

Univerzita Karlova
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
katedra biologických a lékařských věd

**Epilepsie v dětské populaci v okrese Bruntál -
farmakoterapeutické postupy a zkušenosti v léčbě**

(rigorózní práce)

Konzultant: PhDr. Zdeňka Kudláčková, Ph.D.

Konzultant specialista: MUDr. Libuše Hájková

Krnov, 2017

Mgr. Veronika Poloniová

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

Datum:

Podpis:

Poděkování

Ráda bych touto cestou poděkovala PhDr. Zdeňce Kudláčkové, Ph.D. za její odbornou pomoc při tvorbě práce. Mé poděkování patří také paní MUDr. Libuši Hájkové, která mi umožnila nahlédnout do potřebných materiálů a poskytla konzultace při zpracování hodnoceného i studijního materiálu.

Obsah:

1 Úvod, cíl a zadání práce	13
2 Teoretická část.....	14
2.1 Charakteristika	14
2.1.1 Historie	14
2.1.2 Epidemiologie	15
2.1.3 Etiologie.....	16
2.1.3.1 Endogenní (genetické faktory).....	16
2.1.3.2 Exogenní faktory.....	17
2.1.4 Anatomický podklad	17
2.1.5 Patofyziologie	18
2.1.5.1 Patofyziologie fokální formy epilepsie.....	19
2.1.5.2 Patofyziologie generalizované formy epilepsie	20
2.1.6 Rozdělení epilepsií a typy záchvatů	20
2.1.6.1 Rozdělení epilepsií dle etiologie	20
2.1.6.2 Rozdělení dle typů epileptických záchvatů	20
2.1.6.3 Rozdělení dle epileptických syndromů.....	21
2.1.7 Diagnostika.....	23
2.2 Terapie.....	24
2.2.1 Cíl a strategie léčby	24
2.2.2 Nefarmakologická terapie	24
2.2.2.1 Režimová opatření.....	24
2.2.2.2 Chirurgická terapie.....	25
2.2.3 Farmakoterapie	26

2.2.3.1	Antiepileptika I. generace	30
2.2.3.2	Antiepileptika II. generace	31
2.2.3.3	Antiepileptika III. generace	34
2.2.3.4	Doporučená farmakoterapie	39
2.2.3.5	Nežádoucí účinky farmakoterapie.....	44
3	Experimentální část	45
3.1	Metodika	45
3.1.1	Použitý materiál	45
3.1.2	Pracovní postup.....	45
3.1.3	Vyjádření výsledků	45
3.2	Charakteristika souboru pacientů.....	46
3.3	Výsledková část	48
4	Diskuse	53
5	Závěr	59
6	Seznam použité literatury.....	61

Abstrakt

Autorka:	Mgr. Veronika Poloniová
Název práce:	Epilepsie v dětské populaci v okrese Bruntál - farmakoterapeutické postupy a zkušenosti v léčbě.
Název školy:	Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Studijní obor:	Farmacie

Cíl: Zhodnocení zavedených léčebných postupů epilepsie v dětské populaci v okrese Bruntál. Srovnání terapie s doporučenými postupy. Sdělení místních zkušeností s terapií kombinováním léčiv. Srovnání terapie epilepsie ve stejném regionu u dětí a u dospělé populace, která byla zkoumána v diplomové práci.

Metodika: Do retrospektivní studie byli zařazeni pacienti do 18 let věku léčení farmakoterapeuticky pro epilepsii v okrese Bruntál (94573 obyvatel). Do studie byli zařazeni pacienti s parciální epilepsií, parciální epilepsií se sekundární generalizací a primárně generalizovanou epilepsií. Všichni pacienti byli léčeni stejným neurologem. Kritériem úspěšné léčby bylo vymizení epileptických záchvatů s minimalizací vedlejších účinků a zachováním kognitivních funkcí.

Výsledky: V monoterapii byl nejčastějším léčivem valproát. V terapii dvěma preparáty byla dominující kombinace valproátu s karbamazepinem, méně častá valproátu s lamotriginem a valproátu s levetiracetamem. V terapii třemi léčivy nebylo vysledováno dominující schéma léčby. Nejvhodnějším doplňujícím (třetím) lékem byl topiramát.

Závěr: V monoterapii byl v souladu s doporučenými postupy dominujícím léčivem valproát. Protože v případě kombinované léčby doporučené postupy všeobecně vypracovány nejsou, nebylo možné s nimi srovnat regionální terapii. Snažili jsme se proto našimi výsledky částečně přispět k jejich tvorbě. V terapii dvěma léčivy lze zvážit doporučení kombinace valproátu s karbamazepinem, lamotriginem nebo levetiracetamem. Terapie třemi léčivy byla výrazně

individuální, není proto možné doporučit jasné schéma. Jako nejvhodnější, třetí, doplňující léčivo do kombinace je možné doporučit topiramát.

Ze srovnání terapie epilepsie u dětí s terapií u dospělé populace zjištěné dříve v diplomové práci vyplývá, že u dětí je častěji užívána monoterapie. V obou skupinách v monoterapii dominuje valproát, v kombinované terapii je poté u obou skupin nejpoužívanější kombinací valproát s karbamazepinem a valproát s lamotriginem.

Klíčová slova: epilepsie, děti, antiepileptika, monoterapie, kombinovaná terapie

Abstract

Author: Mgr. Veronika Poloniová
Title: Epilepsy in children in the Bruntál district - experience of pharmaceutical treatment
University: Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové
Degree: Pharmacy

Objective: The first aim of this thesis is to evaluate epilepsy treatment of children in the Bruntál district and compare it to epilepsy treatment guidelines. The second aim is to communicate recommendations for treatments using multiple medications. The third aim is to compare the epilepsy treatment of children to the treatment of adults as evaluated in the author's master's thesis.

Methods: Patients 18 years and younger with focal and generalized epilepsy treated with pharmacotherapy between 1993 and 2015 in the Bruntál district (94,573 inhabitants) were included in the retrospective study. The endpoint for successful treatment was the elimination of epileptic seizures while minimizing side effects and preserving cognitive functions.

Main findings: The most frequent monotherapy was valproate. The most frequent combined therapy included valproate and carbamazepine, less frequent were valproate and lamotrigin, and the combination of valproate and levetiracetam. There was no systematic use of three medications observed in the study. Topiramate was the most frequent substance added to combination as a third medication.

Conclusion: The most frequent monotherapy observed was valproate, in line with guidelines for epilepsy treatment. Given that no therapeutic guidelines for a combined treatment exist, it is not possible to compare regional results. We tried to partially solve this problem and suggested potential therapeutic guideline. In a combined therapy, it is possible to consider combining valproate with carbamazepine, lamotrigin or levetiracetam. A treatment by three therapeutics was significantly less frequent, thus preventing us from identifying

an optimal approach. However, it is possible to consider topiramate as an added third substance to an existing combination.

Monotherapy was more frequent in children compared to adults. The most frequent monotherapy was valproate in both groups. In both groups, the most frequent combined therapy included valproate and carbamazepine, less frequent were valproate and lamotrigin.

Key words: epilepsy, children, antiepileptic drugs, monotherapy, combined therapy

Seznam zkratek

AAN	Americká neurologická společnost (angl. American Academy of Neurology)
ABCB1	gen (angl. ATP Binding Cassette Sub-Family B Member 1)
ABCC2	gen (angl. ATP Binding Cassette Sub-Family C Member 2)
ADHD	porucha chování s hyperaktivitou (angl. Attention Deficit Hyperactivity Disorder)
ACTH	adrenokortikotropní hormon
AED	antiepileptika (angl. antiepileptic drug)
ATP	adenosintrifosfát (angl. adenosine triphosphate)
BZD	benzodiazepin
BZD ₁	benzodiazepinový receptor - typ 1
BZD ₂	benzodiazepinový receptor - typ 2
CBZ	karbamazepin (angl. carbamazepine)
CLB	klobazam (angl. clobazine)
CNS	centrální nervový systém
CT	počítačová tomografie (angl. computed tomography)
CZP	klonazepam (angl. clonazepam)
EEG	elektroencefalografie
EpiStop	občanské sdružení
ESL	eslikarbazepin
ESM	ethosuximid
FBM	felbamát
GABA	kyselina γ -aminomáselná (angl. gamma - aminobutyric acid)
GABA _A	receptor pro GABA – typ A
GBP	gabapentin

ILAE	Mezinárodní liga proti epilepsii (angl. International League Against Epilepsy)
i. v.	intravenózně
LCM	lakoamid (angl. lacosamide)
LEV	levetiracetam
LTG	lamotrigin
MDR1	gen (angl. Human Multidrug Resistance 1)
MR	magnetická rezonance
MRS	magnetická rezonanční spektroskopie
NICE	The National Institute for Health and Clinical Excellence
NMDA	N-methyl-D-asparagová kyselina
NÚ	nežádoucí účinky
OXC	oxkarbazepin (angl. oxcarbazepine)
PHB	fenobarbital (angl. phenobarbital)
PET	pozitronová emisní tomografie (angl. positron emission tomography)
PGB	pregabalin
PHT	fenytoin (angl. phenytoin)
PRM	primidon
RCT	randomizovaná kontrolní studie (angl. randomized controlled trial)
RFM	rufinamid
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SLT	sultiam
SPECT	tomografická scintigrafie (angl. single-photon emission computed tomography)
TGB	tiagabin

TGF	transformující růstový faktor (angl. transforming growth factor)
TPM	topiramat
VGB	vigabatrin
VPA	kyselina valproová
ZNS	zonisamid

1 Úvod, cíl a zadání práce

Epilepsie je jednou z nejrozšířenějších neurologických chorob. Projevuje se převážně v mladém věku, ale postihuje jedince všech věkových skupin bez rozdílu pohlaví. V závislosti na regionu je počet nemocných s touto chorobou odhadován na 0,5 - 1,5% populace (Ambler, 2003).

Terapie onemocnění je farmakologická. V současnosti existuje široké spektrum antiepileptik. Ta jsou v léčbě volena podle typu záchvatu, kterým pacient trpí. Expertními skupinami různých společností, které se zabývají epilepsií, jsou vypracována doporučení, jak by se v terapii mělo postupovat. Přesto v praxi zůstává léčba epilepsie velmi individuální. Důvodem je skutečnost, že terapie kromě své účinnosti musí splňovat také další požadavky tak, aby byla plně efektivní.

Do současnosti byly vypracovány doporučené postupy převážně pro terapii jedním léčivem (monoterapii). Pro kombinovanou terapii obdobná doporučení v širším rozsahu mezinárodně zpracována nebyla (Faber, 1995).

Řada randomizovaných kontrolovaných studií (RCT) se v současnosti zaměřuje hlavně na novější preparáty. Na podkladě hodnocení těchto RCT pak vznikají doporučené postupy. Novější preparáty jsou však velmi nákladné a také nemusí být na všech trzích dostupné. Zahajování léčby a její další průběh jsou proto značně individuální. Závisí to i na empirických zkušenostech pracoviště a finančních možnostech odvíjejících se od úhrad zdravotních pojišťoven (Engel, 2006).

Cílem práce je zhodnocení léčby epilepsie v dětské populaci v okrese Bruntál - zhodnocení současných léčebných postupů a farmakoterapeutické zkušenosti a jejich následné porovnání s doporučenými postupy (republikovými i mezinárodními) a vyjádření se k návrhu vhodné kombinované léčby. Dalším cílem práce je srovnání terapie epilepsie ve stejném regionu u dětí a u dospělé populace, která byla zkoumána v diplomové práci.

2 Teoretická část

2.1 Charakteristika

Epilepsie je onemocnění centrálního nervového systému (CNS), které je charakterizováno opakujícími se epileptickými záchvaty neboli paroxysmy (Ambler, 2003).

Epileptický záchvat je intermitentní, paroxysmální a stereotypní porucha vědomí, chování, motorických nebo senzitivních funkcí, která je způsobena nekontrolovatelným kortikálním neuronálním výbojem. Záchvat trvá několik sekund, minut, výjimečně několik hodin a po jeho odeznění, v období mezi záchvaty, může být nemocný zcela bez obtíží (Ambler, 2003).

2.1.1 Historie

V minulosti byla epilepsie označována mnoha názvy jako např. svatá nemoc, rajská nemoc, hvězdná nemoc, měsíční nemoc, božská nemoc, ohavná nemoc, nemoc, ze které se zvrací, hoře/nemoc/pomsta svatého Valentýna, padoucnice (Moráň, 2007). Samotné slovo epilepsie pochází z řeckého slova epilambanein, které znamená „být zaražený“ nebo „přemožený překvapením“ (Brodie, 2003).

