

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE  
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra farmakologie a toxikologie

**RIGORÓZNÍ PRÁCE**

**Sledování výdeje antiepileptik v lékárně s rozšířenou působností v letech  
2005-2006**

Hradec Králové, 2008

Mgr. Vladimír Sedláček

Prohlašuji, že jsem rigorózní práci vypracoval samostatně a že jsem použil pouze uvedenou literaturu.

Děkuji PharmDr. Marii Vopršalové, CSc. za odborné vedení, cenné rady a připomínky, které mi pomohly při vzniku této rigiózní práce.

# OBSAH

---

1	Souhrn / Summary .....	5
2	Úvod.....	8
3	Cíl .....	10
4	Teoretická část.....	11
4.1	Epilepsie u dospělých .....	11
4.2	Epilepsie v dětském věku .....	13
4.3	Klinické projevy .....	15
4.4	Specifická problematika epilepsie u žen .....	18
4.5	Kvalita života - psychologické a sociálně-ekonomické aspekty epilepsie .....	20
4.6	Prognóza a chirurgická léčba epilepsie.....	21
4.7	Farmakologické přístupy k léčbě epilepsie .....	22
4.8	Cíle léčby .....	24
4.9	Zahájení léčby .....	26
4.10	Volba antiepileptika.....	29
4.11	Kombinace antiepileptik .....	34
4.12	Vedení léčby .....	38
4.13	Nová antiepileptika.....	44
4.14	Přehled jednotlivých antiepileptik .....	48
5	Praktická část.....	60
5.1	Metodika .....	60
5.2	Výsledky .....	64
5.3	Diskuze .....	86
6	Závěr.....	92
7	Literatura.....	93

# 1 SOUHRN / SUMMARY

---

Tato práce si dává za cíl porovnání spotřeby jednotlivých antiepileptik (N03A) ve dvou po sobě následujících letech 2005 a 2006 v lékárně s rozšířenou působností za účelem potvrzení předpokladu stále stoupající spotřeby nových antiepileptik.

Za pomoci lékárenského systému Paenium byla zaznamenávána spotřeba jednotlivých skupin antiepileptik jako počet přípravků skutečně pacientem vyžádaných na základě lékařského předpisu. K vyjádření spotřeby v této práci byl použit ATC/DDD systém platný v roce 2006.

Spotřeba jednotlivých skupin antiepileptik byla vyjádřena jako součet vydaných DDD všech účinných látek z každé jednotlivé skupiny v roce 2005, resp. 2006 a byl vyjádřen procentuální podíl jednotlivých skupin antiepileptik na celkové spotřebě pro oba roky. Spotřeba jednotlivých skupin antiepileptik v roce 2005 a 2006 byla srovnána.

Dále byla vypočtena spotřeba jednotlivých účinných látek za každý rok jako součet DDD všech balení léčivých přípravků s obsahem dané účinné látky vydaných v roce 2005, resp. 2006.

Jelikož v červenci roku 2005 bylo na český trh uvedeno nové antiepileptikum pregabalin, předpokládali jsme významný nárůst spotřeby v prvních měsících. Zajímavé bylo i sledování vlivu uvedení nového léku na trh na příbuzný starší lék gabapentin. Pro sledování tohoto jevu a potvrzení, popř. vyvrácení nárůstu spotřeby pregabalinu jsme sledovali také spotřebu antiepileptik po jednotlivých měsících v roce 2005.

Ukázalo se, že nejužívanější skupinu antiepileptik v námi sledované lékárně v letech 2005 a 2006 představují deriváty mastných kyselin (valproát), druhou nejužívanější skupinou jsou deriváty karboxamidu (karbamazepin). To koreluje se současnými doporučeními, kdy karbamazepin a valproát jsou léky první volby v terapii epilepsie. Spotřeba barbiturátů klesá. Z novějších antiepileptik byly nejčastěji předepisovány topiramát a gabapentin, jejichž spotřeba ve sledované

lékárně klesá. Naopak stoupá spotřeba lamotriginu a pregabalinu. Spotřeba pregabalinu v roce 2006 převyšuje starší gabapentin.

---

This thesis aims to compare consumption of particular antiepileptics (N03A) in two following years 2005 and 2006 in pharmacy with extended sphere of action to confirm the presumption of continuing increase of new antiepileptics consumption.

Using the pharmacy system Paenium the consumption of particular antiepileptics was recorded as a number of drugs actually demanded by patients based on medical prescription. ATC/DDD system valid in year 2006 has been used to express the consumption.

Consumption of particular antiepileptics groups was expressed as a sum of expended DDD of all active substances from each particular group of antiepileptics in years 2005 and 2006. Percentage share of particular antiepileptics groups has been calculated from the total consumption in both years. Consumptions of particular antiepileptics groups in years 2005 and 2006 have been compared.

Furthermore, consumption of particular active antiepileptic substances was calculated for the years 2005 and 2006 as a sum of DDD of all medicinal product packages with content of each individual active antiepileptic substance.

Since a new anti-epileptic drug pregabalin entered the Czech market in 2005, significant increase of it's consumption in first months was assumed. It was interesting to observe the influence of the new marketed drug on the older similar gabapentin. To proof or destroy the presumption of increasing consumption of pregabalin, consumption of anti-epileptics in each month of the year 2005 has been monitored.

It turned out that the most used group of anti-epileptics in the followed Pharmacy in years 2005 and 2006 had been derivatives of fatty acid (valproat), the second most used group had been derivatives of karboxamide (karbamazepin). It correlates with present recommendations since valproat and karbamazepin are

first line drugs in therapy of epilepsy. The consumption of barbiturates decreased. The most prescribed new anti-epileptic drugs were topiramate and gabapentin, but their consumption in followed pharmacy decreased whereas the consumption of lamotrigine.

## 2 ÚVOD

---

První zmínky o epilepsii lze nalézt v záznamech indické ayurvedské medicíny z 1,5 - 4 tis. let př.n.l. Popisy různých typů epileptických záchvatů pocházejí z období Babylónské říše 2 000 let př. n. l. Starověký názor, že se jedná o projev posedlosti démony nebo o nemoc seslanou bohy poněkud změnila až hippokratovská medicína půl století př.n.l. Ale i později ve středověku byla epilepsie stále považována za trest boží či posedlost ďáblem. Teprve lékaři renesančního období se pokoušeli pohlížet na epilepsii racionálněji. Bohužel ale mnoho archaických názorů na epilepsii přetrvává i v 21. století.

Epilepsie a epileptické záchvaty patří k nejčastějším neurologickým chorobám. Jeden nebo více epileptických záchvatů (včetně vyprovokovaných) prodělá v průběhu života každý osmý člověk [1].

Epilepsií trpí zhruba 1% populace (v ČR cca 100 000 osob), takže pravděpodobnost, že se s ní někdy v životě ať v rodině, nebo ve svém okolí setkáme, je poměrně velká. Systém zdravotnické péče o tyto nemocné je v naší republice velice dobře zajištěn. V ambulantní praxi se o nemocné trpící epilepsií starají specializovaní neurologové a dětské neurologové. Složitějším případům se v České republice věnuje několik specializovaných epileptologických center (Praha, Brno), která se zabývají nejenom diagnostikou, ale i klasickou a chirurgickou léčbou epilepsie na evropské úrovni. V současnosti je snaha vybudovat síť epileptologických ambulancí pro jednotlivé kraje, které by měly sloužit jako mezičlánek mezi terénními neurology a centry. Odbornou úroveň celého systému garantuje Česká liga proti epilepsii při České lékařské společnosti JEP.

Pacienti mají přístup k nejmodernějším diagnostickým metodám. Mezi nejdůležitější patří vyšetření elektroencefalografem (EEG), případně počítačovým tomografem (CT) či magnetickou rezonancí (MR). V současnosti je na našem trhu celé spektrum klasických i novějších antiepileptik, shodné s paletou léků



dostupnou v zemích EU. Rovněž možnosti a výsledky chirurgické léčby epilepsie jsou v ČR srovnatelné s vyspělými zeměmi EU.

Prognóza epilepsie je nejistá. Hodně záleží na příčině, typu a průběhu onemocnění. Některé epilepsie mají tendenci ke spontánnímu vyhojení. Až u 60% pacientů se podaří záchvaty potlačit jediným antiepileptikem. Dlouhodobě zůstává bez záchvatů zhruba 70% nemocných, přičemž 50% již ukončilo léčbu. Na opačném pólu stojí asi třetina případů zcela rezistentních na léčbu. Části z těchto nemocných může ale pomoci epileptochirurgický výkon [1].

Od roku 1989 došlo u nás k převratným změnám ve zdravotnictví, mimo jiné také ve spektru používané farmakoterapie. V oblasti antiepileptické farmakologické léčby jsme začali dohánět nejvyspělejší země světa, na trh přicházejí nová antiepileptika, jejichž spotřeba stále stoupá [2].

Inspirací k této práci, která se zabývá analýzou spotřeby antiepileptik v lékárně Na Horké v Trutnově, byla práce B. Kořístkové a kol. [2], která sleduje spotřebu antiepileptik v průběhu let 1993 až 2004 s využitím různých přístupů. Ze závěru zmíněné práce vyplývá, že lze i nadále očekávat nárůst spotřeby antiepileptik především třetí generace v ČR v průběhu příštích let.

### **3 CÍL**

---

Cílem této práce je porovnání spotřeby jednotlivých antiepileptik (N03A) ve dvou po sobě následujících letech 2005 a 2006 v Lékárně Na Horské v Trutnově za účelem potvrzení předpokladu stále stoupající spotřeby nových antiepileptik.

