

Graf č. 5 Četnost záchvatů: Monoterapie – Kombinovaná terapie



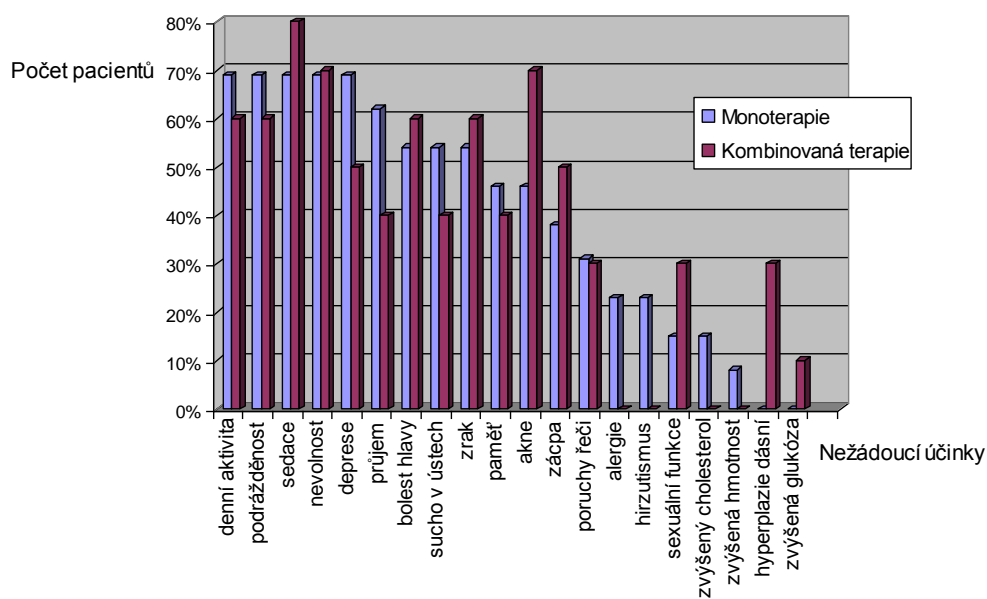
Zátěžové body jsou k záchvatům přiřazeny v závislosti na jejich počtu a frekvenci. Výskyt záchvatů je mnohonásobně vyšší u kombinované terapie.

Graf č. 6 Výskyt záchvatů



Z grafu lze vyčíst úspěšnost monoterapie za sledované období, při které přes 60% pacientů bylo bez záchvatu a necelých 40% pacientů mělo nejvíce 5 záchvatů. U kombinované terapie bylo bez záchvatu necelých 20% pacientů a stejný procentuelní počet pacientů měl více než 10 záchvatů za sledované období.

Graf č. 7 Jednotlivé nežádoucí účinky



Graf porovnává výskyt konkrétních nežádoucích účinků u monoterapie a kombinované terapie a zároveň z něj lze vyčíst procento pacientů, u kterých se tyto nežádoucí účinky objevily.

6 Diskuse

K hodnocení nežádoucích účinků jsem použila modifikovaný dotazník. Jedná se o doplněnou a přepracovanou škálu Cramera (1993) (23) a Cramera a spol. (1996) (24). Dotazník je vhodný pro hodnocení nežádoucích účinků u dospělých.

Identifikace nežádoucích účinků je ve velké míře založena na subjektivním posouzení obtíží. Pacient může vypovídat o obtížích, které s léčbou nesouvisí nebo naopak některé nežádoucí účinky neodhalí v důsledku jiné nemoci.

Pacienty jsem vybírala náhodným výběrem. U některých z nich není léčba epilepsie ovlivněna léčbou jiné nemoci, někteří pacienti trpí zároveň jinou chorobou. Mojí snahou bylo odlišit a upozornit na nežádoucí účinky, jejichž zvýšený výskyt nemusí souviset s užíváním antiepileptik. Např. pacientka č. 8 trpí chronickou cefaleou. Dalo by se předpokládat, že její každodenní bolesti hlavy nebudou způsobeny terapií lamotriginem, avšak pacientka si dále stěžuje na nevolnost 1h po podání antiepileptika, skleslost, podrážděnost, podstatný pokles zájmu o sexuální styk atd. Vzhledem ke značnému výskytu ostatních nežádoucích účinků, lze bolesti hlavy připisovat i vlivu lamotriginu.