První zmínky o epileptických záchvatech lze nalézt v mnoha starověkých civilizacích, mimo jiné také ve starověké Mezopotámii, kde byl jejich vznik přisuzován bohu Měsíci (Temkin, 1945). Další zmínky o epilepsii je možné nalézt v babylonském Chammurapiho zákoníku z 18. století před naším letopočtem, kde je psáno, že lidé s epilepsií nemohou svědčit u soudu, nemohou se ženit a pokud zakoupený otrok prodělá epileptický záchvat do 3 měsíců od koupě, pak je obchod neplatný (Brodie, 2003).

V závislosti na víře a civilizaci byla epilepsie v minulosti považována za požehnání, častěji však za prokletí či posednutí. S tímto ovšem učenci té doby začínali nesouhlasit a např. Hippokratés napsal, že epilepsie je nemoc jako každá jiná a jako taková má být léčena dietou a léky. Její příčinu viděl správně v

mozku a za spouštěcí faktory záchvatů považoval chlad, slunce a vítr, které měly měnit konzistenci mozku (Temkin, 1945). Ve své knize "Na posvátnou nemoc" popisuje také první neurochirurgické postupy v terapii epilepsie. Je zde doporučováno provést kraniotomii na protilehlé straně mozku (Hippocrates, 1965; Magiorkinis, 2014).

Epilepsie byla zvláště ve středověku také považována za nakažlivé onemocnění a zdraví lidé odmítali sdílet s nemocnými "nakažené předměty". Rovněž bývali separováni od věřících, aby nezneshvětili svaté předměty, nekontaminovali pohár, ze kterého ostatní pijí apod. (Brodie, 2003). Onemocnění tedy bylo sociálně velmi závažné a stigmatizovalo pacienta.

K větším znalostem o epilepsii se začalo lidstvo přibližovat v 19. století, a to zvláště díky škole francouzských lékařů, kteří začali systematicky zkoumat pacienty s epilepsií. Byly popisovány jednotlivé typy záchvatů, byla objasňována patofyziologie a tímto byl položen základ současnému poznání (Magiorkinis, 2014).

Mezi známé osobnosti, které měli epilepsii, se řadí mimo jiné Alexandr Veliký, Julius Caesar, Petr I. Veliký, Johanka z Arku, Ludvík II., Karel V., Napoleon, Pius IX., Georg Friedrich Händel, Francesco Petrarca, Hector Berlioz, Gustave Flaubert, George Gordon Byron, Vincent van Gogh, Fjodor Michajlovič Dostojevskij a George Gershwin (Brodie, 2003; Moráň, 2007).

2.1.2 Epidemiologie

Epilepsie je jednou z nejrozšířenějších chronických neurologických chorob. Postihuje jedince všech věkových skupin bez rozdílu pohlaví. Vzhledem k tomu, že na vzniku onemocnění se mohou podílet také exogenní faktory, epidemiologie může být ovlivněna geografickou polohou (Sander, 1996).

Prevalence epilepsie v arabských zemích variuje mezi 0,09 % (Súdán) a 0,65 % populace (Saudská Arábie), prevalence v Evropě, USA, Austrálii a Asii se pohybuje mezi 0,3 % a 0,8 % populace, nejvyšší prevalence byla zaznamenána v Subsaharské Africe (1,5 % populace) a v Latinské Americe (1,8 % populace) (Benamer, 2009). Rozdíly v referované prevalenci mohou být z části dány rozdílnou metodikou studií, aktuální společenskou situací v daných

zemích, ale také společenskými zvyklostmi konkrétní země, kdy v některých zemích je diagnóza epilepsie přičítána spíše duchovním záležitostem nebo prokletí a pacienti vyhledávají spíše duchovní než lékařskou pomoc a do výsledků nejsou tedy zahrnuti (Benamer, 2009). V některých studiích je zvažován i možný vliv vyšší hladiny zinku a nižší hladiny mědi v krvi na vznik epilepsie u dětí (Wojciaka, 2013).

Počátek onemocnění se objevuje převážně v mladém věku. Největší prevalence onemocnění je popisována od 10 do 19 let věku, poté klesá a další mírné zvýšení prevalence lze sledovat ve věku nad 60 let, kde vznik onemocnění často souvisí s jinými nemocemi a celkovými degenerativními změnami organismu (Benamer, 2009; Gu, 2013). Vyskytuje-li se epilepsie v příbuzenstvu, bývá riziko vzniku nemoci o něco vyšší než u ostatní populace (Moráň, 2007).

2.1.3 Etiologie

Etiologie epilepsie je multifaktoriální. Na jejím vzniku se podílí řada faktorů endogenních i exogenních (Zárubová, 2010).

2.1.3.1 Endogenní (genetické faktory)

Endogenní (genetické) faktory jsou (Zárubová, 2010):

- komplexní dědičnost idiopatických epilepsií,
- genetická vnímavost reagovat na zevní inzult epileptogenezí,
- geneticky podmíněná onemocnění, která vedou k difúzním, multifokálním nebo fokálním změnám mozku a manifestují se především epilepsií (např. vrozená metabolická onemocnění - fenylketonurie, mitochondriální vady nebo vrozené poruchy mozku - dysplazie).

2.1.3.2 Exogenní faktory

Mezi exogenní faktory vzniku epilepsie počítáme (Zárubová, 2010):

- A. Ohraničené poškození mozku (např. hipokampální skleróza, kontuze mozku, absces, krvácení, infarkt, arteriovenózní anomálie, nádory).
- B. Difuzní, bilaterální nebo multifokální poškození mozku:
 - difuzní cerebrální hypoxie,
 - trauma, difuzní axonální poranění,
 - prenatální a perinatální encefalopatie,
 - vaskulární onemocnění, aterosklerosa,
 - metabolické vlivy,
 - toxické a lékové encefalopatie,
 - neuroinfekce,
 - autoimunní onemocnění,
 - hematologická onemocnění.

2.1.4 Anatomický podklad

Epilepsie se projevuje funkčními poruchami centrálního nervového systému, ale bývají prokazovány i anatomické podklady těchto poruch. Tam, kde se to zatím nepodařilo, se předpokládají mikrostrukturální změny, jež budou objasněny (Mumenthaler, 2001).

Endogenní i exogenní faktory vedou ke změnám v mozkové tkáni a následně ke vzniku potenciálních ložisek epilepsie (Zárubová, 2010).

Při anoxii dochází k degeneraci a úbytku neuronů. To vede ke zmnožení gliové tkáně a ke vzniku gliových jizev. Mohou se objevovat i fokální změny laminární stavby mozkové kůry (např. intrakortikální a meningeální heterotopie). Jedním z nejčastějších míst epileptických ložisek bývá temporální lalok (Brázdil, 2006; Hanscomb, 1999).

Změny v hlubokých částech temporálních laloků s postižením gyrus hippocampi mohou vzniknout i jako následek komplikovaného porodu. Bývá to způsobeno stlačením hlavičky porodními cestami. V místě jizev dochází časem ke sklerotizaci a poté i k atrofickým změnám. K těmto změnám může docházet i

perinatálně při infekčních, ischemických nebo metabolických poruchách. Mohou se zde objevovat i změny malformační. Epileptické ložisko bývá v přímém sousedství anatomické léze (Moráň, 2007; Mumenthaler, 2001; Tichý, 1998).

2.1.5 Patofyziologie

Epileptický záchvat je vyvoláván spontánní synchronizovanou masivní excitací většího počtu neuronů. Ta vede k lokalizované nebo generalizované aktivaci motorických, sensorických, vegetativních, případně komplexních kognitivních nebo emocionálních funkcí (Ambler, 2003).

Vyvolávajícím momentem je záchvatovitá depolarizace jednotlivých neuronů, která je způsobena aktivací Ca^{2+} - kanálů. Vtékající vápenaté ionty v buňce otevírají Na^+ - kanály a způsobují tak masivní depolarizaci, s určitým zpožděním poté otevírají také K^+ - a Cl^- - kanály a aktivují GABA receptory, čímž je depolarizace ukončena (Mumenthaler, 2001).

Příčinami nebo usnadňujícími faktory vzniku jsou tedy defekty iontových kanálů, receptorů nebo signálních molekul. Možné etiologické faktory byly probrány již dříve.

Podráždění neuronů nebo rozšíření tohoto podráždění na sousední neurony je usnadňováno řadou buněčných mechanismů.

Při lézích neuronů jsou napětově řízené Ca^{2+} - kanály dendritů pyramidových buněk ve zvýšené míře exprimovány a tím může snadněji docházet k depolarizaci. Tyto kanály jsou tlumeny Mg^{2+} a z toho důvodu se jejich aktivace zvyšuje při hypomagnezémii. Nedostatek iontů hořčíku dále způsobuje nedostatečný blok NMDA - kanálů a tím rovněž usnadňuje depolarizaci dendritů pyramidových buněk glutamátem z excitačních synapsí (Faber, 1995; Moráň, 2007; Proper, 2002).

Dále nacházíme zvýšenou excitabilitu neuronů při nedostatku dostupné energie (hypoxie, hypoglykémie). Membránový potenciál neuronů je totiž udržován K^+ - kanály, pro jejichž správnou funkci je nezbytný dostatečný gradient draselných iontů přes buněčnou membránu. Tento gradient je

udržován Na^+/K^+ - ATPázou, která je při nedostatku energie postižena (Mumenthaler, 2001; Tichý, 1998).

Zvýšenou excitabilitu neuronů pozorujeme také při nedostatku pyridoxinu, který je potřebný jako kofaktor pro enzym glutamát-dekarboxylázu, který je zodpovědný za tvorbu GABA. Nedostatek pyridoxinu nebo snížená afinita enzymu k němu tedy snižuje tvorbu GABA a tím omezuje inhibici depolarizace.

Bylo rovněž popsáno, že hyperpolarizace talamických neuronů může zvýšit senzitivitu T-typu Ca^{2+} - kanálů a tímto mechanismem usnadnit vznik absencí (Mumenthaler, 2001).

V poslední době se stále více zkoumá vliv podpůrné mozkové tkáně na epileptogenezi. Bylo zjištěno, že propagace Ca^{2+} vln prostřednictvím mezibuněčných spojení gap junction gliových buněk podporuje vznik epilepsie. Exprese těchto spojení je při epilepsii změněna. Aktivované astrocyty jsou běžným nálezem u pacientů s epilepsií temporálního laloku a rovněž zvýšení průchodnosti hematoencefalické bariéry má při status epilepticus krátkodobý efekt na excitabilitu membrán prostřednictvím změny extracelulárního iontového složení (Proper, 2002).

Astrocyty působí na vznik epilepsie také dlouhodobě prostřednictvím změny svých vlastností. Změny se dějí na podkladě zvýšeného vychytávání albuminu astrocyty a tím následně způsobené indukce transformujících růstových faktorů β (TGF- β). Dochází k down regulaci draslíkových kanálů a omezení exprese vodních kanálů na povrchu buněk, k ovlivnění mikrocirkulace. Tyto změny mají za následek změněné iontové poměry, kvůli kterým se stávají tkáně náchylnější ke vzniku záchvatu. Dále je možné sledovat změny také v dalších mechanismech zahrnujících například oxid dusnatý, adenosin a glutamátové receptory (Faber, 1995; Mumenthaler, 2001).

2.1.5.1 Patofyziologie fokální formy epilepsie

Je možné naleznout anatomický podklad, ložisko (epileptický fokus). Epileptický fokus je různě rozsáhlá populace neuronů s patologickou elektrickou aktivitou. Podkladem těchto výbojů je porušení stavu klidové polarizace a akční depolarizace povrchové membrány neuronu, což způsobuje jeho

hyperexcitabilitu. V ložisku dochází k abnormálním neuronálním výbojům. K výbojům dochází spontánně nebo na určitý podnět. Pokud ložisko nedosáhne záchvatového prahu, je inhibováno a zůstává klinicky němé. (Ambler, 2003).