## 4 TEORETICKÁ ČÁST

---

### 4.1 *Epilepsie u dospělých*

Epileptický záchvat je obecně příznakem funkčního postižení určité části nebo systému mozku. Lze jej definovat jako časově omezenou, většinou krátkou změnu klinického stavu podmíněnou excesivním výbojem části nervových buněk mozku. Klinický obraz záchvatu pak závisí na oblasti, v níž tento výboj vzniká nebo do které se následně šíří. Z toho vyplývá i rozmanitost v klinických projevech epileptických záchvatů u jednotlivých pacientů, méně často pak i možné variace průběhu jednotlivých záchvatů u jednoho a téhož pacienta.

Ne vždy jsou epileptické záchvaty projevem epilepsie. Při akutních stavech poškození mozku se objevují akutní symptomatické záchvaty. Ty se mohou objevit nejen při přímé afekci mozku, jako např. při traumatu, cévní příhodě, encefalitidě nebo rostoucím tumoru mozku, ale i při ovlivnění nepřímém, tedy z prvotní příčiny extracerebrální.

Tak se mohou epileptické záchvaty objevit např. při hypoglykémii, iontové dysbalanci, v rámci metabolických encefalopatií nebo některých intoxikací, často jako součást abstinenčních příznaků při chronickém etylismu nebo abúzu jiných návykových látek (např. barbiturátů nebo benzodiazepinů) [3].

Tyto akutní symptomatické záchvaty neznamenaají ještě automaticky rozvoj epilepsie jako chronického onemocnění, i když v některých případech je riziko tohoto vývoje následně zvýšené. Záchvaty mohou být u některých pacientů provokovány specifickými podněty, zejména fotostimulací nebo výraznou deprivací spánku.

Epilepsie je skupinou nozologických jednotek značně různorodých po stránce etiologie, patogeneze, klinického obrazu i prognózy, a proto v současné době hovoříme o různých typech epilepsií nebo o epileptických syndromech. Epilepsie a epileptické syndromy dělíme na fokální a generalizované podle

předpokládané oblasti postižení (část mozku u fokálních, difúzní charakter změn u generalizovaných).

*Tabulka 1: Základní rozdělení epilepsií s typickými příklady v jednotlivých skupinách*

<b>EPILEPSIE/EPILEPTICKÉ SYNDROMY</b>	<b>Idiopatické</b>	<b>Symptomatické</b>
Fokální (lokalizované)	Benigní epilepsie s centro-temporálními hroty	Temporální epilepsie při určené příčině (např. po encefalitidě, fokální kortikální dysplazie nebo cévní malformace)
Generalizované	Dětská epilepsie s absencemi, juvenilní myoklonická epilepsie	Westův syndrom, Lennoxův-Gaustautův syndrom

Každou z těchto skupin epilepsií poté dělíme podle etiologie (Tab. 1) na skupinu symptomatickou (podmíněnou určeným postižením mozku - např. potraumatická, pozánětlivá, při cévní malformaci, kortikální dysplazii), idiopatickou (předpokládaná genetická příčina) a kryptogenní (předpokládaná příčina jiná než genetická, kterou ale nejsme schopni prokázat) [3].

V poslední době se ukazuje, že geneticky podmíněných epilepsií je patrně více, než se dosud předpokládalo. V každé ze základních skupin epilepsií se dále rozlišují jednotky s typickým klinickým obrazem. Přesná klasifikace umožňuje rozhodovat o dalším postupu nebo poskytnout pacientům přesnější informace o prognóze. Epileptický záchvat a epilepsie jsou často příznakem. Proto je nutné pátrat vždy po příčině. Akutní symptomatický záchvat neznamena ještě, že jde o epilepsii [3].

## **4.2 Epilepsie v dětském věku**

Dětská epileptologie se vzhledem k celé řadě specifíků vyčleňuje jako samostatná oblast. Zatímco semiologie záchvatů u dětí je relativně chudší, spektrum dětských epileptických syndromů je neobyčejně rozsáhlé a barvité. V současnosti je známo ke třiceti svébytným syndromům, které se odlišují nejen charakteristickou semiologií a EEG obrazy, ale zejména rozdílnou prognózou [4].

Epileptické záchvaty se objevují až u 5 % dětí do 6 let, chronickou epilepsií ve školním věku trpí asi 1 % a po 15. roce počet pacientů s epilepsií dále klesá. Výskyt epileptických záchvatů se znovu zvyšuje u seniorů. Zdá se tedy, že epileptické záchvaty postihují především vyvíjející se mozek a pak mozek involující v důsledku nejrůznějších inzultů (především cévních mozkových příhod). Hlavní rozdíl mezi záchvaty dětského a dospělého věku tkví především v tom, že u dětí jsou časté idiopatické věkově vázané syndromy s příznivou prognózou, zatímco u dospělých a u seniorů se převážně jedná o sekundární symptomatické epilepsie.

Mezi nejčastější věkově vázané benigní syndromy patří febrilní záchvaty, které tvoří více jak polovinu všech dětských epileptických záchvatů. Více než 20 % dětských epilepsií představují benigní epilepsie s rolandickými hroty (BERS). Kromě těchto prognosticky příznivých epileptických syndromů se u dětí vyskytují i závažné epileptické encefalopatie s nevladatelnými záchvaty a dezintegrací psychomotorického vývoje jako Westův a Lennoxův-Gastautův syndrom [5].

Rozhodování o nasazení dlouhodobé antiepileptické léčby u dětí je obtížnější než u dospělých. V dospělé epileptologii dominuje více méně „konfekční“ podávání karbamazepinu na parciální záchvaty a valproátu na záchvaty generalizované, zatímco u dětí by terapie měla být „šitá na míru“ konkrétnímu epileptickému syndromu (např. vigabatrin u Westova syndromu, sultiam u BERS, sukcinimidy u dětských absencí apod.) s přihlédnutím k aktuální zralosti mozku (např. fenytoin je vhodný u novorozenců a méně účinný je u kojenců či batolat).

Taktiku zahájení antiepileptické terapie lze přizpůsobit předpokládané míře agresivity epileptického onemocnění. U Westova či LGS syndromu je nezbytná včasná intenzivní terapie v maximálních dávkách, a naopak u rolandických epilepsií je vhodnější odložená umírněná a relativně krátkodobá terapie. Je třeba mít na mysli, že většina antiepileptik působí jako profylaxe iktogeneze (objevení dalších záchvatů) a obvykle neovlivní tzv. epileptogenezi (chronický proces zrání primárního epileptického ohniska či vytváření ohnisek sekundárních, tzv. zrcadlových).

Obecně lze i u dětí doporučit jako první volbu léky 2. generace (retardované formy valproátu či karbamazepinu). Vzhledem k rizikům negativního ovlivnění kognitivního a behaviorálního vývoje se nejstarší – klasická anti-epileptika 1. generace (fenobarbital a fenytoin) – u dětí pokud možno nepodávají a jsou vhodná pouze k léčbě novorozeneckých záchvatů či v intravenózní formě při status epilepticus. Ze stejných důvodů až na výjimky nedoporučujeme dětem dlouhodobě benzodiazepinové preparáty. Diazepam je lékem volby u akutních křečí či epileptického statu (rektálně nebo intravenózně). Terapeuticky obtížně zvládnutelné syndromy vyžadují jak podávání nových antiepileptik 3. generace, mezi která v současnosti patří felbamát, gabapentin, lamotrigin, levetiracetam, tiagabin, topiramát a vigabatrin, tak trpělivé hledání nejvhodnějších lékových kombinací antiepileptik všech tří generací.

Asi u 20 % nezvladatelných epilepsií je třeba zvážit epileptochirurgické řešení [5]. Urgentní epileptochirurgie přichází v úvahu u tzv. katastrofických epilepsií kojeneckého věku. Jedná se zejména o hemimegalencefalie a Sturgeův-Weberův syndrom, kde se provádí včasná totální či parciální hemisferektomie s relativně dobrou šancí na trvalé vyléčení nebo alespoň podstatné zlepšení stavu.

Z hlediska dlouhodobého efektu jsou problematické paliativní výkony charakteru přetětí corpus callosum (callosotomie) u bilaterálně synchronních výbojů spojených s četnými astatickými záchvaty u pacientů s Lennoxovým-Gastautovým syndromem.

Dále jsou prováděny cílené resekce u dysplazií a poměrně málo jsou u dětí indikovány klasické meziotemporální resekce pro hipokampální sklerózu, i když právě u této diagnózy je nejvyšší naděje na pooperační vymizení záchvatů [4].

### 4.3 Klinické projevy

Hlavním klinickým projevem epilepsie jsou epileptické záchvaty. Ty dělíme podle klasifikace z roku 1981 (na základě klinických projevů a EEG nálezu) na dvě základní skupiny: záchvaty parciální (fokální) a záchvaty generalizované (Tab. 2) [3].

Tabulka 2: Základní rozdělení epileptických záchvatů

Záchvaty parciální	Simplexní (bez poruchy vědomí) - SPS s motorickými, senzitivními nebo sensorickými příznaky s autonomními příznaky s psychickými příznaky Komplexní (s poruchou vědomí) - CPS
Záchvaty generalizované	Absence Myoklonické Klonické Tonické Atonické Tonicko-klonické-GTCS
Záchvaty neklasifikované	

U záchvatů parciálních předpokládáme, že vycházejí z části mozkové kůry jedné z hemisfér, a podle lokalizace této oblasti se pak odvíjí i klinický obraz daného záchvatu. Dělí se na záchvaty simplexní a záchvaty komplexní, kdy kritériem dělení je přítomnost poruchy vědomí, která je u komplexních záchvatů alespoň zčásti vyjádřena. Parciální záchvaty simplexní se vyskytují buď samostatně, nebo se mohou rozvinout v záchvat komplexní nebo v záchvat sekundárně generalizovaný [3].