Z grafu č. 1 lze vyčíst nežádoucí účinky jednotlivých antiepileptik při monoterapii. Potvrdil se největší výskyt nežádoucích účinků u 1.generace antiepileptik; v tomto případě u primidonu. Z výsledků tohoto souboru pacientů má nejméně nežádoucích účinků topiramát (3. generace). Podle Rektora (26) meta-analýza prokázala, že topiramát je hůře snášen, ale je více účinný. Porovnání topiramátu s ostatními antiepileptiky (upraveno podle Cramera a kol.) je dále uvedeno v příloze č. 2. Výsledky mého šetření tedy nepotvrdily horší toleranci topiramátu uváděnou v citovaných pramenech.

Lamotrigin má oproti topiramátu více nežádoucích účinků. Tyrlíková, Brázdil (22) uvedli jako časté nežádoucí účinky lamotriginu bolesti hlavy, závratě, podrážděnost, únavu, nauzeu, průjem, diplopii a neostré vidění. Tři pacientky z mé skupiny léčené monoterapií lamotriginem na sobě zpozorovaly výše popsané nežádoucí účinky a navíc ještě pocit sucha v ústech, snížení libida a deprese. Tyrlíková a Brázdil (22) ve svém článku uvádějí ukončení

terapie lamotriginem pouze u 0,20%-0,26% pacientů kvůli depresi, na druhé straně pak pozitivní vliv lamotriginu na kognitivní funkce a náladu. Ticháčková, Pidrman (1) řadí lamotrigin mezi stabilizátory nálady. Přestože lamotrigin patří do 3. generace antiepileptik, jeho hodnocení pacienty mého souboru se blíží více primidonu než topiramátu ze stejné generace. V mém souboru hodnotily lamotrigin tři pacientky. Na vysokém počtu zátěžových bodů se podílí pouze dvě pacientky. První trpící chronickou cefaleou, snížením libida a denní aktivity a nevolností po podání antiepileptika. Chronická cefalea se promítá do hodnocení nežádoucích účinků terapie a spolu s lamotriginem zcela jistě působí negativně na organizmus pacientky. Druhá pacientka ve věku 24 let v dotazníku uvedla jako předcházející faktor záchvatu alkohol, stres, nedostatek spánku a kouření. Nejvyšším počtem zátěžových bodů ohodnotila podrážděnost a výskyt akné, které mohou souviset s jejím životním stylem a nedodržováním režimových opatření, nelze tedy s jistotou přisoudit vysoký počet zátěžových bodů pouze lamotriginu.

Přestože valproát patří do 2. generace antiepileptik, v monoterapii u tohoto souboru pacientů jsou jeho nežádoucí účinky téměř srovnatelné s topiramátem. Matička (21) ve svém článku popisuje opakovaně prokázanou účinnost valproátu u stabilizace nálady. U mého souboru pacientů tato skutečnost prokázána nebyla a nebylo prokázáno ani méně hypnosedativních nežádoucích účinků ve srovnání s ostatními antiepileptiky 1. a 2. generace.

Carbamazepin, patřící do stejné generace, vyšel podstatně hůře než valproát, ale jen o něco málo převýšil počet zátěžových bodů lamotriginu. Nežádoucí účinky carbamazepinu hodnotily čtyři pacientky. U pacientky č. 9 se po terapii carbamazepinem objevil ekzém, tudíž větším počtem zátěžových bodů ohodnotila výskyt alergie a akné. Pacientce č. 12 je 22 let; trpí zvýšeným výskytem akné a uvedla nárůst hmotnosti. Jelikož pacientka má epilepsii od 14 let je velmi těžké určit, zda na výskyt akné a změnu hmotnosti má větší vliv dospívání nebo léčba carbamazepinem. Pacientka č. 16 utrpěla úraz hlavy; od té doby má při chůzi nepříjemný pocit přepadávání dopředu. Pacientka je kompenzovaná, ale popsala více různých nežádoucích účinků především neurotoxického charakteru, které opět mohou souviset s úrazem hlavy, ale zároveň připisují zátěžové body carbamazepinu. Podobný případ je i pacientka

č. 21, která podstoupila operaci hematomu v temporálním laloku. Rusina (25) ve svém článku Paměť a její poruchy popisuje mediální temporální oblast jako klíčovou strukturu pro správné fungování deklarativní epizodické paměti, která se týká uplynulých událostí a dějů, které jsme prožili a máme k nim osobní vztah. S velkou pravděpodobností lze předpokládat, že na poruše paměti u pacientky má velký podíl úraz. Zdravotní stav pacientek přispěl k hodnocení nežádoucích účinků carbamazepinu a jeho celkovému horšímu hodnocení oproti valproátu ze stejné generace.