2.1.5.2 Patofyziologie generalizované formy epilepsie

Zde dochází k abnormálnímu chování mozkové kůry nebo k abnormálním vysoce synchronizovaným oscilacím v určitém neuronálním okruhu. Typické absence jsou důsledkem hypersynchronní oscilace thalamokortikálního okruhu. Pravděpodobný je i podíl selhání nebo dysfunkce inhibičních interneuronů v talamu. U jiných generalizovaných epilepsií se experimentálně prokazuje abnormální funkce a chování kmenových struktur (Zárubová, 2010).

2.1.6 Rozdělení epilepsií a typy záchvatů

Hlavním projevem tohoto onemocnění jsou epileptické záchvaty, které se projevují změnami stavu vědomí a změnami funkcí (senzorických, motorických a vegetativních). Symptomy jsou četné a proměnlivé (Ambler, 2003).

Epilepsie dělíme podle etiologie, typů epileptických záchvatů a epileptických syndromů.

2.1.6.1 Rozdělení epilepsií dle etiologie

Ambler a kol. dělí epilepsie dle jejich etiologie na (Ambler, 2003):

- epilepsie idiopatické, u kterých zůstává příčina neznámá
- epilepsie sekundární, u kterých byla příčina zjištěna
- epilepsie kryptogenní, u kterých je příčina tušena, nelze však jednoznačně prokázat

2.1.6.2 Rozdělení dle typů epileptických záchvatů

Klasifikaci epileptických záchvatů zobrazuje tabulka č. 1.

Tabulka č. 1: Typy záchvatů dle ILAE revize 2010 (Berg, 2010).

<p><i>Generalizované záchvaty</i></p> <ul style="list-style-type: none">• tonicko – klonické (v jakékoliv kombinaci)• absence<ul style="list-style-type: none">- typická- atypická- absence se speciálními vlastnostmi- myoklonická absence- myoklonie očních víček• myoklonické<ul style="list-style-type: none">- myoklonické- myoklonické atonické- myoklonické tonické• klonické• tonické• atonické <p><i>Fokální záchvaty</i></p> <p><i>Neznámé</i></p> <ul style="list-style-type: none">• epileptické spazmy
--

2.1.6.3 Rozdělení dle epileptických syndromů

Rozdělení epileptických syndromů podle věku, ve kterém se objevují, a podle stavů (s nimi souvisejícími) ukazuje tabulka č. 2.

Tabulka č. 2: Rozdělení epileptických syndromů podle doby jejich začátku a souvisejících stavů (Engel, 2006).

neonatální období

- benigní familiární neonatální záchvaty
- časná myoklonická encefalopatie
- Ohtahara syndrom

kojenecké období

- migrující fokální záchvaty
- Westův syndrom
- myoklonická epilepsie v kojeneckém věku
- benigní kojenecké záchvaty
- Dravetův syndrom
- myoklonická encefalopatie při neprogresivních poruchách

dětství

- časná benigní dětská okcipitální epilepsie (Panayiotopoulosův typ)
- epilepsie s myoklonicko - astatickými záchvaty
- benigní dětská epilepsie s centroporálními hroty
- pozdní dětská okcipitální epilepsie (Gastautův typ)
- epilepsie s myoklonickými absencemi
- Lennoxův-Gastautův syndrom
- epilepsie s kontinuálními výboji v synchronním spánku zahrnující Landauův-Kleffnerův syndrom
- epilepsie s dětskými absencemi

adolescence

- epilepsie s juvenilními absencemi
- juvenilní myoklonická epilepsie
- progresivní myoklonické epilepsie

méně specifický vztah k věku

- autozomálně-dominantní noční epilepsie frontálního laloku
- familiární epilepsie temporálního laloku
- mezotemporální epilepsie s hippocampální sklerózou
- Rasmussenův syndrom
- gelastické záchvaty s hypotalamickými hamartomy

zvláštní epileptické stavy

- jinak nespecifikované symptomatické fokální epilepsie
- epilepsie pouze s generalizovanými tonicko - klonickými záchvaty
- reflexní epilepsie
- febrilní záchvaty
- familiární fokální epilepsie s variabilními ložisky

stavy s epileptickými záchvaty, které nevyžadují diagnózu epilepsie

- benigní novorozenecké záchvaty
- febrilní záchvaty

2.1.7 Diagnostika

Diagnostika epilepsie vyžaduje mnoho vyšetření. Podrobnou anamnézou počínaje a zobrazovacími metodami konče. Ke stanovení správné diagnózy epilepsie je třeba minimálně (Zárubová, 2010):

- podrobná, epileptologicky zaměřená anamnéza,
- neurologické vyšetření,
- interní vyšetření,
- základní laboratorní vyšetření,
- EEG vyšetření,
- zobrazovací vyšetření, přednost dáváme MR před CT.

Fakultativně je možné doplnit (Zárubová, 2010):

- psychologické, neuropsychologické vyšetření,
- funkční zobrazovací vyšetření, SPECT (single positron – electron tomography) nebo PET mozku,
- vyšetření jiných oborů, např. kardiologické, hematologické, revmatologické, imunologické,
- video EEG monitorování,
- magnetickou rezonanční spektroskopii (MRS),
- další.

2.2 Terapie

2.2.1 Cíl a strategie léčby

V současnosti je cílem léčby vymizení záchvatů (pokud možno bez zhoršení psychických a fyzických funkcí). U některých pacientů je i snižená intenzita a redukován počet záchvatů úspěchem. Nejdůležitějším a také nejčastějším typem léčby je léčba farmakologická. Zahájíme ji v případě, že je diagnóza vysoce pravděpodobná nebo téměř jistá. Terapie je zde vysoce individuální. Preparát volíme s ohledem na typ epileptického syndromu a záchvatu, pohlaví, věk, přidružená onemocnění, rizika lékových interakcí apod. (Berg, 2010; Mumenthaler, 2001; NICE, 2012).

2.2.2 Nefarmakologická terapie

2.2.2.1 Režimová opatření

Pacientům jsou doporučována různá režimová opatření, která slouží buď jako samostatná léčba, nebo jsou součástí léčby komplexní. Je zapotřebí vyhýbat se stresovým situacím, extrémům (činnostním i pobytovým), nadměrnému horku a hluku. Nepobývat v nevětraných místnostech a na prudkém slunci. Pacient s epilepsií by neměl pracovat ve výškách, u strojů, u vody, v nočních směnách apod. Únava a nedostatek spánku zvyšují

pravděpodobnost vzniku záchvatu. Fotosenzitivní jedinci by se měli vyhýbat blikajícím nebo mihotavému světlu. Záchvaty mohou navozovat i pruhy, šachovnice, soustředné kruhy, geometrické tvary apod. Spánek je doporučován pouze jednou denně, vstávat ve stejnou dobu a po probuzení ihned vstát z postele (Komárek, 1997; Moráň, 2007; Zárubová, 2010).

Doporučován je dále dostatečný příjem tekutin (častěji malé množství). Důležitá je pravidelnost a střídmost v jídle. Ke zlepšení stavu může pacientům s epilepsií pomoci ketogenní dieta. Vyznačuje se vysokým podílem tuků a výrazně omezeným přísunem cukrů při zajištění odpovídajícího příjmu bílkovin. Cílem je konzumovat ze 70 % tuky, z 30 % bílkoviny a příjem sacharidů by neměl přesahovat 20 g za den (Komárek, 2007). Studie ukázaly její poměrně dobrý efekt v léčbě refrakterních epilepsií u dětí (Suo, 2013). Tato terapie (a její modifikace) celosvětově získává na oblíbenosti (Wang, 2013; Kossoff, 2013).

Hlavně u dospívajících pacientů je často nutné řešit komunikační problém, aby byla doporučovaná režimová opatření opravdu dodržována (Moráň, 2007).

2.2.2.2 Chirurgická terapie

Jedná se o jednu z nejstarších léčebných metod epilepsie. V současnosti je možné u některých farmakorezistentních epilepsií indikovat epileptochirurgický zákrok. Indikace se děje po důkladném vyšetření v epileptologickém centru. K výkonu je průměrně indikováno až 5 % pacientů s epilepsií. Během posledních let směřují chirurgické výkony k nižším věkovým skupinám, kde mohou redukovat počet záchvatů, zmírnit jejich intenzitu, předejít rozvoji encefalopatie a zlepšit psychický vývoj (Moráň, 2007).

Základní předpoklady pro epileptochirurgickou léčbu jsou (EpiStop, 2010):

- farmakorezistentní epilepsie,
- očekávané zvýšení kvality života při potlačení záchvatů,
- případná rizika operačního zákroku nepřevyšují jeho očekávaný přínos,
- pozitivní motivace nemocného, případně jeho zákonného zástupce.

Kontraindikace operační léčby epilepsie jsou (EpiStop, 2010):

- souběžná progresivní závažná onemocnění,
- chybějící motivace nemocného či jeho špatná spolupráce vylučující provedení nezbytného předoperačního epileptologického vyšetření a zajištění adekvátní pooperační péče.

U dětí lze výkony rozdělit na kauzální epileptochirurgické resekcční výkony (prováděné při strukturální lézi), na paliativní výkony diskonekčního rázu (kalosomie) a na výkony stimulační (implantace vagového stimulatoru). Při stimulačních výkonech dochází k zpětné desynchronizaci centrálních mozkových struktur a tím k zabránění epileptické hypersynchronie (Komárek, 2007; Moráň, 2007).

V České republice, v porovnání se zeměmi Střední a Východní Evropy, probíhá ročně poměrově nejvíce těchto operací (7,6 operovaných na 1 milion obyvatel), a to ve 4 chirurgických centrech s dobou strávenou na čekací listině 4 - 12 týdnů (Jedrzejczak, 2013).

2.2.3 Farmakoterapie

Terapii volíme dle typu epileptického záchvatu a to na základě klinického popisu a rozboru EEG. Upřednostňujeme monoterapii a ke kombinované terapii přistupujeme pouze při neúspěchu nebo nedostatečném efektu monoterapie. Nevýhodou kombinované terapie je kumulace nežádoucích účinků a lékových interakcí (Komárek, 1997; Lincová, 2007).

Ideální antiepileptikum by mělo mít následující vlastnosti (Moráň, 2007):

- velká účinnost na všechny typy záchvatů,
- absence záchvatů u všech léčených,
- velká terapeutická šíře,
- žádná organotoxicita,
- žádná teratogenita,

- žádná interakce s jinými léky,
- žádná vazba na proteiny,
- dlouhý poločas vylučování,
- jednoduché monitorování,
- rozpustnost ve vodě,
- neaktivní metabolity,
- přiměřená cena.

Faktory ovlivňující výběr optimální antiepileptické léčby jsou shrnuty v tabulce č. 3.

Léčba antiepileptiky má v dětském věku řadu specifik. U dětských idiopatických epileptických syndromů obvykle se zahájením léčby vyčkáváme mnohem déle, než je tomu u dospělých pacientů a v některých indikacích není medikace nasazována z důvodů epileptických záchvatů, ale pro kognitivně behaviorální problémy spojené se subklinickými epileptiformními výboji na EEG. Opačnou situací je časně a agresivní léčení syndromů s potenciálně katastrofickým průběhem. To se týká zejména Westova syndromu, kdy včasné zahájení terapie zlepšuje prognózu (Komárek, 2007).

Tabulka č. 3: Faktory ovlivňující výběr optimální antiepileptické léčby (Glauser, 2006).

Specifika léku	Specifika pacienta	Lokální specifika
typ záchvatů (syndromu)	genetické pozadí	dostupnost léku
specifická účinnost	věk	cena léku
efektivita léčby	pohlaví	úhrada zdravotním pojištěním
NÚ závislé na dávce	polyterapie	
idiosynkratické reakce	komorbidita	
chronická toxicita	zdravotní pojištění	
teratogenita	schopnost perorálního příjmu léku	
karcinogenita		
farmakokinetika		
potenciální interakce		
léková forma		

U ostatních syndromů je nutné při zahájení léčby dodržovat pravidlo citlivé titrace prvního zvoleného antiepileptika. Je doporučováno obvykle začínat s co nejnižší denní dávkou, která je poté velmi pomalu zvyšována. Je nutné při dávkování počítat s věkem se měnící farmakokinetikou i farmakodynamikou – např. dávky u novorozenců by měly být nižší vzhledem k nezcela vyvinutým degradačním mechanismům. Naopak u kojenců a batolat podáváme dávky relativně vyšší než u dospívajících a dospělých. Po dosažení předpokládané optimální dávky je vhodné ověřit, jak pacient lék metabolizuje a zda jej správně užívá, pomocí stanovení plazmatické koncentrace. Pokud stále přetrvávají záchvaty a jde o syndrom s potenciálně nepříznivou prognózou, je třeba dosáhnout maximální možné hladiny, kterou pacient z hlediska vedlejších účinků toleruje (Komárek, 2007). Hodnocení by nemělo být jen objektivní, ale také subjektivní (nemocným). EEG kontroly jsou indikovány hlavně

u nekompenzovaných nemocných, obzvláště při zhoršení nebo změně charakteru záchvatu, manifestaci nového typu záchvatu, zhoršení somatické a psychické kondice, projevech neurotoxicity, po úpravě léčby, při vysazování léčby a některých posudkových rozvahách (EpiStop, 2010).