Parciální záchvat se může projevit různou symptomatologií, která odpovídá místu vzniku nebo šíření epileptické aktivity. Mohou to být tedy různé projevy motorické, senzitivní i sensorické, psychické nebo vegetativní. Jako typické projevy lze uvést například klonické záškuby obličejového svalstva nebo ruky s možným šířením na další části těla, brnění či jen neurčitý pocit v některé končetině nebo jiné části těla, pseudohalucinace sluchové, zrakové nebo čichové, pocit tlaku v epigastriu, zblednutí nebo zrudnutí, pocity již prožitého či viděného [6].

Parciální záchvaty komplexní byly dříve označovány jako záchvaty psychomotorické. Dochází při nich k alespoň částečné poruše vědomí, pacienti si na celý průběh záchvatu nepamatují (mohou si však pamatovat část parciálního záchvatu, který předchází - tzv. auru).

V průběhu vlastního záchvatu může pacient vykonávat motorickou aktivitu od jednoduchých pohybových vzorců (časté jsou i oroalimentární automatismy, jako olizování se, žvýkání, polykání atd.) až po komplexní činnost, která vypadá "normálně", ale postrádá v dané situaci smysl.

Dále se může objevit strukturovaný slovní projev, někdy pacient reaguje na výzvu nebo správně odpoví na jednoduchou otázku. Častá je i "negativní" symptomatologie ve formě zárazu v činnosti a nehybného zírání, zejména na začátku záchvatu. Po skončení bývá záchvat většinou následován obdobím přechodné dezorientace [3].



Jednoduché parciální záchvaty trvají většinou sekundy až desítky sekund, komplexní parciální záchvaty trvají několik desítek sekund až několik minut, výjimečně mohou trvat i déle. V období po záchvatu může přechodně (minuty až desítky minut) přetrvávat a postupně odeznívat ložiskový neurologický výpadek - paréza končetiny či fatická porucha - nebo i porucha kognitivní, např. mnestická.

Generalizované záchvaty postihují obě hemisféry mozku současně. Jako hlavního zástupce této skupiny je možno uvést generalizované tonicko-klonické záchvaty, absence a záchvaty myoklonické. Generalizovaný tonicko-klonický záchvat (GTCS z angl. generalized tonic-clonic seizure), dříve označovaný jako grand mal, je charakterizován náhlou poruchou vědomí s pádem a tonickou kontrakcí svalstva končetin, žvýkacího svalstva, hrudníku i bránice, která může vyvolat zasténání až výkřik pacienta.

Tonická kontrakce může trvat několik desítek sekund a je následována fází klonickou, kdy se objevují rytmické záškuby končetin. Frekvence záškubů pomalu klesá, postupně po několika desítkách sekund zcela ustává a objevuje se generalizovaná atonie doprovázená často inkontinencí. Trvání vlastního záchvatu bývá kolem 2-3 minut.

Typická je postparoxyzmální dezorientace trvající až desítky minut, často pacient po záchvatu usíná. Tímto typem záchvatu může nečasto skončit i záchvat parciální a označujeme jej pak jako sekundárně generalizovaný záchvat. Absence jsou záchvaty typické pro dětský věk a období adolescence s charakteristickým krátkým, jen několik vteřin trvajícím strnutím a zahleděním, které je doprovázeno změnou výrazu v obličeji, někdy pak i mrkáním či drobnými záškuby mimického svalstva [7].

Pacient nereaguje a na období záchvatu se nepamatuje, po jeho skončení se snaží pokračovat v započaté činnosti. Někdy jsou záchvaty tak krátké, že je pacient nebo jeho okolí ani nezaznamená a projeví se pouze snížením pozornosti. Záchvaty myoklonické jsou rovněž typické pro dětský věk a období dospívání. Projevují se krátkými záškuby zejména proximálního svalstva horních končetin (to může vést například k vypadnutí drženého předmětu), někdy se vstoje může

objevit mírné podklesnutí v kolenou až pád. Absence i myoklonické záchvaty mohou někdy přejít v záchvat generalizovaný tonicko-klonický.

Pokud se pacient po proběhlém záchvatu neprobírá k plnému vědomí a následuje jeden či více dalších záchvatů, mluvíme o počínajícím epileptickém statu. Jde o život ohrožující stav, pokud jsou záchvaty typu GTCS.

Někdy však může být i status parciální, komplexní parciální nebo status absencí a tyto projevy mohou trvat hodiny až několik dní. Pacient v tomto případě působí třeba jen dojmem zmatenosti nebo zpomaleného psychomotorického tempa, pacienti staršího věku mohou být pokládáni za dementní. Správnou diagnózu stanovíme v takových případech pouze s pomocí EEG vyšetření.

Interiktální projevy mohou být u různých pacientů a různých typů záchvatů odlišně vyjádřeny. Pokud neuvažujeme o neurologickém výpadku či psychické poruše při strukturální lézi mozku, která podmiňuje epilepsii, mohou se objevit zejména změny v oblasti psychických funkcí (zejména poruchy paměti a pozornosti), změny nálady (depresivní ladění, anxieta) nebo změny osobnosti.

Poruchy pozornosti a paměti mohou být vyvolány i "subklinickými" záchvaty nebo výboji a v tom případě je hranice mezi iktálním a interiktálním projevem obtížně definovatelná. Správná klasifikace záchvatů je nezbytná pro správné určení epileptického syndromu a s tím souvisejícím rozhodnutím o dalším léčebném postupu [3].

#### ***4.4 Specifická problematika epilepsie u žen***

Epilepsie má u ženy určitá specifika, která by se od počátku měla respektovat a často tato specifika vyžadují přizpůsobení lékařské péče. U žen s epilepsií se často vyskytují poruchy menstruačního cyklu a infertilita, anovulační menstruační cykly, mohou se objevit reprodukční endokrinní abnormality. Nepříznivé je ovlivnění hormonální antikoncepce antiepileptiky [8].

Při výběru hormonální antikoncepce si je nutné uvědomit možnou interakci s užívanými antiepileptiky, zejména pokud se jedná o tzv. induktry (fenytoin, fenobarbital, primidon, karbamazepin). V takovém případě by měla být volena hormonální antikoncepce s obsahem estrogenů vyšším než 50 mikrogramů [3].

Poněkud častější je výskyt syndromu polycystických ovarií a riziko jeho výskytu se navíc násobí podáváním valproátu. Ženu s epilepsií mohou výrazněji psychicky zatížit vedlejší kosmetické účinky antiepileptik jako změna kvality vlasů, zhrubění rysů, hirsutismus a akné [8].

Gravidita i porod probíhají u většiny pacientek zcela fyziologicky a jen u malého procenta se objeví obtíže podmíněné nekontrolovanými záchvaty během těhotenství nebo nežádoucím účinkem užívaných léků na vývoj plodu [3]. Psychicky nepříznivě působí riziko negativních výsledků těhotenství s možným přerušením, vznikem vývojových vad či vyšším rizikem onemocnění dítěte epilepsií [8].

Těhotenství pacientek s epilepsií by mělo být vedeno jako rizikové [3]. Je snaha používat monoterapii nejvhodnějším lékem první volby pro daný typ epilepsie a vyvarovat se polyterapie, zejména v kombinaci s valproátem, karbamazepinem a fenobarbitalem. Dávku léku je třeba korigovat podle vyšetření sérové hladiny [8]. Ke snížení teratogenního rizika se doporučuje užívání kyseliny listové v dávce 5 mg denně po dobu 3 měsíců prekoncepčně a v průběhu prvního trimestru. Gravidita, laktace a hormonální antikoncepce jsou ve většině případů u žen s epilepsií bez problémů.

Celkově je díky všem uvedeným faktorům kvalita života ženy s epilepsií horší oproti zdravé ženě [3].

## 4.5 Kvalita života - psychologické a sociálně-ekonomické aspekty epilepsie

Cílem péče o pacienty s epilepsií je zlepšení kvality života. V rámci této péče nejde jen o ovlivnění záchvatů, protože pacienti jsou často více omezováni psychickými obtížemi. Ty mohou být podmíněny reakcí na nemoc jako takovou, strachem nebo úzkostí při očekávání dalších záchvatů a nejistotou, která vyplývá z neschopnosti předpovědět, kdy se další záchvat objeví [3].

Již jen jediným záchvatem v životě tak může být pacient značně stigmatizován. Porucha psychických funkcí může být způsobena užíváním antiepileptik nebo v některých případech interiktálními výboji.

Diagnóza epilepsie také nezřídka vede ke ztrátě zaměstnání nebo ke zhoršeným podmínkám při jeho hledání. Společnost je stále značně netolerantní a epilepsii bohužel mnozí považují za duševní onemocnění.

V posledních letech se u nás situace částečně zlepšila a pacienti s epilepsií jsou diferencováni podle typu a tíže onemocnění. V tomto ohledu je důležité rozdělení podle stupně kompenzovanosti (Tab. 3)[3].

Tabulka 3: Epilepsie – stupně kompenzace podle délky bezzáchvatového období

Plně kompenzovaná	Déle než 2 roky bez záchvatu
Kompenzovaná	Déle než 1 rok bez záchvatu
Částečně kompenzovaná	Bez záchvatu méně než rok, ale obvykle déle než měsíc (většinou méně než 12 záchvatů do roka)
Nekompenzovaná	Záchvaty častěji než 1krát měsíčně

Kompenzovaný pacient je již i u nás považován ve většině případů za způsobilého k řízení motorových vozidel (samozřejmě s omezením pouze na osobní auta nebo motocykly a také nemůže pracovat jako řidič z povolání). Stigmatizace epilepsií je často horší než záchvaty samotné. Kompenzovanému pacientovi můžeme dovolit "skoro všechno" [5].

#### **4.6 Prognóza a chirurgická léčba epilepsie**

Většinu nově diagnostikovaných pacientů (cca 50-60 %) se podaří kompenzovat po nasazení monoterapie, menší část pak polyterapií včetně léčby antiepileptiky 3. generace (cca 20 %). Zbývá pak skupina pacientů (20-30 %), u kterých se nedaří dosáhnout uspokojivé kontroly pomocí farmakoterapie, i když může dojít ke snížení frekvence záchvatů nebo ovlivnění jejich charakteru. Tato skupina je značně heterogenní co do typu záchvatů i druhu epilepsie nebo epileptického syndromu a v poslední době se pro tyto pacienty otevírá možnost ovlivnění chirurgickým řešením.