Graf č. 2 a 3 popisuje počet zátěžových bodů u kombinované terapie 2 nebo 3 antiepileptiky. Pro objektivnější hodnocení jednotlivých kombinací by byla potřeba širší skupina pacientů léčená shodnými kombinacemi antiepileptik. V grafu lze vysledovat výraznější rozdíly než u monoterapie. V tomto případě výsledek hodnocení potvrzuje klesající výskyt nežádoucích účinků směrem k moderním antiepileptikům. Nejmenší výskyt nežádoucích účinků má kombinace topiramát+lamotrigin (3.+3. generace). Kombinace valproát+lamotrigin (2.+3. generace) dopadla překvapivě lépe než kombinace valproát+levetiracetam (2.+3. generace), i přestože byla hodnocena farmakorezistentním pacientem s častým výskytem záchvatů a neurotoxických nežádoucích účinků. Pacient léčený valproátem a levetiracetamem je kompenzovaný, avšak popisuje přibližně stejný negativní dopad terapie na nervový systém i ostatní systémy organismu. Výsledek vyplynul lépe pro kombinaci s lamotriginem, ale přesto se přikláním ke kombinaci s levetiracetamem, u které byl výskyt více různých nežádoucích účinků, avšak velmi mírných a pacient je kompenzovaný po celou dobu sledování. U kombinace s lamotriginem je celkový počet zátěžových bodů nižší, ale téměř všechny se týkají neurotoxicity, která je závažnější, a především pacient trpí častými záchvaty. Dokazuje to i vzájemné porovnání antiepileptik podle Cramera a kol., 2001 (příloha č. 2), který je zároveň autorem dotazníku, jenž byl použit v mé diplomové práci. Za zmínku však stojí fakt, který uvádí ve svém článku Rektor (26), a to, že levetiracetam je slibný lék, avšak nevýhodou jsou poměrně malé zkušenosti související s nedávným uvedením do praxe pod názvem Keppra; registrace v únoru 2001 (27). Levetiracetam si velmi dobře vede ve srovnání s ostatními antiepileptiky (příloha č. 2). V mém souboru

pacientů je levetiracetam součástí dvojkombinace i trojkombinace antiepileptik. V kombinaci s valproátem prokázal velmi silnou antiepileptickou aktivitu; pacient za sledované období neprodělal žádný záchvat. Účinnost levetiracetamu v trojkombinaci nelze považovat za uspokojivou. Nepodařilo se potlačit záchvaty, nekompenzovanost navíc posiluje celkově špatný zdravotní stav pacienta.

V grafu č. 3 jsou znázorněny trojkombinace antiepileptik. Byly hodnoceny většinou farmakorezistentními a nekompenzovanými pacienty. Pouze pacient, který je léčen primidonem, carbamazepinem a lamotriginem neměl žádný záchvat a popisuje velmi málo mírných nežádoucích účinků. Srovnatelný výsledek má kombinace pregabalínu, valproátu a lamotriginu, kterou užívá farmakorezistentní pacientka s mentální retardací, tudíž nelze výsledek označit za zcela spolehlivý. Tato pacientka trpí téměř každodenními záchvaty před usnutím. Za velmi důležitý považuji fakt, že po přidání pregabalínu k terapii valproátem a lamotriginem se u pacientky výrazně snížila frekvence a intenzita záchvatů. Rektor, Kuba (15) uvádí jako nejčastější nežádoucí účinek somnolenci, závratě, nárůst váhy, edémy a vzácně ataxie. U pacientky se navíc ještě objevilo akné.

Graf č. 4 ukazuje nejnižší výskyt záchvatů (část A) a nejmenší vliv na nervový systém monoterapie (část B). Dále ukazuje nekompenzovanost pacientů na trojkombinaci (část A) a srovnatelné účinky monoterapie a kombinované terapie na ostatní systémy organismu.