Podle stupně kompenzace je možné úspěšnost terapie rozdělit na plně kompenzovaný stav (dva a více let bez záchvatu), kompenzovaný stav (jeden rok bez záchvatu), částečně kompenzovaný stav (méně než dvanáct záchvatů za rok) a nekompenzovaný stav (více než dvanáct záchvatů za rok) (EpiStop, 2010).

Pokud je jisté, že monoterapie lékem první volby je zcela neúspěšná, lze postupně zaměnit lék první volby za jiný nebo v případě částečného úspěchu přidat druhý lék a léčit pacienta racionální kombinovanou terapií s vědomím rizik, která tato terapie s sebou přináší (Komárek, 2007).

Ukončování dlouhodobé antiepileptické terapie se v dětském věku vyznačuje řadou odlišností od doporučených postupů u dospělých pacientů, u kterých je doporučována délka trvání terapie zpravidla 2 roky (EpiStop, 2010). Zásadou je, že u idiopatických syndromů (např. dětská absence) je možné zvážit vysazování léčby už po jednom roce bez jakýchkoliv záchvatů. Velmi opatrné vysazení léčby je možné i u některých kryptogenních či symptomatických epilepsií. Na druhé straně u Lennox-Gastautova syndromu a jemu podobných syndromů nelze terapii vysadit ani po delším relativně klidovém období (Komárek, 2007; Moráň, 2007).

Antiepileptika (dále AED) ovlivňují frekvenci a intenzitu epileptických záchvatů, ale neovlivňují příčinu nemoci. Léčba bývá většinou celoživotní. V některých případech mohou AED zabránit rozvoji nemoci a organismus může svými vnitřními mechanismy přejít do normální funkce. AED dělíme na klasická (I. a II. generace) a na nová (III. a další generace).

2.2.3.1 Antiepileptika I. generace

Patří mezi nejdéle používaná antiepileptika. Do I. generace řadíme tyto skupiny léčivých látek (Databáze léků, 2015; Lincová, 2007; Moráň, 2007; Procházka, 2010):

- Barbituráty
- Fenytoin
- Ethosuximid

Barbituráty

- účinek:
 - sedativní, antikonvulzivní, hypnotický, ve vyšších dávkách narkotický
- mechanismus účinku:
 - agonista receptorů kyseliny γ -aminomáselné (GABA) - potencuje účinek GABA přímo na GABA_A-receptorech

Jako příklady léčivých látek uvádíme:

Fenobarbital (PHB)

- indikace:
 - tonicko - klonické záchvaty, parciální záchvaty, neovlivňuje absence, volen také u dětí
- firemní názvy: Phenaemal, Phenaemaletten, Luminal (sodná sůl fenobarbitalu)

Primidon (PRM)

- indikace:
 - parciální a generalizované tonicko-klonické záchvaty
- firemní názvy: Liskantin

Fenytoin (PHT)

- patří mezi Hydantoiny
- účinek:
 - antikonvulzivní, menší sedativní
 - mechanismus účinku:
 - blokáda napěťově řízených sodíkových kanálů v oblasti jeho inaktivačních vrátek a prodlužuje tak stav inaktivace
 - indikace:
 - tonicko – klonické a parciální záchvaty
 - firemní název: Epilan D Gerot

Ethosuximid (ESM)

- patří mezi Sukcinimidy (deriváty kyseliny jantarové)
- účinek:
 - antikonvulzivní
- mechanismus účinku:
 - inhibuje T-typ napěťově řízených vápníkových kanálů
- indikace:
 - lék volby při epileptických záchvatech typu absence, u ostatních typů je neúčinný
- firemní název: Petinimid

2.2.3.2 Antiepileptika II. generace

Protože první generace antiepileptik měla mnoho NÚ, byly vyvinuty další léčivé látky. Ty řadíme do II. generace antiepileptik. Do této skupiny náleží (Databáze léků, 2015; Lincová, 2007; Moráň, 2007; Procházka, 2010):

- Benzodiazepiny
- Karbamazepin
- Kyselina valproová

Benzodiazepiny

- účinek:
 - komplexní účinky na CNS: antikonvulzivní, hypnotické, sedativní, myorelaxační, anxiolytické, amnestické
- mechanismus účinku:
 - působí selektivní vazbou na specifické receptory, které jsou součástí transmembránové proteinové struktury tvořící chloridový kanál a nesoucí řadu alostericky ovlivňujících receptorových vazebných míst, včetně GABA_A-receptorů. Agonistické působení zvyšuje vstup chloridových iontů do neuronů hyperpolarizací membrány, a proto působí inhibičně

Uvádíme jako příklad nejčastěji využívané léčivé látky:

- Diazepam
- Klonazepam
- Klobazam

Diazepam

- indikace:
 - strach doprovázený somatickými projevy (bušení srdce, průjem, nevolnost), úzkost, nespavost, obsedantně kompulzivní porucha, křečové stavy, zvýšené svalové napětí a spazmy, úrazová bolest, status epilepticus
- firemní názvy: Diazepam, Apaurin

Klonazepam (CZP)

- indikace:
 - lék volby při myoklonických záchvatech, při generalizovaných záchvatech typu absence a tonicko-klonických křečích, adjuvantní lék při parciálních záchvatech, status epilepticus
- firemní název: Rivotril

Klobazam (CLB)

- indikace:
 - podpůrná terapie při léčbě parciálních a generalizovaných tonicko-klonických záchvatů
- firemní název: Frisium

Karbamazepin (CBZ)

- patří mezi Iminostilbeny
- je chemickým derivátem tricyklických antidepresiv
- účinek:
 - antikonvulzivní, neuroleptický
- mechanismus účinku:
 - blokáda napětově řízených sodíkových kanálů
- indikace:
 - tonicko-klonické a parciální záchvaty, maniodepresivní poruchy, neuropatické bolesti záchvatového typu (např. neuralgie trigeminu)
- firemní názvy: Biston, Neurotop, Tegretol, Timonil

Kyselina valproová (VPA)

- účinek:
 - antikonvulzivní, neuroleptický
- mechanismus účinku:
 - zvyšuje koncentraci GABA v mozku inhibicí enzymů, které ji degradují (GABA - transamináza, succinyl – semialdehyddehydrogenáza)
 - širokospektré antiepileptikum s více typy mechanismu účinku
- indikace:
 - generalizované záchvaty typu absence, myoklonie, tonicko-klonické křeče
- firemní názvy: Convulex (samotná kyselina valproová); Depakine Chrono, Valproat Chrono, Orfiril, Orfiril Long (sodná sůl kyseliny valproové)

2.2.3.3 Antiepileptika III. generace

Následující generace antiepileptik má ještě méně NÚ než předchozí druhá generace. Je také účinnější v léčbě (Databáze léků, 2015; Lincová, 2007; Moráň, 2007; Procházka, 2010).

- účinek:
 - antikonvulzivní, mají malý vliv na kognitivní funkce, nižší toxicitu a méně lékových interakcí

Mezi léčivé látky této skupiny patří:

- Eslikarbazepin (ESL)
- Gabapentin (GBP)
- Lacosamid (LCM)
- Lamotrigin (LTG)
- Levetiracetam (LEV)
- Pregabalin (PGB)
- Rufinamid (RFM)
- Stiripentol
- Tiagabin (TGB)
- Topiramát (TPM)
- Vigabatrin (VGB)
- Zonisamid (ZNS)

Eslikarbazepin (ESL)

- mechanismus účinku:
 - stabilizace napěťově řízeného sodíkového kanálu
- indikace:
 - přídatná léčba u dětí ve věku od 6 let s parciálními záchvaty se sekundární generalizací či bez ní
- firemní název: Zebinix

Gabapentin (GBP)

- mechanismus účinku:
 - modulace metabolismu a koncentrace aminokyselin v CNS (glutamát a GABA), ovlivňuje transport neutrálních L-aminokyselin, bylo popsáno i zvýšení serotoninergní aktivity, přesný mechanismus působení však dosud nebyl objasněn, GBP má pravděpodobně více typů mechanismu účinku
- indikace:
 - tonicko-klonické a parciální záchvaty se sekundární generalizací nebo bez ní, periferní neuropatická bolest
- firemní název: Apo - Gab, Gabagamma, Gabanox, Gabapentin Aurobindo, Gabapentin - Teva, Gabator, Gordius, Grimodin, Neurontin

Lacosamid (LCM)

- mechanismus účinku:
 - selektivně zesiluje pomalou inaktivaci napěťově řízených sodíkových kanálů, tím stabilizuje patologicky hyperexcitabilní membránu neuronů
- indikace:
 - monoterapie a přídatná léčba parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní u dospívajících (16-18 let) pacientů s epilepsií
- firemní název: Vimpat

Lamotrigin (LTG)

- mechanismus účinku:
 - ovlivňuje napěťově řízené sodíkové kanály v oblasti jeho inaktivačních vrátek a prodlužuje stav inaktivace, dále působí na vápníkové kanály a snižuje aktivitu excitačních aminokyselin
- indikace:
 - parciální záchvaty, záchvaty se sekundární generalizací, primárně generalizované tonicko-klonické křeče

- firemní název: Lamictal, Lamotrigin Actavis, Lamotrigin Aurobindo, Lamotrigin Mylan, Lamotrix, Plexxo

Levetiracetam (LEV)

- mechanismus účinku:
 - stále ještě není plně objasněn
- indikace:
 - monoterapie při léčbě parciálních záchvatů s nebo bez sekundární generalizace u dospívajících od 16 let s nově diagnostikovanou epilepsií
 - přídatná terapie: při léčbě parciálních záchvatů s nebo bez sekundární generalizace u dospívajících, dětí a kojenců od 1 měsíce s epilepsií; při léčbě myoklonických záchvatů u juvenilní myoklonické epilepsie u dospívajících od 12 let; při léčbě primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů u dospívajících od 12 let s idiopatickou generalizovanou epilepsií
- firemní název: Dretacen, Epiletam, Kapidokor, Keppra, Levetiracetam Accord, Levetiracetam Actavis, Levetiracetam Stada

Pregabalin (PGB)

- mechanismus účinku:
 - stabilizuje napěťově řízené vápníkové kanály, svoji vazbou snižuje influx kalcia do presynaptických zakončení neuronů se snížením uvolňování excitačních neurotransmiterů do synaptické štěrbině
- indikace:
 - přídatná léčba parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní, neuropatická bolest
- firemní název: Lyrica, Pragiola

Rufinamid (RFM)

- mechanismus účinku:
 - není dosud objasněn, pravděpodobně ovlivňuje sodíkové kanály
- indikace:
 - léčba Lennoxova-Gastautova syndromu u pacientů ve věku 4 let a starších
- firemní název: Inovelon

Stiripentol

- mechanismus účinku:
 - zvyšuje extracelulární koncentraci GABA, přesný mechanismus je neznámý
- indikace:
 - přídatná léčba refrakterních generalizovaných tonicko-klonických záchvatů u pacientů se závažnou myoklonickou epilepsií v časném dětském věku (syndrom Dravetové)
- firemní název: Diacomit

Tiagabin (TGB)

- mechanismus účinku:
 - inhibuje re-uptake GABA ze synaptické štěrbině
- indikace:
 - přídatná léčba parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní, určen pro dospívající starší 12 let
- firemní název: Gabitril

Topiramat (TPM)

- mechanismus účinku:
 - blokáda sodíkových kanálů, potencuje GABAergní inhibici, blokáda glutamátových receptorů

- indikace:
 - monoterapie u dospívajících a dětí starších 6 let s parciálními záchvaty s nebo bez sekundárních generalizovaných záchvatů a primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů
 - podpůrná léčba u dětí ve věku 2 let a výše, dospívajících s parciálními záchvaty s nebo bez sekundární generalizace nebo primárně generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty a pro léčbu záchvatů souvisejících s Lennox-Gastautovým syndromem
- firemní název: Topamax, Topilex, Topimark, Topiramate Actavis, Topiramate Mylan, Topiramate Sandoz

Vigabatrin (VGB)

- mechanismus účinku:
 - inhibuje GABA – transaminázu a tím zvyšuje koncentraci GABA v synaptické štěrbině
- indikace:
 - lékem první volby u infantilních spasmů (Westův syndrom), parciální záchvaty, v kombinaci k léčbě rezistentní parciální epilepsie s nebo bez sekundární generalizace
- firemní název: Sabril

Zonisamid (ZNS)

- mechanismus účinku:
 - způsobuje blokádu napětově závislých sodíkových a vápníkových kanálů, inhibici karboanhydrázové aktivity a další mechanismy včetně modulace dopaminergních a serotoninergních systémů
- indikace:
 - přídatná terapie k léčbě parciálních záchvatů se sekundární generalizací či bez ní u dospívajících a dětí ve věku 6 let a starších
- firemní název: Zonegran, Zonisamid Sandoz, Zonisamide Mylan

2.2.3.4 Doporučená farmakoterapie

V léčbě epilepsie existuje mnoho doporučení správné farmakoterapie založené na vědeckých důkazech, která byla vytvořena odbornými společnostmi zabývajícími se epilepsií. Tato doporučení nejsou vždy shodná. Tabulka č. 4 ukazuje doporučenou terapii dle typu epileptického záchvatu podle zahraniční National Institute for Clinical Excellence (NICE).