To předpokládá podrobné vyšetření předoperační s ověřením diagnózy a většinou i určením ložiska, odkud záchvaty vycházejí. Patologický substrát zjištěný při MRI vyšetření je ve většině případů rozhodující a musí být v souladu s klinickým obrazem a výsledky dalších pomocných vyšetření. Pokud při MRI mozku není tento substrát identifikován, jsou rozhodující výsledky ostatních vyšetření a většinou nutná invazivní explorace pomocí elektrod umístěných operačně na povrch mozku nebo zanořených do mozkové tkáně.

Operační zákroky se dělí na resekční (s cílem odstranit epileptogenní oblast), diskonekční (s cílem zabránit šíření záchvatů) a stimulační (s cílem zabránit vzniku a/nebo šíření záchvatů posílením inhibičních mechanismů v mozku). Nejčastěji se provádí resekce prokázané léze nebo oblasti mozku (nejčastěji temporálního laloku).

Z diskonekčních výkonů se v minulosti uplatňovala zejména kalozotomie (částečné nebo úplné přetětí corpus callosum), která se v současné době stále více opouští a do popředí se dostává vagová stimulace (VNS). U dětí s katastrofickým průběhem epilepsie se někdy provádí hemisferektomie. U mnoha pacientů s farmakorezistentní epilepsií tak lze dosáhnout vyléčení nebo aspoň výrazného zlepšení jinak neovlivnitelného chronického onemocnění.

Většina pacientů léčbu dobře snáší. Pacienti, kteří mají při léčbě přetrvávající záchvaty nebo obtíže, by měli být vždy podrobně přešetřeni. Chirurgická léčba je vhodná jen pro malou část pacientů s epilepsií, některým z nich však může zásadně změnit život [3, 5, 7].

#### ***4.7 Farmakologické přístupy k léčbě epilepsie***

Z léčebného hlediska lze v epileptologii rozlišit konzervativní a chirurgické strategie. Zatímco epileptochirurgické postupy mohou v některých případech zcela odstranit příčinu vzniku epilepsie a vést i k úplnému vyléčení (například časná operace kortikální dysplazie), léky užívané v současné epileptologii obvykle neléčí, ale ve většině případů příznivě ovlivní její průběh. Problémem je, že stávající antiepileptika nemají účinek antiepileptogenní, ale spíše antiiktogenní, tzn., že brání tendenci ke vzniku a rozvoji spontánních epileptických záchvatů [9].

Antiepileptika tedy neléčí základní příčinu, ale významně modulují průběh onemocnění a snižují výskyt sekundárních komplikací. Epilepsie se však od jiných chronických onemocnění značně odlišuje a to zejména v dětském věku, nejen tranzientností symptomů, ale u benignějších variant i věkově vázanou ohraničeností chronických syndromů. Epilepsie se kromě toho na rozdíl od jiných chronických chorob, jako je diabetes nebo artritida, vyznačuje nepředvídatelně periodickým chováním, kdy nelze jednoduše predikovat další průběh na základě v podstatě lineárního vztahu laboratorních hodnot a klinických údajů [9].

Zatímco u ostatních chorob například platí, že čím vyšší hladina sledovaného parametru v krvi, tím výraznější klinická symptomatologie, a tím tedy i vyšší dávkování léku, nelze u epilepsie automaticky očekávat, že četnější EEG výboje povedou ke zvýšení frekvence záchvatů a naopak nepřítomnost EEG změn nevylučuje blížící se záchvaty. Z uvedeného vyplývá potřeba dynamické léčebné strategie, kdy podle kontextu aktuálních elektro-klinických a dalších (vývojových, psychologických, zobrazovacích, sociálních) informací se volí vhodné antiepileptikum a míra “agresivity” akutní i dlouhodobé terapie. Optimální je taková situace, kdy lékař má všechny výše zmíněné informace a pacienta zná natolik, že je schopen lečebnou strategií “ušít na míru”. Specifickým aspektem epileptologické péče je potřeba znalosti farmakodynamických a farmakokinetických vlastností zvoleného antiepileptika a v některých případech i jeho základního mechanismu účinku. Ideálně se pak nasazuje lék ne na základě empirie nebo v lepším případě kontrolovaných studií, ale podle znalostí etiopatogeneze toho kterého syndromu a mechanismu účinku léčiva. Problémem je, že většina epileptických syndromů není zapříčiněna jen jedním jednoznačně definovaným mechanismem, a že většina antiepileptik má více než jeden mechanismus účinku (u fenytoinu je to až šest rozličných způsobů ovlivnění neuronální excitability). Tím se dostáváme k dalšímu úskalí – antiepileptické léky mohou na jedné straně potlačit jeden z etiopatogenetických mechanismů a na druhé straně současně aktivovat nebo deliberovat kaskádu dějů, které vedou ke vzniku jiného typu epileptických záchvatů. Toto je známo například o karbamazepinu nebo opačně u etosuximidu. Etiopatogeneticky nesprávná volba antiepileptika může průběh epileptického onemocnění nepříznivě ovlivnit. Dalším podstatným fenoménem, který je třeba mít na mysli při rozhodování o zahájení epileptické terapie, je vysoké riziko chybné klinické diagnózy. Existuje několik desítek stavů, připomínajících nebo dokonale imitujících epileptické záchvaty (tzv. pseudoepileptické nebo lépe neepileptické záchvaty), kde zbytečné nasazení terapie může zabránit definitivnímu stanovení správné diagnózy [1,9].

Prvním krokem při úvaze o případném nasazování jakékoliv antiepileptické terapie by tedy měla být jistota o epileptické podstatě záchvatu, a to zejména o korelaci klinické (zřetelná epileptická semiologie) a elektroencefalografické (jednoznačné epileptiformní změny). I v případě, že se potvrdí diagnóza epileptického záchvatu není ve více než polovině záchvatů indikována trvalá medikace. Doporučuje se dodržování antiepileptické životosprávy a několikaleté sledování. U některých benignějších epileptických syndromů (např. rolandické epilepsie) není nutné nasazení ani po druhém nebo třetím záchvatu. Bylo prokázáno, že výsledná prognóza dětských epilepsií není nepříznivě ovlivněna větším počtem záchvatů před zahájením terapie. Na druhé straně jsou epileptické syndromy s potencionálně katastrofickým průběhem, u kterých je nezbytné co nejčasnější nasazení maximálně účinné terapie (například Westův syndrom) [9].

#### **4.8 Cíle léčby**

Léčba antiepileptiky byla a je podávána s různými záměry. Vedle samozřejmě snahy zbavit pacienta záchvatů jako cíle legitimního jsou antiepileptika podávána i z důvodů méně jasných a zpochybnitelných.

Primárním cílem podávání antiepileptik je nepochybně zlepšení kvality života pacienta. Tento cíl je ve většině případů totožný s vymizením záchvatů. Zdánlivě samozřejmý předpoklad, že kvalita života pacienta se vždylepší s vymizením záchvatů, ale překvapivě neplatí vždy. V praxi existuje celá řada situací, kdy úplné vymizení záchvatů se dosáhne až za cenu nežádoucích účinků, které pacienta obtěžují více než několik např. elementárních motorických záchvatů ze suplementární motorické arey nebo ojedinělé ranní myoklonie. Léčba epilepsie je vždy jistým kompromisem mezi žádoucími a nežádoucími účinky léčby a je třeba velmi citlivě posoudit, které převažují [10].

Co se týče preventivního podávání antiepileptik v situacích, kde vznik epileptického onemocnění je statisticky relativně pravděpodobný (stavy po



mozkových úrazech, operacích atd.), došlo v posledních desetiletích ke značné změně názoru na racionalitu tohoto postupu. Základní předpoklad, se kterým byla tato léčba podávána, byl, že včasné profylaktické podávání antiepileptika zabrání vývoji sekundární epilepsie. Tento předpoklad však nebyl potvrzen v placebem kontrolovaných studiích. V současné době lze převládající názory na preventivní léčbu shrnout do následujících bodů [10]:

- Podání běžných antiepileptik nemá žádný profylaktický vliv na epileptogenezu, jen preventivní vliv na manifestaci záchvatů.
- Paušálně není preventivní podání antiepileptik indikováno.
- Preventivní léčba je na místě, jen pokud eventuální záchvat představuje v dané situaci velké riziko a pravděpodobnost jeho vzniku je vysoká (např. po penetrujících poraněních hlavy, po operaci glioblastomu apod.)
- Pokud jde o situaci, kdy u klinicky dobře kompenzovaného epileptika přetrvávají na EEG interiktální epileptiformní fenomény, je snaha o „toaletu EEG“ obvykle kontraproduktivní.
- Jedním z cílů léčby antiepileptiky byla rovněž snaha o ovlivnění průběhu epileptického onemocnění jako takového. Původní příliš optimistické předpoklady se však opět nenaplnily. Epilepsie nepochybně mají svoji dynamiku, vedle benigních průběhů, které končí vyhojením, jsou průběhy progresivní, vedoucí ke zhoršení choroby a končící mnohdy tragicky. Vývoj choroby je však dán mnohem více její etiologií, popřípadě povahou morfologického substrátu než kvalitou léčby. Současný pohled na běžná antiepileptika je tedy ten, že jde o léčiva schopná s různou úspěšností zabránit manifestaci záchvatů aniž by zásadně ovlivňovala vlastní chorobu. Závěry pro poslední dva body lze poměrně kategoricky formulovat pro dospělé pacienty. U dětí je situace složitější a názory nejsou tak sjednoceny.