Monoterapie z hlediska efektivního potlačení záchvatů je mnohem úspěšnější než kombinovaná terapie. Na monoterapii je 60% pacientů bez záchvatu, zatímco u kombinované terapie počet nedosahuje ani 20% (graf č. 6). Také frekvence záchvatů u kombinované terapie je mnohem vyšší. Tyrlíková, Brázdil (22) uvádí, že až 61% pacientů pociťuje během léčby antiepileptiky nežádoucí účinky a 25 - 40% pacientů špatně odpovídá na léčbu. Podle mých výsledků (graf č. 6) špatně odpovídá na léčbu monoterapií také 40% pacientů, 60% je bez záchvatu. Nežádoucí účinky však pociťuje všech 23 pacientů, tedy 100%.

Graf č. 7 porovnává jednotlivé nežádoucí účinky. 69% pacientů na monoterapii uvedlo výskyt podrážděnosti, nevolnosti, deprese, pokles denní aktivity a sedaci. U kombinované terapie je největší výskyt sedace; objevuje se až u 80% pacientů. 70% pacientů trpí nevolností a výskytem akné.

Tab. 1 v teoretické části obsahuje široký výčet možných nežádoucích účinků. U pacientů mého souboru se nevyskytly žádné jiné nepopsané nežádoucí účinky. Z nežádoucích účinků uvedených v tab.1 jsem naopak nezaznamenala zvracení, poruchy hematopoetické soustavy, hepatotoxicitu a nefrotoxicitu. Výsledky laboratorního vyšetření však nebyly k dispozici u všech pacientů.

7 Závěr

Antiepileptika jsou farmaka, která se používají k symptomatické léčbě různých forem epilepsie. Hlavním cílem terapie je profylaxe epileptických záchvatů, proto je nutné jejich chronické užívání. To s sebou přináší riziko výskytu nežádoucích účinků.

Cílem mé práce bylo zhodnotit výskyt nežádoucích účinků u skupiny pacientů, kteří chronicky užívají antiepileptika buď ve formě monoterapie nebo kombinované terapie.

- v profylaxi záchvatů je úspěšnější monoterapie (60% pacientů bez záchvatu) oproti kombinované terapii (20% pacientů bez záchvatu)
- u monoterapie je lepší odpověď na léčbu; 3 z 5 pacientů léčených trojkombinací jsou farmakorezistentní a nekompenzováni
- nežádoucí účinky terapie se vyskytují u všech 23 pacientů, jejich výskyt je tedy 100%
- největší výskyt nežádoucích účinků je u antiepileptik 1. generace v tomto případě prezentované primidonem, nejmenší výskyt je u antiepileptik 3. generace prezentované topiramátem a lamotriginem
- u dvojkombinace antiepileptik výskyt nežádoucích účinků klesá směrem k moderním antiepileptikům
- terapie častěji negativně působí na nervový systém, méně na trávicí systém a kůži
- nejčastější nežádoucí účinky monoterapie – snížení denní aktivity, podrážděnost, sedace, nevolnost, deprese
- nejčastější nežádoucí účinky kombinované terapie – sedace, nevolnost, akné
- z celkového hodnocení vyplývá příznivé postavení valproátu, i když se neprokázala v literatuře uváděná stabilizace nálady a nižší výskyt hypnosedativních účinků

- carbamazepin byl ohodnocen o něco hůře než valproát
- při terapii lamotriginem pacientky pociťovaly depresi, přestože je popisován pozitivní vliv lamotriginu na stabilizaci nálady
- levetiracetam v kombinaci s valproátem prokázal silnou antiepileptickou aktivitu a potvrdil předpoklady slibného moderního antiepileptika
- pregabalin ukázal svůj pozitivní antiepileptický vliv po přidání ke kombinaci valproátu a lamotriginu

8 Souhrn

Název: Mechanizmy účinku moderních antiepileptik

(hodnocení nežádoucích účinků)