Tabulka č. 5 ukazuje doporučenou terapii epilepsie dle typu záchvatů, jak ji lze nalézt v souboru minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií české pracovní skupiny EpiStop. Je určena jako vodítko v klinických situacích, kdy není přesněji určen epileptický syndrom, ale je znám typ záchvatů (EpiStop, 2010).

Tabulka č. 6 ukazuje racionální farmakoterapii epilepsie u věkově vázaných epileptických syndromů, jak ji lze nalézt v souboru minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií české pracovní skupiny EpiStop (EpiStop, 2010).

Tabulka č. 4: Doporučená léčba dle typu záchvatu podle NICE (NICE, 2012).

Typ záchvatu	Léčiva 1.volby	Léčiva 2.volby	Další léčiva	Léčiva zhoršující stav
Generalizované tonicko – klonické	CBZ LTG OXC sodík VPA	CLB LTG LEV sodík VPA TPM		
				CBZ GBP

Tonické, atonické	sodík VPA	LTG	RFM TPM	OXC PGB TGB VGB
Absence	ESM LTG sodík VPA	ESM LTG sodík VPA	CLB CZP LEV TPM ZNS	CBZ GBP OXC PHT PGB TGB VGB
Myoklonické	LEV sodík VPA TPM	LEV sodík VPA TPM	CLB CZP ZNS	CBZ GBP OXC PHT PGB TGB VGB
Fokální	CBZ LTG LEV OXC sodík	CBZ CLB GBP LTG LEV	PHT PHB PGB TGB VGB	

	VPA	OXC sodík VPA TPM	ZNS LCM	
Prolongované a opakované záchvaty a status epilepticus - mimo nemocnici	bukálně midazolam, rektálně diazepam, lorazepam i.v.			
Status epilepticus - v nemocnici	lorazepam i.v., diazepam i.v., bukálně midazolam	PHB i.v. PHT i.v.		

Tabulka č. 5: Terapie epilepsie (abecedně) podle typu záchvatů (EpiStop, 2010)

Typ záchvatů	Léčiva 1. volby	Léčiva 2. volby
Fokální/parciální a/nebo sekundárně generalizované tonicko-klonické	CBZ, GBP, LEV, LTG, VPA, TPM	ESL, LCM, PGB, ZNS
Primárně generalizované tonicko-klonické	LTG, VPA, TPM	LEV
Absence	ESM*, LTG, VPA	TPM
Myoklonické	LTG**, VPA	BZD, LEV

Léčiva 2. volby mohou být zvoleny jako léčivo 1. volby s ohledem na aktuální zdravotní stav a celkovou kondici nemocného.

** jen u syndromu dětských absencí; ** ne u těžké myoklonické dětské epilepsie*

Speciální terapie je třeba u pacientů podstupujících operaci, pacientů se selháváním ledvin nebo jater, pacientů po neurochirurgické operaci epileptogenní léze (EpiStop, 2010).

Tabulka č. 6: Racionální farmakoterapie (abecední pořadí) u věkově vázaných epileptických syndromů (EpiStop, 2010).

Typ syndromu	Léčiva 1. volby	Léčiva 2. volby
Westův syndrom**	ACTH, VGB	BZD, LEV, steroidy, TPM, VPA
Lennoxův-Gastautův syndrom	LTG, TPM, VPA	BZD, FBM, LEV, RFM
Myoklonicko-astatická epilepsie - Doose	VPA	BZD, ESM, LTG
Dětské absence	ESM, VPA	LEV, LTG
Juvenilní absence	LTG, VPA*	ESM, LEV, TPM, ZNS
Epilepsie s velkými záchvaty po probuzení	LTG, VPA*	LEV, PRM, TPM, ZNS
Juvenilní myoklonická epilepsie	LEV, LTG, VPA*	CZP, PRM
Benigní parciální epilepsie s rolandickými hroty	SLT, VPA	CBZ, GBP
Landauův-Kleffnerův syndrom a syndrom s kontinuálními hroty a vlnami ve spánku**	ACTH/steroidy, BZD, VPA	LEV, SLT

Léčiva 2. volby mohou být zvoleny jako léčivo 1. volby s ohledem na aktuální zdravotní stav a celkovou kondici nemocného.

** u dívek a mladých žen VPA jako 2. volba; ** léčba jen na specializovaných pracovištích*

2.2.3.5 Nežádoucí účinky farmakoterapie

Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří (Moráň, 2007):

- neurotoxické: ataxie; diplopie; ospalost; závratě; poruchy paměti, učení, kognitivních funkcí; změny chování
- gastrointestinální: nauzea; zvracení
- hepatotoxicita
- hematologické: lymfopenie; megaloblastická anémie; trombocytopenie
- poruchy metabolismu kortizolu, tyroxinu a pohlavních hormonů
- toxická epidermální nekrolýza (Stevenson - Johnsonův syndrom = Lyellův syndrom) a další kožní projevy

3 Experimentální část

3.1 Metodika

3.1.1 Použitý materiál

Data použitá v této práci byla získána z ambulantních karet neurologické ambulance MUDr. Libuše Hájkové, dětského neurologa okresu Bruntál, se sídlem na poliklinice v Krnově, Náměstí Hrdinů 8, 794 01 Krnov.

3.1.2 Pracovní postup

Do studie byli zařazeni a v kartotéce neurologické ambulance vyhledáni pacienti mladší 18 let léčení s parciální epilepsií, parciální epilepsií se sekundární generalizací a primárně generalizovanou epilepsií. Všichni pacienti byli léčení stejným neurologem.

Data byla sbírána v období od ledna 2015 do března 2015. Sledované období je od roku 1993. Jedná se o populaci okresu Bruntál (94573 obyvatel) (Český statistický úřad, 2015). U každého pacienta bylo zaznamenáno pohlaví, věk, kompletní antiepileptická terapie, její NÚ, cena. Kritériem úspěšné léčby bylo vymizení epileptických záchvatů s minimalizací vedlejších účinků a zachováním kognitivních funkcí.

Pacienti byli hodnoceni dle své antiepileptické terapie - jedná-li se o monoterapii nebo o kombinovanou léčbu. Bylo srovnáváno, jak se terapie liší a které léčivé látky jsou nejpoužívanější.

3.1.3 Vyjádření výsledků

Jednotlivá data byla zaznamenávána do tabulek v programu Microsoft Excel. Byla použita popisná statistika - četnost, aritmetický průměr. Výsledky byly zaneseny do grafů.

3.2 Charakteristika souboru pacientů

Ve sledovaném období bylo léčeno 140 pacientů mladších 18 let. V souboru bylo zastoupeno 79 osob mužského pohlaví (56,4 %) a 61 osob ženského pohlaví (43,6 %). Podrobnější rozdělení pacientů dle pohlaví a věku je zobrazeno v grafu č. 1. Nejvíce pacientů s epilepsií bylo ve věku 10 -15 let.

Graf č. 1: Rozdělení souboru pacientů podle pohlaví a věkové kategorie



Epilepsie byla častěji sledována u pacientů s vývojovými vadami CNS. Koincidence epilepsie s poruchou chování s hyperaktivitou (ADHD) byla sledována u 30 pacientů (21,4 %). V této skupině bylo 19 chlapců a 11 dívek. Koincidence epilepsie s poruchami autistického spektra u 5 pacientů (3,6 %). V této skupině byli 4 chlapci a 1 dívka. Počty pacientů v jednotlivých věkových kategoriích, u kterých byla sledována koincidence epilepsie s ADHD nebo poruchou autistického spektra, udává tabulka č. 7 a 8.

Tabulka č. 7: Počty pacientů s koincidencí epilepsie s ADHD v jednotlivých věkových kategoriích

Věk				Celkem
0-5	5-10	10-15	15-18	
4	12	9	5	30

Tabulka č. 8: Počty pacientů s koincidencí epilepsie s poruchou autistického spektra v jednotlivých věkových kategoriích

Věk				Celkem
0-5	5-10	10-15	15-18	
2	2	1	0	5

Ve sledované skupině nebyl žádný pacient, u kterého by byla epilepsie ve vztahu s parazitárním onemocněním.

Za sledované období bylo zaznamenáno 11 pacientů (5 chlapců a 6 dívek), u kterých byla epilepsie farmakorezistentní. Tito pacienti byli odesláni do epileptologických center pro děti v Brně (Klinika dětské neurologie, Fakultní nemocnice Brno) a Praze (Klinika dětské neurologie, Fakultní nemocnice v Motole a Oddělení dětské neurologie, Thomayerova nemocnice). Počty pacientů s farmakorezistentní epilepsií v jednotlivých věkových kategoriích udává tabulka č. 9. Tito pacienti nejsou započítáni do sledovaného souboru pacientů s úspěšnou léčbou, jednalo by se o 7,3 % pacientů.

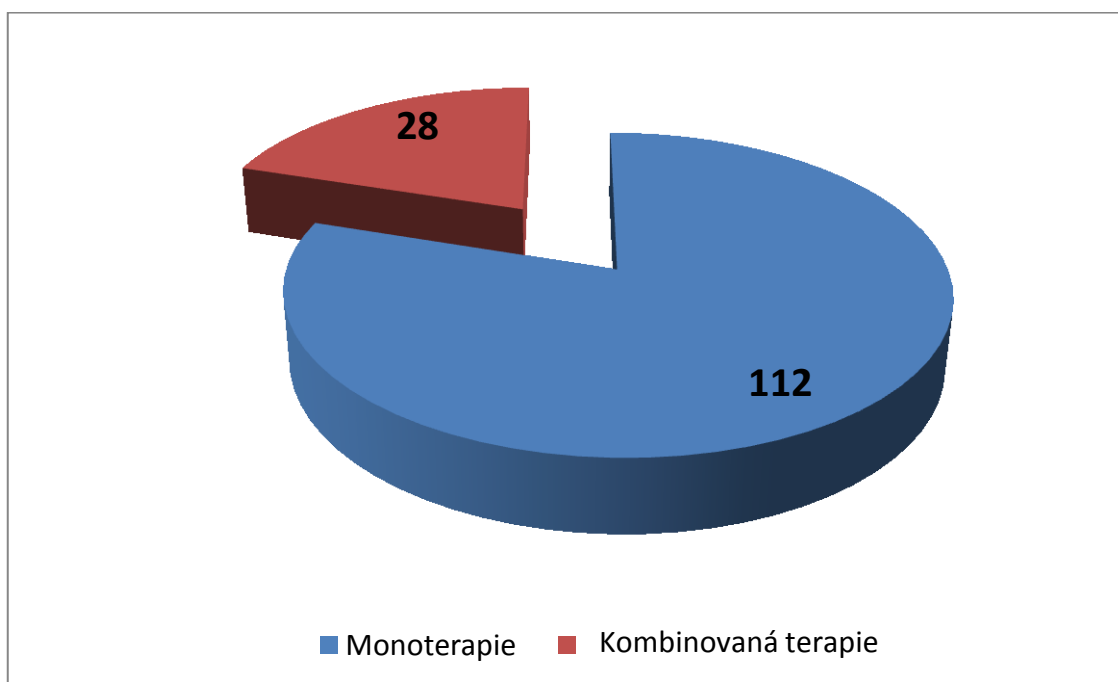
Tabulka č. 9: Počty pacientů s farmakorezistentní epilepsií v jednotlivých věkových kategoriích