- Antiepileptika se uplatňují u řady neepileptických indikací, zejména v psychiatrii u bipolární poruchy, v léčbě migrény, jiných bolestivých stavů a parestezií. Jejich využití je v těchto indikacích často velmi úspěšné.

## **4.9 Zahájení léčby**

Ještě před několika desetiletími se léčba antiepileptiky paušálně zahajovala po výskytu prvního provokovaného záchvatu. Tento jednoznačný názor se opíral o dva předpoklady: 1. Panující přesvědčení, že po prvním neprovokovaném záchvatu přijdou nevyhnutelně další. 2. Domněnka, že včas zahájená razantní léčba může zabránit progresi choroby. Oba tyto předpoklady se na základě velkých statistik ukázaly chybné. Prvním krokem po záchytu prvního neprovokovaného záchvatu je podrobné vyšetření a ověření v dokumentaci, zda se skutečně jedná o první záchvat, respektive hledání nejednoznačně vysvětlených událostí, které mohly být nerozpoznanými záchvaty. Pokud se nic takového nezjistí, pak se obvykle léčba nezahajuje.

Výjimkou je několik situací:

- Morfologické vyšetření odkryje jasný substrát, např. čerstvě zjištěný gliom. Zde se pravděpodobnost opakování záchvatu rovná praktické jistotě.
- Sourozenec pacienta má epilepsii.
- Na EEG je jasně epileptiformní vzorec.
- První manifestací onemocnění byl status epilepticus.
- Záchvat nastal v jasné časové návaznosti na známý inzult trvalého rázu a příčinná souvislost je prakticky nepochybná.

Pokud se první záchvat vyskytne ve spánku, je situace zvláštní. Pravděpodobnost opakování je významně vyšší než u denního výskytu, zároveň však je vysoká pravděpodobnost opakování záchvatu opět ve spánku, tedy za bezpečnějších okolností. I v tomto případě je tedy přípustné s léčbou vyčkat [10, 11].

Při rozhodnutí, zda léčbu zahájit, je třeba posoudit dvě rizika. Jedním je zbytečná léčba farmaky, která nejsou zdravotně indiferentní, druhým je opakování epileptického záchvatu. Neriskuje se však zásadní ovlivnění epileptického onemocnění, protože předpoklad, že se s počtem záchvatů sníží možnost vyléčení epilepsie, se neprokázal [10].

Při rozhodování je třeba dále brát v úvahu nejen samotné riziko recidivy, ale i eventuální následky této recidivy pro pacienta, a v neposlední řadě i postoj pacienta.

Strategii antiepileptické terapie lze z hlediska předpokládaných rizik pro pacienta založit na rozlišení čtyř základních kategorií [9]:

- minimální riziko, ve smyslu ohrožení pacienta rozvojem nevladatelné epilepsie, epileptického statu, sekundárními (epileptogenně navozenými) strukturálními nebo funkčními změnami CNS, a/nebo kognitivními a behaviorálními poruchami. Do této skupiny patří především děti s geneticky podmíněnou – idiopatickou epilepsií, jako jsou například benigní novorozenecké familiární záchvaty, nekomplikované febrilní záchvaty, benigní parciální zejména rolandické epilepsie, věkově vázané dětské a juvenilní absence, juvenilní myoklonické epilepsie, některé reflexní epilepsie apod.,
- malé riziko má jak většina nesymptomatických epileptických syndromů se sporadickými záchvaty parciálními i generalizovanými, tak některé symptomatické epilepsie v důsledku neprogresivního postižení CNS,

- zvýšené riziko lze očekávat u většiny symptomatických epilepsií například v souvislosti s neuroinfekcemi (herpetická encefalitida, vaskulitidy) nebo nádory, u metabolických zejména mitochondriálních onemocnění, ale také u meziotemporální limbické epilepsie a některých atypických benigních parciálních epilepsií (pseudo–Lennoxův syndrom), Landauova-Kleffnerova syndromu apod.,
- velmi vysoké riziko je u vývojových mozkových dysplázií, a to především Taylorského typu, u hemimegaencefalie a Sturgerova–Weberova syndromu, a pochopitelně u tzv. epileptických encefalopatií.

U pacientů první kategorie (asi 20 až 30 %) lze zvolit „minimalistickou“ vyčkávací strategii (dodržování životosprávy, sledování EEG a klinických příznaků) nebo v případě nutnosti se nasazuje v monoterapii antiepileptikum s co možná nejmenšími vedlejšími účinky, po vymizení záchvatů se vždy zvažuje redukce nebo vysazení.

Více než polovinu epileptické populace představují pacienti druhé kategorie, kde obvykle monoterapie základními léky (karbamazepin, lamotrigin, topiramát valproát) podávanými dvakrát denně (u karbamazepinu a valproátu v retardované pomalu se uvolňující formě) vedou ke stabilizaci onemocnění.

Pacienti se zvýšeným a velmi vysokým rizikem tvoří asi 20 až 30 %. U třetí kategorie se často může jednat o „pseudorefrakterní“ průběh v důsledku neadekvátně zvoleného léku (například status malých záchvatů po podávání karbamazepinu u atypické benigní parciální epilepsie nebo zanedbání včasné indikace epileptochirurgického řešení epilepsie na podkladě meziotemporální sklerózy.

V převážné většině u pacientů třetí a především čtvrté kategorie se nevystačí s monoterapií základními léky a hledáme nejvhodnější kombinace antiepileptik všech tří generací. Přednost je dávana kombinacím, kde se vhodně doplňují terapeutické mechanismy účinku jednotlivých léků a zároveň se nekumulují účinky nežádoucí. Je třeba mít na paměti, že současné podávání dvou

antiepileptik v dávkách ve středním rozmezí terapeuticky účinné plazmatické hladiny může narušovat kognitivní funkce [9]

#### **4.10 Volba antiepileptika**

Záčíná se vždy monoterapií, primární použití kombinací jednotlivých antiepileptik, jakož i použití kombinovaných přípravků se nedoporučuje. Na volbu antiepileptika neexistuje jednoznačný závazný návod, rozhodnutí je ovlivněno i zvykovými postupy v jednotlivých zemích a rovněž jinými než medicínskými okolnostmi, zejména finančními. Specifičnost jednotlivých antiepileptik druhé generace vůči různým epileptickým syndromům je poměrně malá a velkou chybu lze učinit vcelku výjimečně. Patrně nejčastější chybou v tomto smyslu je indikace karbamazepinu nebo fenytoinu u juvenilní myoklonické epilepsie, kde uvedené účinné látky mohou dokonce průběh choroby zhoršit. Tato chyba je v léčbě patrně nejčastější a je dána tím, že generalizovaný záchvat u juvenilní myoklonické epilepsie často začíná myoklonií, a ta bývá pokládána za fokální projev. V zemích s nižší koncentrací epileptologicky vzdělaných neurologů je proto paušálně doporučován valproát, protože jeho podání vylučuje závažnou chybu [10].

Množství klinických studií porovnávalo monoterapii valproátem s ostatními antiepileptiky. Turnbull a kol. v roce 1985 jako první porovnávali účinnost fenytoinu a valproátu jako iniciální terapie u 140 pacientů po prvním epileptickém záchvatu. Mezi oběma léky nebyly nalezeny významné rozdíly [12]. Účinnost monoterapie valproátem zkoumala též studie sponzorovaná UK Medical Research Council na počátku devadesátých let. V této studii bylo 243 pacientů randomizováno do skupin léčených valproátem, karbamazepinem, fenytoinem nebo fenobarbitalem a léčeno po dobu 3 let. Mezi látkami nebyly prokázány rozdíly v účinnosti, avšak bezpečnostní profil byl nejlepší u fenytoinu a valproátu [13]. Systematické review 5 klinických studií s 669 pacienty potvrdilo předchozí výsledky klinických studií a nenašlo rozdíly v účinnosti, avšak bezpečnostní profil byl nejlepší u fenytoinu a valproátu [14].

Další studie srovnávaly účinnost valproátu a karbamazepinu. Ve studii EPITEG bylo hodnoceno 300 dospělých pacientů s nově diagnostikovanou epilepsií. Po třech letech studie byly valproát a karbamazepin stejně účinné, nezávisle na tom, zda šlo o parciální záchvaty nebo primárně generalizované tonicko-klonické záchvaty. Vyšší počet nežádoucích účinků (hlavně kožní vyrážky) byl pozorován ve skupině léčené karbamazepinem [15]. Do designem stejné studie u dětí bylo zahrnuto 260 dětí, rozdíl v léčbě karbamazepinem a valproátem nebyl statisticky signifikantní. Třetí velkou studií zkoumající rozdíly v léčbě mezi valproátem a karbamazepinem byla studie vedená Mattsonem a kol [16]. Oproti předchozí studii EPITEG bylo do studie zařazeno 480 pacientů (97% mužů) začínajících s léčbou i již suboptimálně léčených. Dávky valproátu po 24 měsících byly dvojnásobné (2099mg/den) oproti studii EPITEG (924mg/den). Valproát byl v této studii stejně účinný jako karbamazepin v kontrole generalizovaných tonicko-klonických záchvatů, karbamazepin lépe kontroloval parciální záchvaty. Závěry studie (lepší kontrola karbamazepinem) byly některými autory zpochybněny kvůli vysokému procentu pacientů, kteří předčasně ukončili studii, vysokým (až téměř toxickým) plazmatickým hladinám valproátu a kvůli arbitrálně vytvořeným skupinám pacientů. Autoři systematického review srovnávající data 1265 pacientů též nenalezli rozdíl v účinnosti valproátu a karbamazepinu v monoterapii epilepsie [17].

Informace o účinnosti ve srovnání s novými antiepileptiky nejsou stále dostatečné. Ve studii Whelesse a kol. byl u 119 dětí ve věku 6 -16 let s nově diagnostikovanou epilepsií srovnáván topiramát s karbamazepinem a valproát. Nebyly pozorovány rozdíly mezi léčivými v žádném ze sledovaných parametrů (čas do prvního záchvatu, čas ukončení terapie, procento dětí bez záchvatu v posledních šesti měsících před ukončením studie) [18].