Autor: Lucie Butorová

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

Katedra: Katedra biologických a lékařských věd

Epilepsie je časté neurologické onemocnění. Je charakterizováno spontánně se opakujícími epileptickými záchvaty, které jsou způsobeny abnormalitami elektrické aktivity mozku. Terapie epilepsie spočívá v profylaxi epileptických záchvatů, a proto je nutné dlouhodobé užívání antiepileptik, které s sebou nese riziko výskytu nežádoucích účinků. Diplomová práce klasifikuje tyto epileptické záchvaty, popisuje patofyziologii epilepsie a principy terapie antiepileptiky. Hlavním cílem mé diplomové práce bylo pomocí dotazníku zjistit a vyhodnotit nežádoucí účinky antiepileptik. Výsledky potvrdily větší úspěšnost a méně nežádoucích účinků monoterapie ve srovnání s kombinovanou terapií a také moderních antiepileptik ve srovnání s 1. generací antiepileptik. V závěru bylo mou snahou srovnat úspěšnost a výskyt nežádoucích účinků u jednotlivých antiepileptik a dále pak srovnat tyto výsledky s publikovanými daty o jednotlivých antiepilepticích.

9 Summary

Title: Mechanisms of effect of new antiepileptic drugs (An evaluation of adverse effects)

Author: Lucie Butorová

Supervisor: Doc. MUDr. Josef Herink, DrSc.

Department: Department of biological and medicinal sciences

Epilepsy is frequent neurological disease. It is characterised by spontaneously repeated epileptic seizures, which are caused by abnormalities of neuronal activity of the brain. Therapy of epilepsy consists in prophylaxis of epileptic seizures, and that is why it is necessary to use the antiepileptic drugs for a long time. This administration is accompanied by the increased risk of adverse effects. Present thesis classifies particular epileptic seizures, describes pathophysiology of epilepsy and the principles of therapy with antiepileptic drugs. The principal aim of my work was to find out and evaluate side effects of antiepileptic drugs by the help of the questionnaire. The results proved higher efficacy and fewer adverse effects of monotherapy in a comparison with combined therapy and also 3rd generation antiepileptic drugs in a comparison with the 1st generation of antiepileptic drugs. In conclusion of my work I aimed to compare efficacy and the occurrence of adverse effects concerning antiepileptic drugs used and hereafter compare these results with published data concerning particular antiepileptic drugs.

10 Přílohy

10.1 Příloha č. 1 Dotazník – hodnocení antiepileptik

Dotazník - hodnocení antiepileptik

Pacienti s generalizovanými záchvaty

Kód pacienta:

Věk:

Pohlaví: muž žena

Počátek onemocnění (alespoň přibližně):

Délka onemocnění:

Počet hospitalizací (alespoň přibližně):

Průběh dosavadní terapie (přesné zaznamenání posledních 12 měsíců):

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

Farmakologická anamnéza (posledních 12 měsíců):

A. Vyplnit v případě, že vyšetřovaný má generalizované záchvaty (bez fokálního začátku) – podle sdělení ošetřujícího lékaře:

1. Celkový počet záchvatů od minulé návštěvy (případně hospitalizace):

2. Celkový počet záchvatů od zahájení terapie (pokud to bude možné určit)

3. Přiřazení „zátěžových“ bodů podle počtu záchvatů:

10 b. při jednom záchvatu za posledních 24 měsíců

20 b. při 2 záchvatech za posledních 24 měsíců

20 b. při 1 záchvatu za posledních 12 měsíců

30 b. při 2 záchvatech za posledních 12 měsíců

40 b. při 1 záchvatu za posledních 6 měsíců

45 b. při 2 záchvatech za posledních 6 měsíců

40 b. při jednom záchvatu za poslední 3 měsíce

50 b. při 2 záchvatech za poslední 3 měsíce

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

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

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

Ano

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

Ne

Ano

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

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

1. Zraková funkce

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

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

- občasné přeruknutí, zadrhávání, „polykání“ hlásek apod.: 5 b.
- poruchy jsou sice časté, ale naslouchající nemá problémy s porozuměním: 10 b.
- posluchač má problémy s porozuměním slovům, či větám vyšetřovaného: 30b.