Věk				Celkem
0-5	5-10	10-15	15-18	
3	3	2	3	11

3.3 Výsledková část

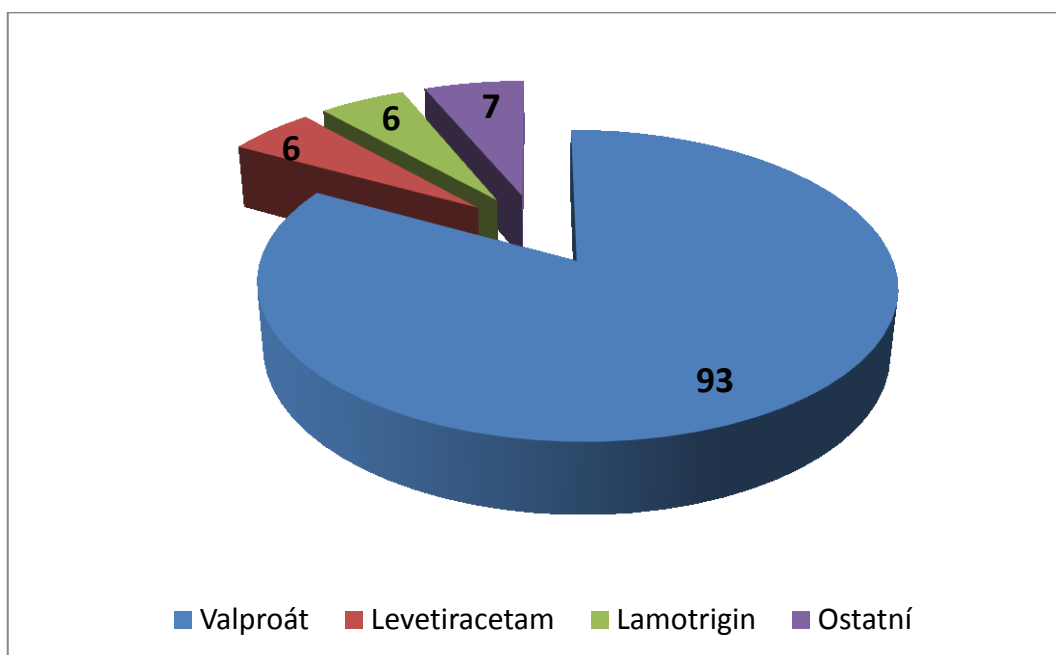
Všichni pacienti byli léčeni farmakoterapií. Při srovnání farmakoterapie bylo zjištěno, že většina pacientů s epilepsií byla léčena monoterapií (80 %). Podrobněji je situace ukázána v grafu č. 2.

Graf č. 2: Počet pacientů léčených monoterapií a kombinovanou terapií



V monoterapii byl nejpoužívanější látkou valproát v 93/112 (83 %) případech, méně často byly pak shodně zastoupeny levetiracetam a lamotrigin. Ostatní látky byly užívány jen v ojedinělých případech. Podrobněji je stav shrnut v grafu č. 3.

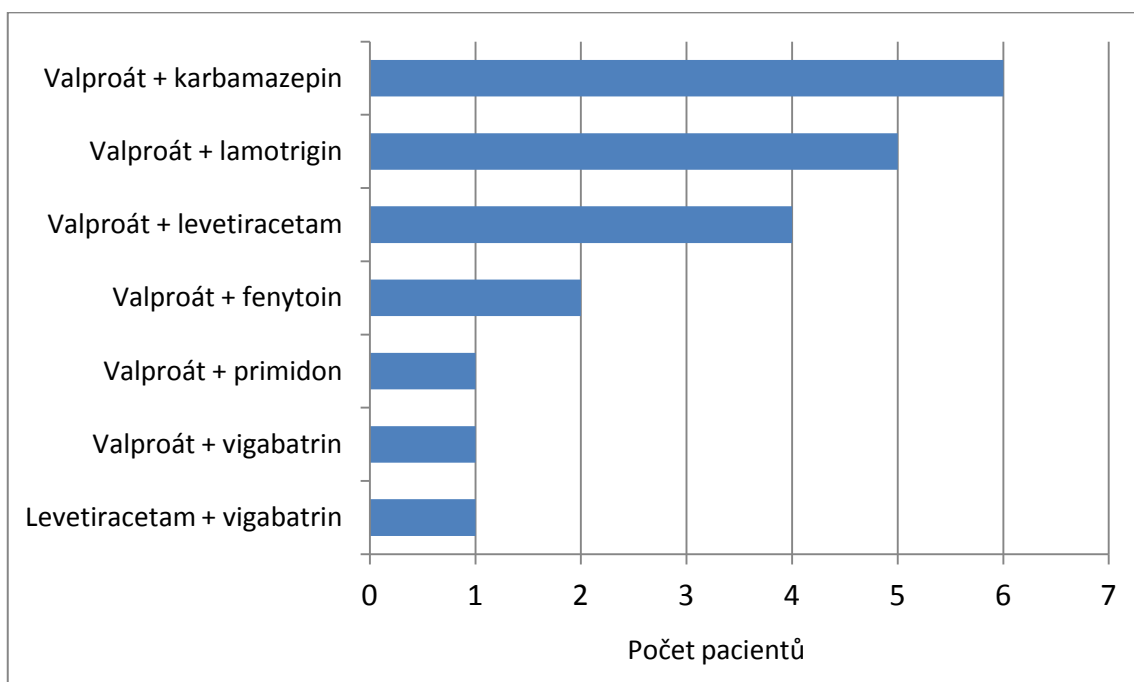
Graf č. 3: Zastoupení jednotlivých látek v monoterapii



Pacienti s kombinovanou terapií byli častěji léčeni kombinací dvou léčiv (20 případů; 71,4 %), méně často poté kombinací tří léčiv (8 případů; 28,6 %). Žádný pacient nebyl léčen kombinací více než tří léčiv.

Při terapii dvěma léčivy byla nejčastější kombinace valproátu s jinými léčivy. Úplně nejčastější byla kombinace valproátu s karbamazepinem (30 %). Podrobněji je struktura léčby vykreslena v grafu č. 4.

Graf č. 4: Kombinovaná antiepileptická terapie dvěma léčivý



Kombinovaná antiepileptická terapie třemi léčivý je vysoce individuální, žádná kombinace nebyla použita více než jedenkrát. Tabulka č. 10 ukazuje jednotlivé kombinace.

Tabulka č. 10: Kombinovaná antiepileptická terapie třemi léčivý

Kombinace	Léčivo 1	Léčivo 2	Léčivo 3
1	VPA	LEV	TPM
2	VPA	CBZ	TPM
3	VPA	CZP	TPM
4	VPA	VGB	TPM
5	VPA	LTG	CZP
6	VPA	LEV	CLB
7	LTG	ESM	CZP
8	LEV	PHB	TPM

Mezi námi sledovanými nežádoucími účinky antiepileptické léčby byly: spavost, únava, bolesti hlavy, nechutenství, bolesti břicha, zvracení, závratě, vyrážka. Dále bylo sledováno jaterní poškození, anémie a kognitivní dysfunkce. Frekvenci těchto nežádoucích účinků vykresluje tabulka č. 11. Nežádoucí účinky byly častěji sledovány u pacientů s poruchou autistického spektra.

Tabulka č. 11: Nežádoucí účinky antiepileptické léčby

Málo časté	anémie, polycystóza ovárií
Časté	vyrážka, nauzea, bolest břicha, tremor, hirsutismus
Velmi časté	únava, ospalost, nechutenství, nárůst hmotnosti, závratě, bolest hlavy, zvýšení jaterních enzymů, alopecie, kognitivní dysfunkce

Byly zaznamenány také nejčastější nežádoucí účinky jednotlivých preparátů. Výsledky jsou zobrazeny v tabulce č. 12. U valproátu (jako u nejčastějšího antiepileptika) byl v monoterapii sledován nárůst hmotnosti, dále alopecie a zvýšení jaterních enzymů.

Tabulka č. 12: Nežádoucí účinky jednotlivých antiepileptik

Antiepileptikum	Nežádoucí účinky
CBZ	únava, ospalost
CLB	únava, kognitivní dysfunkce
CZP	únava, ospalost, nedoslýchavost
ESM	žádné
LEV	somnolence
LTG	rash, závratě, ataxie
PHB	únava, zvýšení jaterních enzymů
TPM	úbytek hmotnosti, kognitivní dysfunkce
VGB	excitace, ospalost, nárůst hmotnosti
VPA	nárůst hmotnosti, alopecie, zvýšení jaterních enzymů

4 Diskuse

Epilepsie je jednou z nejrozšířenějších neurologických chorob. Celosvětová prevalence je velmi obtížně odhadnutelná. Prevalence v jednotlivých zemích dle údajů ze studií variuje mezi 0,09 a 1,8 % populace, v rozvinutějších zemích pak mezi 0,3 a 0,8 % (Benamer, 2009). Toto rozmezí je velmi široké. Možné důvody, které mohou stát za takto širokým intervalem, byly probrány v úvodu práce. Nicméně, zvážíme-li dostupnost péče v chudších státech světa, můžeme předpokládat, že mnoho dalších případů výskytu epilepsie zůstává v současnosti nezachyceno a hlavně neléčeno. Samotná diagnostika tohoto onemocnění je velmi finančně i časově nákladná a vyžaduje technické vybavení. Pro nákladnost léčby bylo nutné upravit guidelines pro chudé státy (Ehrhardt, 2012).

Epilepsie postihuje jedince všech věkových skupin. Počátek onemocnění se ale objevuje převážně v mladém věku. Největší prevalence onemocnění je popisována do 19 let věku (Benamer, 2009; Gu, 2013). U vývojových vad CNS je popisováno obecně vyšší procento výskytu epilepsie. Dle údajů z literatury 5 - 38,3 % pacientů s autismem trpí epileptickými záchvaty a až 60 % má specifickou abnormitu v EEG (Ošlejšková, 2008). Tato skutečnost byla sledována také v našem souboru. Epilepsie byla zaznamenána u 5 pacientů s poruchou autistického spektra. Dále 30 pacientů s epilepsií mělo zároveň ADHD. Nicméně ADHD není příčinou epilepsie, ale spíše souběžným projevem dysfunkce mozku. Ve sledované skupině nebyl žádný pacient, u kterého by byla epilepsie ve vztahu s parazitárním onemocněním.

Hlavním cílem léčby epilepsie je potlačení záchvatů tak, aby nedocházelo k poruše psychomotorického vývoje a intelektu dítěte, což by mohlo ohrozit další vzdělávání, sociální chování a schopnost získat v dospělosti zaměstnání (Chaloupková, 2013; Ošlejšková, 2007).

V terapii epilepsie u dětí dominuje farmakoterapie (Komárek, 2007). Toto bylo potvrzeno i výsledky našeho pozorování, kdy žádný pacient v souboru nebyl léčen ketogenní dietou. U dětí nicméně některé nedávné studie ukázaly její poměrně dobrý efekt v léčbě refrakterních epilepsií (Suo, 2013). Tato terapie (a její modifikace) celosvětově získává na oblíbenosti (Wang, 2013; Kossoff,

2013). Rovněž žádný sledovaný pacient v našem souboru nepodstoupil epileptochirurgický zákrok. Ačkoliv je v České republice těchto výkonů prováděno ve srovnání s okolními zeměmi nejvíce (Jedrzejczak, 2013). Všem byla doporučena režimová opatření.

Při výběru medikace je preferována volba antiepileptika v závislosti na epileptickém syndromu. Je ovšem nutné zohlednit riziko, že některými medikamenty je možné určité typy záchvatů také zhoršit (např. zhoršení záchvatů syndromu Dravetové lamotriginem). U dětské epilepsie je toto riziko ještě závažnější, jelikož vlivem postnatálního vývoje mozku dochází často ke změně jednotlivých typů epilepsie (např. Ohtaharův syndrom → Westův syndrom → Lennoxův-Gastautův syndrom). (Chaloupková, 2013; Ošlejšková, 2007).