Karbamazepin, fenytoin, vigabatrin a tiagabin by měli být používány u generalizovaných forem epilepsie s opatrností, protože tyto látky mají potenciál přivodit či zesílit myoklonické záškuby a záchvaty absencí. Valproát je naopak ve většině případů lékem volby. Například studie s Etosuximidem ukázaly podobný a vysoký účinek na juvenilní absence – snižovaly jejich počet o 80% [19]. U systematického review srovnávajícího účinnost valproátu, etosuximidu a

lamotriginu u záchvatů absencí nebyla provedena metaanalýza z důvodu malého a nestejnorožného počtu studií, avšak autoři uvádějí, že v těchto studiích nebyl mezi těmito léky zaznamenán rozdíl [20]. Valproát byl také účinný v léčbě status epilepticus, údaje z randomizovaných klinických studií jsou však minimální [21].

U primárně generalizovaných epilepsií-tonicko-klonických a myoklonických jsou lékem volby valproát, lamotrigin, u absencí valproát a etosuximid. Další léky zmíněné v tabulce 4 jsou doporučeny jako léky druhé popřípadě další volby pro léčbu v kombinaci. U sekundárně generalizovaných pak karbamazepin. Jde-li v případě primárně generalizované epilepsie o ženu ve fertilním věku, přednost by měl mít lamotrigin. V případě parciální epilepsie se pokládá za lék první volby karbamazepin, následovaný na druhém místě phenytoinem.

Volba léčiva je vždy předmětem komplexní úvahy, kde vedle vlastního epileptického syndromu se bere v úvahu i pohlaví pacienta a komorbidita, nejen interní.

Tabulka 4: Farmakoterapie epileptických záchvatů

TYPY ZÁCHVATŮ	LÉKY 1. VOLBY*	LÉKY 2. VOLBY* <sup>3, 4</sup>
fokální, parciální a/nebo sekundárně generalizované	karbamazepin valproát	gabapentin levetiracetam lamotrigin <sup>2</sup> topiramát fenytoin (spíše 3. volba)
primárně generalizované tonicko-klonické	lamotrigin valproát	topiramát
absence	valproát etosuximid <sup>1</sup>	lamotrigin <sup>2</sup>

myoklonické	lamotrigin valproát	benzodiazepiny etosuximid primidon <sup>5</sup>
-------------	------------------------	---

Vysvětlivky: \* - léky jsou řazeny abecedně, jako první lze použít kterýkoli z nich

- 1 - jen u syndromu dětských absencí
- 2 - lamotrigin je preferován u dívek a žen ve fertilním věku
- 3 - existují studie, že mají v monoterapii srovnatelnou účinnost s léky 1. volby
- 4 - léky 2. volby mohou být zvoleny jako lék 1. volby s ohledem na aktuální zdravotní stav, kondici nemocného a epileptický syndrom
- 5 – jen u některých syndromů, např. juvenilní myoklonické epilepsie

Při léčbě epileptických syndromů se vychází ze známých typů epileptických záchvatů, případně ze známé farmakosenzitivity konkrétního syndromu[22]. Možnosti léčby jsou uvedeny v tabulce 5.

*Tabulka 5: Farmakoterapie u věkově vázaných epileptických syndromů*

<b>SYNDROM</b>	<b>LÉKY 1. VOLBY*</b>	<b>LÉKY 2. VOLBY*<sup>3, 4</sup></b>	<b>POZNÁMKA</b>
Westův syndrom	ACTH nebo steroidy vigabatrin	benzodiazepiny valproát	na specializovaném pracovišti
Lennoxův- Gastautův	lamotrigin valproát	benzodiazepiny felbamát	na specializovaném



syndrom		topiramát	pracovišti
Myoklonicko astatické epilepsie - Doose	lamotrigin valproát	benzodiazepiny etosuximid	
Dětské absence	etosuximid valproát	lamotrigin	
Juvenilní absence	valproát	etosuximid lamotrigin	
Epilepsie s velkými záchvaty po probuzení	valproát	lamotrigin primidon	
Juvenilní myoklonická epilepsie	lamotrigin valproát	primidon	
Benigní parciální epilepsie dětského věku	sultiam	karbamazepin gabapentin valproát	
Landauův- Kleffnerův syndrom	ACTH nebo steroidy vigabatrin	sultiam valproát	na specializovaném pracovišti

## **4.11 Kombinace antiepileptik**

Názor na monoterapii a kombinace léčiv se v průběhu posledních desetiletí vyvíjel. V šedesátých a sedmdesátých letech obvyklé kombinace nízkých dávek dvou i více antiepileptik byly na počátku osmdesátých let vystřídány jistým monoterapeutickým fundamentalismem, kdy za jediný správný postup byla pokládána monoterapie účinnou dávkou. V posledním desetiletí je pohled na tuto otázku méně jednostranný a lze jej formulovat asi tak, že dvojkombinace je často nutná a vhodná, zatímco kombinace tří nebo více léčiv je přípustná jen zcela výjimečně a obvykle představuje selhání [10].

Možnosti kombinace antiepileptik jsou nepřehledné a přípustná je každá kombinace, která je účinná a dobře snášená. Ideálem by bylo, kdyby lékaři dokázali lékové kombinace volit na základě znalostí o kombinaci receptorových a mediátorových účinků jednotlivých léčiv. Často však při volbě kombinační léčby dosud hrají velkou roli osobní preference a další neracionální faktory.

Při rozhodování o přidání dalšího antiepileptika by se měl vzít v úvahu typ epileptického syndromu, lékové interakce, interní komorbidita a závažnost stavu. Z hlediska lékových interakcí se jako nejbezpečnější jeví některá antiepileptika třetí generace, jmenovitě gabapentin a levetiracetam, která nemají žádné známé interakce s jinými antiepileptiky [10].

Přestože neexistuje závazný postup, jaké léky a kdy kombinovat, některé kombinace jsou po léta osvědčené a lze je považovat v dané situaci za postupy lege artis. Ideální kombinace antiepileptik nejspíše neexistuje, ale lze se k ní přiblížit. Nejlepší je kombinovat antiepileptika s rozdílným mechanismem účinku, nízkým interaktivním indexem (nízký až vysoký vzestupně u vigabatrinu, tiagabinu, gabapentinu, levetiracetamu, etosuximidu, klobazamu, lamotriginu, topiramatu, valproátu, fenytoinu, karbamazepinu, fenobarbitalu, primidonu) a vysokým terapeutickým indexem (vysoký až nízký sestupně u felbamátu, lamotriginu, vigabatrinu, topiramátu, tiagabinu, karbamazepinu, valprátu, levetiracetamu, fenytoinu, etosuximidu, fenobarbitalu, primidonu). Současně je vhodné dbát na

interakci nežádoucích účinků a současné potenciace antiepileptického efektu (Tab. 6) [8].

Obecně lze antiepileptika rozdělit na významné induktory metabolického „odbourávání“ (a tím snížení hladiny) ostatních léčiv (především barbituráty, fenytoin a karbamazepin) a naopak inhibitory hladinu ostatních antiepileptik zvyšující a to je především valproát zvyšující zejména hladinu lamotriginu [23].

Je třeba upozornit na zatím poměrně málo známou informaci o vlivu lamotriginu na hladinu dvou nejčastěji podávaných antiepileptik první volby t.j. karbamazepinu a valproátu. Warner a spolupracovníci [24] pozorovali po přidání lamotriginu v denní dávce 100 až 200 mg ke karbamazepinu, že u 9 pacientů došlo k vzestupu hladiny 10,11 epoxy-karbamazepinu o 45 % a ve čtyřech případech se objevily klinické nežádoucí účinky – diplopie a pocit závratí. Je třeba vědět, že právě epoxy metabolit karbamazepinu je zodpovědný za závažné kožní a kognitivní nežádoucí účinky karbamazepinu. a upozornit na riziko chybné interpretace těchto nežádoucích účinků jako komplikace způsobené lamotriginem.

Je obecně známo, že je třeba k valproátu přidávat lamotrigin velmi obezřetně v nízkých dávkách a velmi pomalu. Vzhledem k tomu, že v současnosti lze lamotrigin podávat jako lék první volby, je dobře vědět, že přidání valproátu k monoterapii lamotriginem snižuje clearance lamotriginu. Studie Kanner [25] ukázala, že stupeň inhibice vylučování lamotriginu není závislý na dávce přidaného valproátu. Z toho vyplývá, že i malá dávka valproátu může vést jak ke zvýšení hladiny lamotriginu tak i k rozvoji závažných nežádoucích účinků.

Burneo [26] referoval tři pacienty léčené lamotriginem, u kterých byl pro rozvoj elektro-klinického nonkonvulzivního statu intravenózně aplikován valproát. Ve všech případech došlo sice k zlepšení EEG a ústupu absencí, ale následně k vzestupu hladiny lamotriginu i amoniaku s klinickým korelátem letargie až stuporu.