3. Poruchy pohybových funkcí, ataxie apod.

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

- drobné nejistoty při motorických úkonech, zpomalení pohybů, nejistota při obratu : 5 b
- problémy s udržením směru při chůzi či při zkoušce „prst – nos“, občasné zakývání: 15 b

- nejistota, „široká báze“, časté kývavé pohyby, tendence přepadávat dopředu či dostran: 25 b
- nejistota i v sedě, při chůzi nutná pomoc druhé osoby: 50 b
- přítomnost jemného chvění prstů (zkouška „prst – nos“) : 10 b
- hrubější chvění s častým minutím cíle: 25 b

4. Stupeň sedace

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

5. Bolesti hlavy

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

6. Podrážděnost, hostilita

- občas je předrážděný, netrpělivý, ale ovládá se: 5 b
- značně předrážděný, snadno se nechá vyprovokovat, musí odejít, aby se nepřestal ovládat: 25 b
- podrážděnost je patrna i v průběhu rozhovoru, nebo měl v posledním roce sociální problémy v důsledku zvýšené agresivity: 50 b

7. Deprese, úzkost, sklíčenost

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

8. Kognitivní funkce (udržení koncentrace, paměť)

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

9. Sexuální funkce, libido

- uvádí mírný pokles zájmu o sexuální styk: 5 b
- uvádí podstatný pokles zájmu o sexuální styk: 25 b
- naprostá ztráta zájmu o sexuální styk: 50 b

10. Celkový dojem, denní aktivity

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

a) zřídka: 5 b, b) často: 15 b, c) velmi často: 30 b

11. Případný komentář vyšetřujícího, zaznamenat např. výskyt nápadné nespavosti apod.

C. Ostatní NÚ

1. Trávicí soustava

- pocity nevolnosti, bolesti v nadbřišku, nutkání na zvracení se dostavují:

- . zřídka (max. 1-2x týdně): 3b
- . několikrát do týdne: 10 b
- . denně, nebo často do 1 hodiny po podání AP: 20 b.

- zvracení se dostavuje:

- . méně než lx za týden: 10 b
- . 1 – 3 x za týden: 25 b.
- . denně, nebo často do 1 hodiny po podání AP: 50 b

- průjem:

- . občas (tři stolice denně/ lx za týden a méně): 3 b
- . tři a více stolicí denně s frekvencí 1 – 3 dnů v týdnu: 10 b
- . tři a více denních stolicí častěji než 3 dny v týdnu: 30 b.

- zácpa (tzn. ne více než l stolice za týden):

- . občas - 5 b,
- . často (tzn. při maximálně 4 a méně stolicích za měsíc) 30 b.

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

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

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

- erytrocyty (pro muže $4,5 - 5,9 \cdot 10^{12}/l$, pro ženy $3,9 - 5,1 \cdot 10^{12}/l$)
při jediné hodnotě 4,0 – 4,4, resp. 3,4 – 3,8/ rok 15 b.,
při více než jedné či pod 3,9 u mužů a 3,3 u žen 30 b.

- hematokrit (pro muže 0,40 – 0, 52, pro ženy 0, 37 – 0, 47):
při odchylce hraničních hodnot do 20% normy: 15 b.
při více než 20% či při více než 1 odchylce/ rok: 50 b

- hemoglobin (pro muže 135 – 172 g/l, pro ženy 120 – 162 g/l):
 - . při snížení dolních hraničních hodnot o 20 % 1x /rok 15 b.,
 - . při větší četnosti či při překročení dolního limitu o více než 20% 50

3. Hepatotoxicity

- ALP (2,30 ukat/ l)
 - . při zvýšení této mezní hodnoty o 20% 1x za rok 10 b,
 - . při vyšší četnosti či při zvýšení o více než 20 %: 25 b,
 - . stejné kritérium uplatnit i při zvýšení fyziologických hodnot dalších ukazatelů:

- AST 0,68 ukat/l, ALT 0,79 ukat/l, bilirubin 18 umol/l

(pozn. při dosažení 2x 10 b. v hodnotách „ALP,AST,ALT,bilirubin“ a více počítat maximum 25 b, při dosažení 2x 25 a více počítáme maximum 50 b.)

- cholesterol (3,5 – 5,5 mmol/l):
 - . při hodnotách nepřesahujících 6,0 – 10 b.,
 - . při vyšších než 6,0 25 b.,
 - . při hodnotách pod 3,4 15 b. při jedné odchylce ročně,
 - . 25 b. při více odchylkách

- triacylglycerol (1,46 mmol/l):
 - . při jednom zvýšení do 20 % 10 b.,
 - . při vyšší četnosti za rok či o více než 20% fyziologické hodnoty 25 b.

4. Nefrotoxicita

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

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

- průkaz hematurie, či bílkoviny v moči:
 - . 1x za rok – 25 b.,
 - . více než 1x – 50 b.