Při farmakoterapii jedním léčivem je odbornými společnostmi téměř u všech typů záchvatů i syndromů vždy doporučován valproát jako jedno z léčiv první volby (EpiStop, 2010; Nice, 2012). To odpovídá výsledkům našeho zkoumání, kdy byl u dětí valproát nejčastější monoterapií. Jedná se o dostupné, velmi účinné léčivo s malým množstvím nežádoucích účinků. Podstatně méně byly poté užívány levetiracetam a lamotrigin, které jsou odbornými společnostmi také doporučovány jako léčiva první volby u některých epileptických syndromů (EpiStop, 2010; Nice, 2012).

Obdobné výsledky byly také referovány i jinými autory. Ve studii Komárka et al. byla srovnávána terapie epilepsie u dětí v roce 1995 (1224 dětí) a v roce 2004 (612 dětí). V roce 2004 byl ve shodě s naší studií nejčastějším terapeutikem valproát, jehož zastoupení v terapii vzrostlo ze 40 % v roce 1995 na 61 % v roce 2004. Opačná tendence byla naopak zaznamenána u karbamazepinu, který byl nejčastějším terapeutikem v roce 1995 s 50 %, ale v roce 2004 jeho zastoupení kleslo na 23 % a byl téměř dorovnán lamotriginem (20 %) (Komárek, 2007).

Je důležité poznamenat, že u dětí vždy dáváme přednost tzv. „retardované formě“ léčiva, které díky stabilním sérovým hladinám účinné látky dopřává pacientovi možnost užívat lék pouze dvakrát nebo i jen jednou denně (Ošlejšková, 2009).

Nežádoucí účinky terapie, které jsme sledovali, se výrazněji neliší od již dříve referovaných nežádoucích účinků. Ve většině případů byly sledovány pouze méně závažné nežádoucí účinky. Byly ale častěji sledovány u dětí s autismem. To je ve shodě s faktem, že riziko nežádoucích účinků je prokazatelně zvýšeno u dětí s opožděným psychomotorickým vývojem a vývojovými kognitivně-behaviorálními poruchami v anamnéze (Ošlejšková, 2009).

Při správné volbě preparátu podle typu záchvatu a snášenlivosti pacienta byla v našem souboru monoterapie dostatečná v 80 % případů. Ve většině případů byla úspěšná první zvolená monoterapie. Změna léků v monoterapii je indikována jen v případě neúčinnosti preparátu (nedojde k výrazné redukci potíží pacienta) nebo vzhledem k významným vedlejším účinkům (Komárek, 2007).

Pokud při monoterapii dojde k výrazné redukci potíží pacienta, ale není zcela dosaženo vymizení epileptických záchvatů, je přistupováno ke kombinované léčbě - přidání dalšího léčiva. V našem souboru bylo kombinovanou terapií léčeno 20 % pacientů. Z toho v 71 % případů se jednalo o kombinaci dvou léčiv a ve 29 % o kombinaci tří léčiv.

V terapii epilepsie u dospělé populace, která byla ve stejném regionu zkoumána v rámci diplomové práce, byla situace opačná. Monoterapie byla dostatečná pouze u menšiny pacientů (43,7 %). Nejčastějším antiepileptikem v monoterapii byl rovněž valproát, jeho převaha nicméně nebyla zdaleka tak výrazná. Bylo jím léčeno 38,9 % dospělých pacientů užívajících pouze jedno antiepileptikum. To je ve srovnání s dětskou populací méně než poloviční hodnota - valproátem bylo léčeno 83 % dětí užívajících pouze monoterapii. Druhou nejčastější látkou v monoterapii byl v obou skupinách shodně lamotrigin, i zde je ale možné sledovat velký rozdíl mezi skupinami. Bylo jím léčeno pouze 5,3 % dětí, ve srovnání s 23,3 % dospělých pacientů s monoterapií (Poloniová, 2013).

Převaha kombinované terapie nad monoterapií u dospělých byla popsána také ve studiích jiných pracovišť. Například Tlustá et al. v retrospektivní studii, do které bylo zahrnuto 427 pacientů starších 16 let ošetřených na dvou

pracovištích (Fakultní Thomayerova nemocnice a Fakultní nemocnice Hradec Králové), udává, že monoterapií bylo léčeno pouze 39,1 % a kombinovanou terapií 60,9 % pacientů. Nejčastějším antiepileptikem byl také v této studii valproát, nicméně i zde byl zastoupen ve srovnání s dětskou populací pouze u 41,3 % pacientů na monoterapii. Druhým nejčastějším monoterapeutikem byl rovněž lamotrigin ve 20,4 % případů (Tlustá, 2007).

Z výše zmíněných výsledků je možné vyvodit, že docílení úspěšné terapie epilepsie u dospělých pacientů je náročnější, je více ovlivněné komorbiditami a často je při něm nutné vyzkoušet více léčiv nebo užít jejich kombinace.

Při volbě druhého preparátu je snaha volit léčivo z jiné skupiny a s jiným mechanismem účinku, než přidat další látku se synergickým účinkem, která by pak jen zesilovala účinek dosavadního preparátu. Druhé léčivo má za úkol eliminovat zbývající část patologické mozkové aktivity, kterou zcela nepokrylo léčivo první volby. Pro kombinovanou terapii u dětí nebyla v širším rozsahu mezinárodně zpracována obdobná doporučení jako pro monoterapii. V různých zemích i oblastech se tedy může lišit.

V našem souboru byla nejvhodnější dvojkombinací léčiv kombinace valproátu a karbamazepinu, méně často pak kombinace valproátu s lamotriginem a valproátu s levetiracetamem. Valproát byl zastoupen (kromě jedné) ve všech kombinacích. Jak bylo již výše zmíněno, jednalo se o nejčastější léčivo v monoterapii. Téměř vždy přineslo výraznou redukci potíží pacienta. Nicméně v některých případech nebylo zcela dosaženo vymizení epileptických záchvatů, proto bylo přidáno druhé léčivo. Terapie dvěma léčivy byla úspěšná v 71 % případů, které nebyly zvládnutelné monoterapií.

Ve 29 % bylo nutné využít k léčbě epilepsie kombinaci tří léčiv. Ta byla již výrazně individuální, takže není možné vysledovat jasné schéma. Je patrné, že jako první léčivo stále dominuje valproát. Léčiva, která byla přidána jako druhá, jsou vysoce variabilní. Bylo vyzkoušeno více kombinací, ale žádná nepřinesla kýžený efekt. Proto bylo nutné přistoupit k terapii třemi léčivy. Zpravidla jsou za tímto účelem užívány antiepileptika 3. generace, která bývají většinou selektivní a jsou i vyvíjena za tímto účelem. Jako nejčastěji zvolený přípravek do trojkombinace byl v našem souboru topiramat.

Ze srovnání kombinované terapie ve stejném regionu u dětí a dospělé populace zkoumané v diplomové práci vyplývá, že také nejčastější kombinovaná terapie u těchto skupin je ve shodě. Také u dospělé populace byly nejčastěji užívanými kombinacemi antiepileptik valproát s karbamazepinem a valproát s lamotriginem. Valproát s karbamazepinem byly užívány 33 % a valproát s lamotriginem 20 % dospělých, kteří jsou léčeni kombinovanou terapií (Poloniová, 2013).

Obdobné výsledky v dospělé populaci byly sledovány také ve studii Tlusté et al., kde se v dvojkombinaci vyskytovaly zejména valproát s lamotriginem (24,1 %) a valproát s karbamazepinem (19,8 %) (Tlustá, 2007).

Jak už jsme v úvodu práce naznačili, není účelné ani odůvodněné na každé nově vzniklé onemocnění automaticky nasadit nejnovější a tím bohužel také nejdražší léky, pokud je terapie staršími preparáty dostatečně účinná a pacienti dobře tolerovaná. V případě, že zdravotnická zařízení automaticky nasazují nejnovější léčbu, dostávají se do rizika peněžního postihu za překročení finančních limitů na předepisované léky, a to bez ohledu na nutnost léčby.

Nejnovější antiepileptika by tedy měla být rezervována pro pacienty, u kterých léčba standardně užívanými preparáty není úspěšná. Nicméně existují případy pacientů, u kterých ani nasazení nejnovějších antiepileptik nepřináší dobrou kontrolu onemocnění. V takovém případě hovoříme o farmakorezistenci epilepsie. Ve sledovaném regionu bylo v období od roku 1993 do roku 2015 evidováno 11 farmakorezistentních dětí (5 chlapců a 6 dívek). Tyto děti tvořili 7,3 % dětských epileptiků v regionu. Počet je mírně nižší, než uvádějí údaje v literatuře, které hovoří až o 40 % pacientů s farmakorezistentní epilepsií (Brázdil, 2011; Kuba, 2001; Rektor, 2010).

Farmakorezistentní epileptiky je lékař povinen odesílat na vyšší pracoviště. Ze sledovaného regionu jsou děti odesílány do epileptických center do Brna a Prahy. V případě neúspěchu léčby je třeba zjistit, zda hladina léků v krvi odpovídá vypočítaným dávkám.

Byly identifikovány rizikové faktory, které jsou častěji spojeny s farmakorezistentní epilepsií. Mezi tyto faktory jsou řazeny brzký začátek

onemocnění, alkoholismus, typ záchvatu, špatná compliance pacienta, příliš nízké dávky antiepileptik a vysoká frekvence záchvatů v průběhu diagnostiky (Casetta, 1999; MacDonald, 2000; Regesta, 1999).

Všechny mechanismy, které vedou k farmakorezistenci, však stále nejsou známy. V současnosti je pozornost zaměřena na transportní proteiny. Je snaha pomocí molekulární genetiky identifikovat geny kódující proteiny odpovídající za transport a recepci antiepileptik, a tím umožnit individualizaci terapie. Patrně nejčastěji jsou v této souvislosti zmiňovány geny ABCB1 (také jinak zvané jako MDR1) a ABCC2 (Grover, 2013; Regesta, 1999).

Gen ABCB1 kóduje lidský P-glykoprotein a je jako přenašeč zodpovědný za transport několika antiepileptik. Bylo opakovaně zjištěno, že tento gen je u pacientů s refrakterní epilepsií v mozkové tkáni více exprimován. Dále jsou zkoumány jednotlivé polymorfismy tohoto genu a jejich odlišný vliv u různých ras (Li, 2015; Sisodiya, 2002; Tishler, 1995). Gen ABCC2 také kóduje přenašeč zodpovědný za transport běžně užívaných antiepileptik, který je rovněž více exprimován v mozkové tkáni pacientů s refrakterní epilepsií (Grover, 2013). Výzkum dalších genů intenzivně pokračuje.

Počet nemocných, u kterých přetrvávají záchvaty i po vyčerpání možnosti farmakoterapie, je v České republice odhadován na nejméně 25 000. Tito nemocní jsou sociálně a ekonomicky hendikepováni a vzhledem k vysokému počtu znamenají pro společnost výraznou ekonomickou zátěž (Rektor, 2010).

5 Závěr

Cílem práce bylo zhodnotit regionální farmakoterapii epilepsie dětských pacientů od roku 1993 v okrese Bruntál, posoudit doporučená mezinárodní i národní schémata léčby a porovnat je se zjištěnou regionální léčbou. Dalším cílem bylo srovnat ve stejném regionu terapii epilepsie u dětí s terapií u dospělé populace, která byla zkoumána v diplomové práci. Byla hodnocena terapie jedním léčivem i kombinovaná terapie.

Při srovnání výsledků regionální léčby s doporučeními jednotlivých společností, které se zabývají terapií epilepsie, bylo zjištěno, že monoterapie odpovídá těmto doporučením. Nejužívanějším léčivem byl v monoterapii valproát. Jedná se o velmi účinný a bezpečný preparát.

Protože v případě kombinované léčby schémata doporučené léčby všeobecně vypracována nejsou, nebylo možné s nimi srovnat regionální terapii. Snažili jsme se proto našimi výsledky částečně přispět k tvorbě možných schémat. Při hodnocení léčby epilepsie dvěma preparáty byla u dětí dominující kombinace valproátu s karbamazepinem, další volbou pak byla kombinace valproátu s lamotriginem a valproátu s levetiracetamem. Tyto preparáty splňovaly faktory jak léčebné (účinnost, minimální množství nežádoucích účinků), tak finanční.