Tabulka 6: Základní interakce mezi antiepileptiky

*	CBZ	VPA	PHT	PB	LTG	TGB	TMP	FBM	ETS
<b>CBZ</b>	↓(auto-indukce)	↓	↓nebo↑	↑nebo↓	↓	↓	↓	↓	↓
<b>VPA</b>	↑E-CBZ	-	celk. ↓ volný↑	↑	↑	-	-	↑	↑?
<b>PHT</b>	↓ (↑E-CBZ)	Celk.↓ volný↑	-	může↓	↓	↓	↓	↓	↓
<b>PB, PRM</b>	↓ (↑E-CBZ)	↓	↓nebo↑	-	↓	↓	↓	-	↓
<b>CLB</b>	-	zřídka↑	zřídka↑	-	-	-	-	-	-
<b>LTG</b>	(může↑ neurotox. úč. CBZ)	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>TMP</b>	-	-	↑	-	-	-	-	-	-
<b>FMB</b>	↓ (↑E-CBZ)	↑	↑	-	-	-	-	-	-
<b>VGB</b>	-	-	↓ o 20%	-	-	-	-	-	-

Vysvětlivky: \* - přidání léku uvedeného v levém sloupci vyvolá změnu hladiny u

léku uvedeného v první řádce

CBZ - karbamazepin

CLB - klobazam

E-CZB – epoxy-karbamazepin

ETS - etosuximid

GBP - gabapentin

LTG - lamotrigin

PB - fenobatbital

PHT - fenytoin

PRM - primidon

TMP - topiramát

VPA - valproát

Kombinace valproátu a lamotriginu se používá zejména u úporných primárně generalizovaných epilepsií, kombinace valproátu a etosuximidu u pyknoleptických absencí nereagujících na monoterapii, kombinace karbamazepinu a fenytoinu u fokálních epilepsií. Kombinace valproátu a karbamazepinu lze použít u epilepsií s nejasnou dominující patofyziologickou komponentou.

Zvláštní, často velmi úspěšnou formou polyterapie je polyterapie intermitentní. Tím rozumíme postup, kdy druhé léčivo, nejčastěji acetazolamid nebo klobazam, je přidáváno jen v období kolem menses. Podobný postup lze volit i pro jiné typy epilepsie závislé na pravidelně se opakujících faktorech [8].

## 4.12 Vedení léčby

Všeobecně se začíná léčba malou dávkou, která se podle snášenlivosti pomalu zvyšuje na dávku běžně doporučenou podle hmotnosti. Tento postup je vhodný u všech antiepileptik, zásadně důležitý je však v případě karbamazepinu, lamotriginu a barbituratů. Se skutečnou nesnášenlivostí antiepileptik se setkáváme vzácně, a je pak důvodem k vysazení léčby a volbě jiného léčiva. Příkladem pravé nesnášenlivosti je lymfadenopatie po fenytoinu. Většina takzvaných nesnášenlivostí je však falešných a souvisí s příliš rychlým nasazením léku.

Možnost stanovit plazmatické hladiny antiepileptik je jednou z vymožeností, které změnily epileptologii nejvíce. Umožňuje stanovit individuální dávku pro každého pacienta, protože vztah mezi dávkou a hladinou není vzhledem k rozdílnému vstřebávání a metabolismu konstantní a k dosažení téže hladiny je třeba u dvou jedinců stejné hmotnosti někdy velmi odlišné dávky léčiva. Stanovení hladiny je zároveň vynikajícím nástrojem ke kontrole compliance.

Na základě porovnání plazmatických hladin s klinickými účinky byla stanovena terapeutická rozmezí pro jednotlivá léčiva. Zde je třeba zdůraznit, že termín účinná hladina není zcela přesný, respektive nelze jej interpretovat jako hladina zajišťující klinický účinek. Vhodnějším termínem by pravděpodobně byla doporučená hladina. Hladina nižší než účinná klinický účinek nevyklučuje, hladina odpovídající jej nezaručuje a hladina vyšší nemusí znamenat výskyt nežádoucích účinků. Hladiny se stanovují vždy, když se při dostatečné dávce nedosahuje klinického účinku. V tom případě může být příliš nízká sérová hladina jedním z možných důvodů neúspěchu. Hladiny se rovněž stanovují vždy při podezření na intoxikaci nebo subintoxikaci a při podezření na špatnou compliance. V klinické praxi nejsou však vzácné situace, kdy dosahujeme dobrého klinického účinku i při nižší hladině léku [10].

Prvním krokem po zahájení léčby (správná diagnóza, dialog s nemocným a rodinou o cílech a možnostech léčby) je „iniciální monoterapie“. Tato léčba vede ke kompenzaci až u 50% nemocných. Kromě zahájení léčby nízkými dávkami, které

již bylo zmíněno, je důležité respektovat titrační schémata. Terapeutická rozmezí by měla být považována za orientační, statistická, dávkování by mělo být individuální podle účinnosti a tolerance u konkrétního pacienta, za chybu se považuje nevyužití maximálních tolerovaných dávek a předčasná změna léčby. Volit by se měla ta nejjednodušší schémata dávkování s využitím retardovaných forem léků [27].

Při neúspěchu se volí druhý lék v „alternativní monoterapii“. Pravděpodobnost remise záchvatů je u dalších 10 až 15 % pacientů. Další lék v monoterapii přinese efekt již jen asi v 5% případů.

Obdobný účinek lze očekávat u kombinované léčby, tzv. racionální polyterapie [28]. Poddávkování léků v monoterapii a jejich časné kombinování je v praxi poměrně časté. Až při neúspěchu alternativní monoterapie se přechází na racionální polyterapii s ohledem na farmakokinetické (Tab.6) a farmakodynamické interakce léků. Nezřídka je však výskyt nežádoucích účinků vyšší [29, 30]. Cílem kombinované léčby je její aditivní či supraaditivní účinnost. Měly by se kombinovat léky s pokud možno příznivými farmakokinetickými a farmakodynamickými interakcemi, s různými mechanismy působení a pokrývající široké spektrum typů záchvatů.

U takzvané farmakorezistentní epilepsie nebylo dosaženo do dvou let adekvátní léčby kompenzace záchvatů, obvykle při vyčerpání efektu nejméně dvou nebo spíše tří správně volených antiepileptik v dostatečných dávkách v monoterapii nebo v kombinacích [28]. U těchto nemocných je na místě podrobné vyšetření ve specializovaném centru, vyloučení neepileptického původu záchvatů, popřípadě zvážení dalších nefarmakologických způsobů léčby (léčba epileptochirurgická, léčba pomocí vágové stimulace).

Důležitým kritériem k výběru léčby je i celková somatická a psychická kondice nemocného. Cílem farmakoterapie epilepsie je totiž optimální životní kondice nemocného, jeho dobrý funkční stav a kvalita života [31, 32].

Citlivá volba vhodného antiepileptika je zvláště důležitá u některých skupin nemocných:

- U žen fertilního věku, vzhledem k fertilitě, budoucí graviditě a možnému zvýšení rizika vrozených vývojových vad, ve vztahu k interakcím s hormonální antikoncepcí, kosmetickým nežádoucím účinkům, možnosti vzniku polycystických ovaríí a zvýšenému riziku osteoporózy u některých preparátů [33].
- Ve stáří prevalence epilepsie narůstá [34]. Zároveň se mění farmakosenzitivita, farmakodynamika i farmakokinetika. Stáří je navíc provázeno polymorbiditou a interní polyterapií. Riziková je zejména polyterapie antiepileptiky s možností řady interakcí (Tab. 6) Rovněž výskyt špatné compliance je ve stáří častější (interní polyterapie, smyslové poruchy, zapomnětlivost) [33]. Léčba má být jednoduchá, v nejnižší dávkách.
- Významné je též ovlivnění psychických funkcí antiepileptiky u nemocných s epilepsií, kteří bývají často psychiatricky komorbidní. Nejčastěji uváděné údaje o možném ovlivnění psychických funkcí antiepileptickou léčbou zahrnuje tab. 7 [27].

Tabulka 7: Ovlivnění psychických funkcí jednotlivými antiepileptiky

	Pozitivní	Negativní		
		Útlum/kognice	Emoce	Psychóza aj.
<b>PHM,PRM</b>	0	+/+	Deprese	Iritabilita, agrese, syndromy z vysazení
<b>BZD</b>	Anxiolýza Sedace	+/+	Deprese	Disinhibice, agrese, syndromy



				z vysazení
<b>PHT</b>	0	-/+	Deprese	Toxická schizoformní psychóza, encefalopatie
<b>ETS</b>	0	0	0	Insomnie, alternativní psychóza
<b>CBZ</b>	Stabilizace nálady, impulzivity, agrese	+/ -/-	0 Vzácně mánie, deprese	0
<b>VPA</b>	Stabilizace nálady-antimanický efekt	0	0	0 Vzácně encefalopatie, akutní, chronická
<b>VGB</b>	0	0	Deprese	Iritabilita, agitovanost, agrese, encefalopatie, psychóza
<b>TGB</b>	Zlepšení spánku	0	Deprese	NCSE-pestré projevy
<b>LTG</b>	Stabilizace nálady, vlastní	-/-	Možná elevace	Insomnie, vzácně

	antidepresivní účinky	Možné zlepšení	nálady	psychotické příznaky
GBP	Anxiózy, stabilizace nálady?	0	0	Vzácně agrese u dětí
TMP	0	+/ zvl. při rychlé titraci	+/ Deprese, úzkost	Psychóza
LEV	?	0	0	Mrzutost, iritabilita, agrese

U celé řady pacientů, podle různých statistik asi 70%, se farmakologickou léčbou podaří dosáhnout dlouhodobé remise. Remisí v tomto smyslu rozumíme nepřítomnost záchvatů. Pouhá nepřítomnost záchvatů může signalizovat dva fyziologicky odlišné stavy:

1. vyhasnutí choroby jako takové, kdy je léčba již zbytečná;
2. potlačení manifestace dosud skrytě aktivní choroby, kdy vysazení léčby způsobí recidivu.

Tyto dva stavy nelze často spolehlivě odlišit a odhadnout vývoj po vysazení léčby je možné vždy jen s jistou mírou pravděpodobnosti. Při rozhodování, zda léčbu vysadit, je třeba se opírat o následující faktory [10]:

- Všeobecně lepší prognózu, pokud jde o vyléčení, mají primárně generalizované epilepsie a epilepsie kryptogenní. Přítomnost zjevné morfologické léze vždy zvyšuje pravděpodobnost recidivy. U některých syndromů je prognóza součástí jejich charakteristiky: juvenilní myoklonická epilepsie recidivuje po vysazení léčby téměř vždy, benigní rolandická

epilepsie nikdy. Dalšími nepříznivými ukazateli jsou status epilepticus v anamnéze, předchozí neúspěšné pokusy o vysazení léčby a organický neurologický nález, zejména mentální retardace.