5. Kůže a sliznice

- vyšetřovaný pouze uvádí občasný pocit sucha v ústech, pocit ucpaného nosu apod., ale nelze objektivním pozorováním potvrdit – 10 b.
- změny lze objektivně pozorovat, nebo v případě zbytnění (hyperplazie) dásní – 20 b.

- hirsutismus (nadměrné ochlupení –pouze u žen!):
 - . v případě mírného zvýraznění chlupů na horním rtu či ojedinělých dlouhých chlupů okolo prsních bradavek – 15 b.,
 - . v případě výraznějších změn či u plošného výskytu na trupu, končetinách – 30 b.

- akné:
 - . při ojedinělém výskytu – 15 b. ,
 - . při výrazném výskytu (obličej, trup, končetiny), který traumatizuje vyšetřovaného – 30 b.

- v případě výskytu erytema multiforme – kruhové cihlově mnohočetné červené skvrny až hrbolky a puchýřky, s případnou zánětlivou reakcí a s výskytem hlavně na předloktích, bérkách a stehnech – 50 b.

6. Alergie

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

- jiné alergie (zaznamenat slovně): např. fotosenzitivita, lupus erythematosus (červenofialové skvrny převážně v obličejí, současně mohou být patologické hodnoty

jaterních testů, poruchy ledvin a bolesti kloubů)

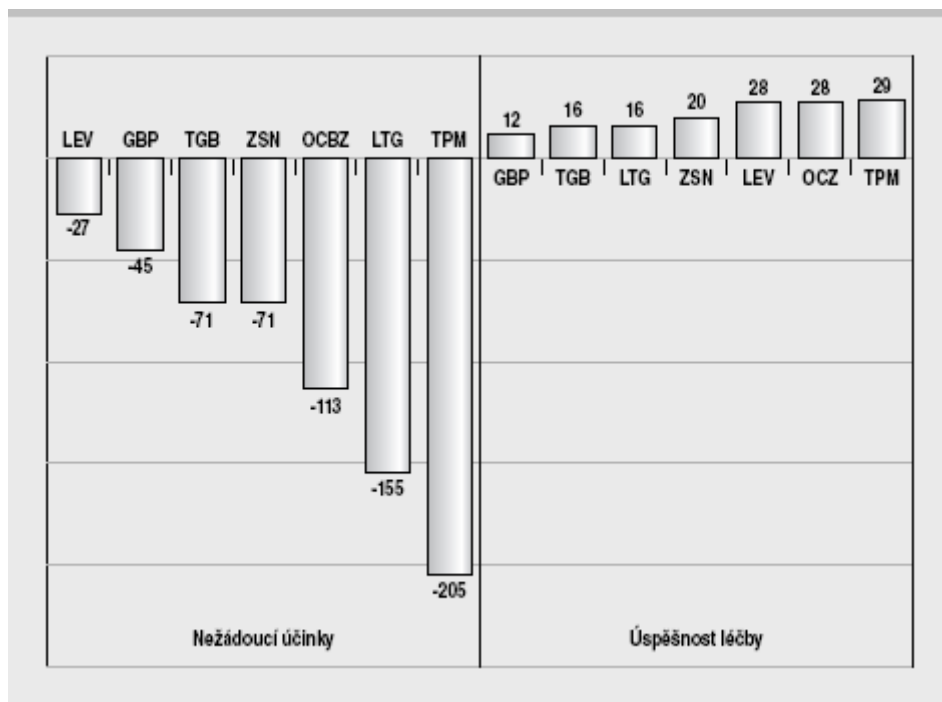
7. Jiné

- při změně tělesné hmotnosti
 - . nepřesahující 10% původní váhy/rok – 15 b,
 - . při vyšší změně 30 b.
- zvýšená hladina plazmatické glukózy:
 - . v rozmezí 6,5 – 7,8 mmol/l - 15 b,
 - . při vyšších hodnotách 50 b.