V kombinované terapii třemi léčivy byla sledována výrazná individualita, nebylo proto vysledováno dominující schéma léčby, které by bylo možné zvážit k případnému doporučení. Nicméně jako nejvhodnějším doplňujícím (třetím) lékem do kombinace se ukázal topiramat. V současné době je farmakologický výzkum nových antiepileptik převážně zaměřen právě na léky doladující stávající léčbu.

K obecnému celorepublikovému nebo evropskému léčebnému schématu se bude možné dopracovat až v případě, že více pracovišť provede zhodnocení a úspěšnost své dosavadní léčby.

Ze srovnání terapie epilepsie u dětí s terapií u dospělé populace zjištěné dříve v diplomové práci vyplývá, že u dětí je častěji užívána monoterapie.

V obou skupinách v monoterapii dominuje valproát, v kombinované terapii je poté u obou skupin nejpoužívanější kombinací valproát s karbamazepinem a valproát s lamotriginem.

6 Seznam použité literatury

AMBLER, Z., BENEŠ, V., KELLER, O., URBÁNEK, K. *Neurologie 2003*. První vydání. Praha: Triton, 2003. 383 s. ISBN 80-7254-431-4.

BENAMER, H. T. S., GROSSET, D. G. A systematic review of the epidemiology of epilepsy in Arab countries. *Epilepsia*, 2009, roč. 50, č. 10, s. 2301 - 2304.

BERG, T. A., BERKOVIC, F. S. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*, 2010, roč. 51, č. 4, s. 676 – 685.

BRÁZDIL, M., MARUSIČ, P. *Epilepsie temporálního laloku*. První vydání. Praha: Triton, 2006. 273 s. ISBN 80-7254-836-0.

BRÁZDIL, M., HADAČ, J., MARUSIČ, P. Farmakorezistentní epilepsie. Druhé aktualizované vydání. Praha: Triton, 2011. 304 s. ISBN 978-80-7387-495-7.

BRODIE, M. J. The history and stigma of epilepsy. *Epilepsia*, 2003, roč. 44, č. 6, s. 12 - 14.

CASSETTA, I., GRANIERI, E., MONETTI, V. C., GILLI, G., TOLA, M. R., PAOLINO, E., GOVONI, V., IEZZI, E. Early predictors of intractability in childhood epilepsy: a community-based case-control study in Copparo, Italy. *Acta neurologica Scandinavica*, 1999, roč. 99, s. 329 – 333.

Databáze léků [databáze on-line]. Praha: Státní ústav pro kontrolu léčiv, 2015 [cit. 2015-10-05]. <<http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>>

EHRHARDT, S., MEYER, C. G. Transfer of evidence-based medical guidelines to low- and middle-income countries. *Trop Med Int Health*, 2012, roč. 17, č. 2, s. 144 - 146.

- ENGEL, J. Report of the ILAE Classification Core Group. *Epilepsia*, 2006, roč. 47, č. 9, s. 1558 - 1568.
- EPISTOP. *Soubor minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií*. EpiStop 2010. 60 s. ISBN 78-80-903979-4-1.
- FABER, J. *Epilepsie a epileptózy*. První vydání. Praha: Maxdorf - Jessenius, 1995. 271 s. ISBN 80-85912-02-3.
- GLAUSER, T., BEN-MENACHEM, E., BOURGEOIS, E., CNAAN, A., CHADWICK, D., GUERREIRO, C., KALVIAINEN, R., MATTSON, R., PERRUCA, E., TOMSON, T. ILAE Treatment Guidelines: Evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*, 2006, roč. 47, č. 7, s. 1094 - 1120.
- GROVER, S., KUKRETI, R. A systematic review and meta-analysis of the role of ABCC2 variants on drug response in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 2013, roč. 54, č. 5, s. 936 - 945.
- GU, L., LIANG, B., CHEN, Q., LONG, J., XIE, J., WU, G., YAN, Y., TAN, J., DOU, W., CHEN, W., WU, P., WANG, J., SU, L. Prevalence of epilepsy in the People's Republic of China: A systematic review. *Epilepsy Res*, 2013, roč. 105, č. 1-2, s. 195 - 205.
- HANSCOMB, A., HUGHES, L. *Epilepsie*. První vydání. Praha: Společnost „E“, 1999. 63 s. ISBN 8023878972.
- HIPPOCRATES. *On the Sacred Disease*, 2. vydání. London: Loeb Classical Library and Harvard University Press, 1965.
- CHALOUPKOVÁ, L. Léčba epilepsie. *Diplomová práce*, 2013, Farmaceutická fakulta UK, školitel prof. Prof. MUDr. Radomír Hrdina, CSc.

JEDRZEJCZAK, J., MARUSIC, P., HALDRE, S., MAJKOWSKA - ZWOLINSKA, B., BOJINOVA - TCHAMOVA, V., MAMENISKIENE, R., MINDRUTA, I., RAVNIK, I. M., SZUPERA, Z., SYKORA, P., VERZBICKIS, A., DANILUK, J. Current status of epilepsy health care for adult patients from Central and Eastern European Union Countries - A survey of members of the Central Europe Epilepsy Experts Working Group. *Seizure*, 2013, roč. 22, č. 13, s. 1059 - 1311.

KOMÁREK, V. *Minimální diagnostický a terapeutický standard u pacientů s epilepsií*. První vydání. Praha: Medioforum, 1997. 8 s.

KOMÁREK, V. Léčba epileptických syndromů u dětí. *Cesk Slov Neurol N*, 2007, roč. 70/103, č. 5, s. 473 - 487.

KOMÁREK, V., ŠMÍDOVÁ, J. The psychosocial impact of epilepsy in Czech children: what are causative factors of differences during ten years interval? *Epileptic Disorders*, 2007, roč. 9, č. 5, supp. 1.

KOSSOFF, E. H., WANG, H. S. Dietary therapies for epilepsy. *Biomed J*, 2013, roč. 36, č. 1, s. 2 - 8.

KUBA R. Terapie farmakorezistentní epilepsie. *Postgraduální medicína*, 2001, č 4, s. 396 - 402.

LI, H. WANG, B., CHANG, C., WU, M., XU, Y., JIANG, Y. The Roles of Variants in Human Multidrug Resistance (MDR1) Gene and Their Haplotypes on Antiepileptic Drugs Response: A Meta-Analysis of 57 Studies. *PLoS ONE*, 2015, roč. 10, č. 3, e0122043.

LINCOVÁ, D., FARGHALI, H. *Základní a aplikovaná farmakologie*. Druhé vydání. Praha: Galén, 2007. 672 s. ISBN 978-80-7262-373-0.

MACDONALD, B. K., JOHNSON, A. L., GOODRIDGE, D. M., COCKERELL, O. C., SANDER, J. W., SHORVON, S. D. Factors predicting prognosis

of epilepsy after presentation with seizures. *Annals of neurology*, 2000, roč. 48, s. 833 – 841.

MAGIORKINIS, E., DIAMANTIS, A., SIDIROPOULOU, K., PANTELIADIS, C. Highlights in the History of Epilepsy: The Last 200 Years. *Epilepsy Res Treat.* 2014, doi: 10.1155/2014/582039.

MORÁŇ, M. Praktická epileptologie. Druhé doplněné vydání. Praha: Triton, 2007. 163 s. ISBN 978-80-7387-023-2.

MUMENTHALER, M., MATTLE, H. *Neurologie*. Desáté vydání. Praha: Grada Publishing, s.r.o., 2001. 652 s. ISBN 80-7169-545-9.

NICE. *The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care* [on-line]. c2012, last revision 2012-03-15 [cit. 2015-09-09]. <<http://publications.nice.org.uk/the-epilepsies-the-diagnosis-and-management-of-the-epilepsies-in-adults-and-children-in-primary-and-cg137>>

OŠLEJŠKOVÁ, H. Léčebný potenciál lamotriginu v terapii epilepsie v dětství a adolescenci. *Cesk Slov Neurol N*, 2007; roč 70/103, č. 5: s. 495 - 504.

OŠLEJŠKOVÁ, H. Může být epilepsie u dětí s autismem příčinou autistické regrese a desintegrativní poruchy? *Neurol prax*, 2008; č. 2, s. 92 - 95.

OŠLEJŠKOVÁ, H. Klinické projevy a specifika léčby epileptických záchvatů v dětství a adolescenci. *Postgraduální medicína*, 2009, č. 9, s. 962 - 973.

Počet obyvatel v regionech soudržnosti, krajích a okresech České republiky k 1. 1. 2015 [online]. Praha: Český statistický úřad, 2015-04-30, [cit. 2015-05-02] <<https://www.czso.cz/documents/10180/20556287/1300721501.pdf>>

POLONIOVÁ, V. Epilepsie v populaci na Krnovsku a farmakoterapeutické zkušenosti a zvyklosti v léčbě generalizované formy. *Diplomová práce*, 2013, Farmaceutická fakulta UK, školitel PhDr. Zdeňka Kudláčková, Ph.D.

- PROPER, E. A., HOOGLAND, G., KAPPEN, S. M., JANSEN, G. H., RENSEN, M. G. A., SCHRAMA, L. H., VAN VEELLEN, C. W. M., VAN RIJEN, P. C., VAN NIEUWENHUIZEN O., GISPEN, W. H., DE GRAAN, P. N. E. Distribution of glutamate transporters in the hippocampus of patients with pharmaco-resistant temporal lobe epilepsy. *Brain*, 2002, roč. 125, č. 1, s. 32 - 43.
- REGESTA, G., TANGANELLI, P. Clinical aspects and biological bases of drug-resistant epilepsies. *Epilepsy research*, 1999, roč. 34, s. 109 – 122.
- REKTOR, I., OŠLEJŠKOVÁ, H. Stručná epileptologie pro praxi. *Neurol Prax*, 2010, roč. 11, č. 3, s. 5 - 44.
- SANDER, J. W., SHORVON, S. D. Epidemiology of the epilepsies. *J Neuro. Neurosurg Psychiatry*, 1996, roč. 61, č. 5, s. 433 - 443.
- SISODIYA, S. M., LIN, W. R., HARDING, B. N., SQUIER, M. V., THOM, M. Drug resistance in epilepsy: expression of drug resistance proteins in common causes of refractory epilepsy. *Brain: a journal of neurology*, 2002, roč. 125, s. 22 – 31.
- SUO, C., LIAO, J., LU, X., FANG, K., HUA, Y., CHEN, L., CAO, D., HUANG, T., LI, B., LI, C. Efficacy and safety of the ketogenic diet in Chinese children. *Seizure*, 2013, roč. 22, č. 3, s. 174–178.
- TEMKIN, O. *The falling sickness*. První vydání. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1945.
- TICHÝ, J. et al. *Neurologie*. Druhé doplněné vydání. Praha: Karolinum, 1998. 340 s. ISBN 80-7184-750-X.
- TISHLER, D. M., WEINBERG, K. I., HINTON, D. R., BARBARO, N., ANNETT, G. M., RAFFEL, C. MDR1 gene expression in brain of patients with medically intractable epilepsy. *Epilepsia*, 1995, roč. 36, s. 1 – 6.

TLUSTÁ, E, ZÁRUBOVÁ, J., ŠIMKO, J., HOJDÍKOVÁ, H., VLČEK, J.
Farmakoepidemiologická studie souboru 427 pacientů léčených
pro epilepsii. *Cesk Slov Neurol N*, 2008, roč. 71, č. 6, s. 682 - 687.

VLČEK, J., FIALOVÁ, D. et al. *Klinická farmacie I*. První vydání. Praha: Grada
Publishing, a.s., 2010. 368 s. ISBN 978-80-247-3169-8.

WANG., S., LIN, K. L. Ketogenic diet: An Early Option for Epilepsy Treatment,
Instead of A Last Choice Only. *Biomed J*, 2013, roč. 36, č. 1, s. 16 - 17.

WOJCIAKA, R. B., MOJS, E., STANISLAWSKA - KUBIAK, M., SAMBORSKIC,
W. The serum zinc, copper, iron, and chromium concentrations in epileptic
children. *Epilepsy Research*, 2013, roč. 104, č. 1-2, s. 40 - 44.

ZÁRUBOVÁ, J. Epilepsie. In *Klinická farmacie I*. První vydání. Praha: Grada
Publishing, a.s., 2010. Kapitola 7.2, s. 247 - 276.