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

10.2 Příloha č. 2 Graf moderních antiepileptik

Upraveno podle Cramer a kol., 2001 (26)



LEV	levetiracetam
GBP	gabapentin
TGB	tiagabin
ZNS	zonisamid
OCBZ	oxcarbamazepin
LTG	lamotrigin
TPM	topiramát

11 Seznam literatury

- (1) Ticháčková, A., Pidrman, V.: Epilepsie z pohledu psychiatra. Interní medicína pro praxi, 2005, č. 1, s. 34 - 39
- (2) Hovorka, J., Herman, E., Nežádal, T.: Epilepsie a základy antiepileptické léčby – část 1. Diagnostika a léčba. Psychiatrie pro praxi, 2004, č. 3, s. 123 – 130
- (3) <http://cs.wikipedia.org/wiki/Epilepsie>, (citováno 15.12. 2007)
- (4) <http://er-sme.cz/sme/assets/files/epilepsie.doc>, (citováno 15. 12. 2007)
- (5) Hulín, I. : Patofyziológia. Slovak Academic Press, Bratislava 2002, s. 1224 – 1233
- (6) Waberžinek, G., Krajíčková, D. a kol.: Základy speciální neurologie. Karolinum, Praha 2006, s. 120 – 155
- (7) Kopáčová, L., Semecký, V., Hronek, M.: Nervový systém: učební text pro posluchače farmacie. Karolinum, Praha 1996, s. 106 – 108
- (8) http://www.lfhk.cuni.cz/patfyz/default_cz.html, Epilepsie – Etiologie a patogeneze, (citováno 21.11. 2007)
- (9) Moráň, M. : Spánek a epilepsie. Neurologie pro praxi, 2005, č. 1, s. 42 – 48
- (10) Kuba, R.: Sexuální dysfunkce u pacientů s epilepsií. Neurologie pro praxi, 2006, č. 4, s. 196 – 198
- (11) Hovorka, J., Herman, E.: Depresivní porucha u nemocných s epilepsií obvykle dobře ovlivnitelná, přesto neurology často opomíjená. Neurologie pro praxi, 2001, č. 1, s. 16 – 18
- (12) Lincová, D., Farghali, H. a kol.: Základní a aplikovaná farmakologie. Galén, Praha 2007, s. 165 – 171

- (13) Lüllmann, H., Mohr, K., Wehling, M.: Farmakologie a toxikologie. Grada Publishing, Praha 2002, s. 365 – 371
- (14) http://books.google.com/books?id=0_cK9e0F9UsC&pg=PA192&lp g=PA192&dq=gaba+epilepsie&source=web&ots=l9buwH5ojv&sig =ebe5QPitEPhhPOMZjgiBf-SRNYk#PPA192,M1, Barevný atlas farmakologie, (citováno 2.1. 2008)
- (15) Rektor, I., Kuba, R.: Nová antiepileptika u dospělých – nové informace. Neurologie pro praxi, 2007, č. 2, s. 70 – 74
- (16) Zima, T.: Laboratorní diagnostika. Galén, Praha 2002, s. 351 – 353
- (17) Katzung, B. G.: Základní a klinická farmakologie. H&H, Jinočany 1995, s. 341 – 359
- (18) Hovorka, J., Nežádal, T.: Kombinovaná léčba antiepileptiky u epilepsie: Taktika, volba léků, interakce. Neurologie pro praxi, 2007, č. 2, s. 80 – 85
- (19) <http://www.epilepsie.cz/odborna/antiepileptika.php>, (citováno 12.1. 2008)
- (20) http://www.zdravcentra.cz/cps/rde/xchg/zc/xsl/8514_13458.html, (citováno 12.1. 2008)
- (21) Matička, R.: Zajímavá „neznámá“ valproová kyselina. Psychiatrie pro praxi, 2006, č. 1, s. 12 - 14
- (22) Tyrlíková, I., Brázdil, M.: Nežádoucí účinky nových antiepileptik. Neurologie pro praxi, 2007, č. 2, s. 76 – 78
- (23) Cramer, J. A.: A clinimetric approach to assessing quality of life in epilepsies. Epilepsia, 34 (suppl.), 1993, s. 8-13
- (24) Cramer, J. A., Perrine, K., Devinsky, O., Meador, K.: A brief questionnaire to screen for quality of life in epilepsy: The QOLIE-10. Epilepsia 37, 1996, s. 577-582

- (25) Rusina, R.: Paměť a její poruchy. Neurologie pro praxi, 2004, č. 4, s. 205 – 207
- (26) Rektor, I.: Stará a nová antiepileptika u dospělých. Neurologie pro praxi, 2002, č. 2, s. 76 – 81
- (27) <http://www.mzcr.cz/Odbornik/Pages/394-vestnik-52002.html>, Registrace léčivých přípravků, (citováno 12.4. 2008)