- Za rizikový faktor se obecně pokládá bezzáchvatové období kratší než tři roky.
- Přetrvávání epileptiformního nálezu na EEG sice patří k nepříznivým faktorům, není však faktorem vylučujícím. I v situaci, kdy na EEG přetrvává abnormalita, lze se pokusit o vysazení léčby. Za velmi nepříznivý ukazatel se však pokládá znovuobjevení epileptiformní abnormality u pacientů, kteří měli EEG při léčbě „čisté“. Tento fenomén s vysokou pravděpodobností znamená recidivu a je důvodem k novému nasazení léčby i bez klinického záchvatu.
- lepší prognózu pro vysazení léčby vykazují pacienti kompenzovaní monoterapií. Nutnost kombinační léčby je vždy nepříznivým faktorem. Některá antiepileptika, zejména barbituráty, benzodiazepiny a fenytoin, je obtížné vysadit nezávisle na typu epileptického syndromu.

Plná dávka léku se může obvykle pozvolna vysadit během nejvýše tří měsíců. Pomalejší snižování patrně nemá smysl. V souhlasu s klinickou zkušeností statistické studie potvrzují, že velké opatrnosti je třeba zejména u benzodiazepinů a barbiturátů, které mají při vysazení zvláštní tendenci k recidivám.

Úspěšné vysazení léčby, a tím potvrzení vyléčení epilepsie je cílem mnohdy nedostupným. Nemělo by se zapomínat na skromnější, ale neméně důležitý a dostupnější cíl, kterým je zjednodušení léčby. Zjednodušením léčby je míněn převod na monoterapii nebo alespoň na dvojkombinaci. Vysazením každého antiepileptika, které není nezbytné se zvýší kvalita života pacientů.

Jsou-li zjevné důvody pro změnu léčby, je možné se rozhodnout pro jeden ze dvou postupů, a to pomalou, nebo rychlou záměnu antiepileptik. Oba postupy mají své výhody a nevýhody. V rozhodování, zda přistoupit k rychlé nebo pomalé

záměně antiepileptik je třeba vzít v úvahu, že příliš rychlé nasazení zejména karbamazepinu, primidonu, lamotriginu, topiramátu bývá špatně snášeno.

K rychlé záměně je nutné přikročit za některých zvláštních okolností, zejména při přítomnosti závažných nežádoucích účinků vysazovaného léčiva, při prudkém zhoršení epilepsie nebo i v časové tísni, kdy je nutné rychle prokázat farmakorezistenci před chirurgickým řešením. Hlavním nebezpečím rychlé záměny je příliš rychlý pokles hladiny prvního léku před dosažením účinné hladiny léku nového. Někdy nezbude, než přechodně pokrýt benzodiazepiny. Při rychlé záměně je třeba mnohem více brát v úvahu vzájemné lékové interakce. Rychlou záměnou rozumíme vysazení starého léku a nasazení nového během asi pěti dní. Pomalá záměna trvá řádově týdny až měsíce, je mnohem bezpečnější a má přednost vždy, pokud nejsou jasné důvody pro záměnu rychlou [10].

#### **4.13 Nová antiepileptika**

Pojem novosti v historii je vždy relativní – první lék proti epilepsii (fenobarbital) byl před sto lety jako nový a drahý preparát doporučován jen pro soukromé kliniky (ve veřejných ústavech měl být nadále užíván neúčinný brom), dnes barbituráty patří mezi nejlevnější antiepileptika první generace. Druhým antiepileptikem nejstarší generace byl ve třicátých letech minulého století fenytoin. V padesátých a šedesátých letech se objevují antiepileptika 2. generace (sukcinimidy, benzodiazepiny a zejména dnes nejčastěji doporučovaný karbamazepin a valproát). Léky první a druhé generace bývají označovány jako klasická nebo tzv. starší, zatímco léky uvedené na trh v poslední dekádě dvacátého století jsou považována za antiepileptika třetí generace a hovoří se o nich jako o nových či přesněji novějších antiepilepticích [23].

„Klasická antiepileptika“ vyvinutá a do klinické praxe zavedená do konce 80. let 20. století jsou léky, které jsou používány již po desetiletí a neurologové je již důvěrně znají. Ve větším rozsahu se do současnosti používají karbamazepin,

fenytoin, valproáty a fenobarbital – nejčastěji používané antiepileptikum v rozvojových zemích. Všechna jmenovaná antiepileptika jsou bez jakýchkoliv pochyb antiepileptika účinná. Nicméně všechna jmenovaná antiepileptika mají u řady pacientů nepříjemné nežádoucí účinky. Nehovoříme zde pouze o „sedativních“ neurotrofních nežádoucích účincích (vyjádřené zejména u fenobarbitalu), ale zejména o nežádoucích účincích dlouhodobých (orgánová toxicita, kosmetické nežádoucí účinky, dlouhodobé negativní „psychotropní“ účinky, negativní efekt na reprodukční funkce a podobně) [35].

Některá z „nových“ antiepileptik mají po zavedení do klinické praxe již jen limitované indikace z důvodů závažných nežádoucích účinků. Tato skutečnost se týká felbamátu a vigabatrinu. Další z nových antiepileptik, byť používaná, nejsou v České republice registrována (oxcarbazepin, zonisamid). Nicméně v současnosti je v České republice registrováno a používáno hned šest „nových“ antiepileptik, do klinické praxe zavedených po roce 1989. Jedná se o lamotrigin, gabapentin, topiramát, tiagabin, levetiracetam a pregabalin. Téměř všechna vyjmenovaná antiepileptika rozšířila svá indikační kritéria i mimo oblast epileptologie a dokonce některá z nich i mimo oblast neurologie [35].

Svémi účinky jsou „staré“ i „nové“ léky ve většině indikací u epilepsie dospělých v zásadě vzájemně zaměnitelné. Rozdíly jsou především v mechanismech působení, v jejich nežádoucích účincích a vzájemných interakcích.

Hlavní mechanismy účinku lze rozdělit do tří skupin:

1. blokáda napěťově vázaných  $\text{Na}^+$  a  $\text{Ca}^{2+}$  kanálů,
2. posílení GABA-ergní inhibice,
3. potlačení účinků excitačních aminokyselin.

Možné jsou však i jiné mechanismy, např. působení na  $\text{K}^+$  mechanismus nebo vazba na specifické receptory. Antiepileptický účinek levetiracetamu není však úplně vysvětlen žádným ze známých mechanismů [37].

Nová antiepileptika jsou opravdu nová, podávání prvního z nich, vigabatrinu, bylo povoleno v r. 1989. Většina z nich byla cíleně vytvořena tak, aby působila na určité patofyziologické mechanismy. Nová antiepileptika jsou podávána v indikacích a dávkování, které se opírají především o farmakologické studie. Jsou tedy závislé na tom, jak byly studie koncipovány. Klinická praxe někdy vede k dodatečnému přehodnocení indikací, doporučeného postupu a dávkování. Výsledkem farmakologických studií bylo doporučení příliš nízkého dávkování u gabapentinu a lamotriginu a příliš vysokého u topiramátu. Komplikace léčby lamotriginem a topiramátem jsou mnohem méně časté poté, co se upravilo jejich titrační schéma. Podobně nejsou úplně známé optimální dávky, takže je možné, že některé léky budou mít lepší účinek a méně nežádoucích účinků při jiném dávkování, než které je doporučované v současnosti. Např. u lamotriginu a gabapentinu nebyly dostatečně prozkoumány vysoké dávky. Některé léky mohou ve vysokých dávkách zvyšovat frekvenci záchvatů (fenytoin), ale naopak gabapentin je zřejmě účinný a tolerovaný v dávkách zřetelně převyšujících doporučené dávkování - byl úspěšně podáván až v dávce 6000 mg. Kupodivu studie dospělých pacientů pracují s dávkováním nevztáženým na tělesnou hmotnost, takže výsledky v různých populacích se mohou různit. Pravidlem tomu tak je u studií prováděných na asijské populaci, která je v průměru mnohem méně hmotnější než je evropská nebo americká [37].

Nová antiepileptika v monoterapii jsou jinak dávkovaná než v polyterapii. Monoterapie novými antiepileptiky je poměrně nedávného data, chybí interakce a podává se jiné populaci pacientů (zpravidla na začátku nemoci nebo u méně těžké epilepsie). Hledá se minimální účinná dávka. Např. topiramát je doporučován v dávce 100, resp. 200 mg, avšak u části nemocných stačí 50 mg (polyterapie 200-600 mg). Nízké dávkování snižuje cenu denní dávky, a tím činí monoterapii novými antiepileptiky přístupnější. Zda monoterapie novými antiepileptiky povede k lepší prognóze, než je tomu u starých antiepileptik, se však dozvíme až po delších zkušenostech.

Jsou nová antiepileptika lepší než stará? K přesným závěrům nelze zatím dospět s ohledem na rozdíly v účinnosti a nežádoucí účinky u nových a starých

léků. Studie, které by srovnávaly jednotlivá antiepileptika mezi sebou, se objevují zřídka. Zdá se však, že nová antiepileptika jsou lépe tolerována. Rozdíly v účinnosti a toleranci mezi jednotlivými novými antiepileptiky jsou studovány. Rozdíly v cenách terapie u jednotlivých „starých“ antiepileptik jsou nevelké a představují okolo 1/3 -1/2 ceny terapie „novými“ antiepileptiky. Ceny jednotlivých nových antiepileptik se rovněž podstatně neliší, avšak jejich aktuální cena se mění v závislosti na jednáních kategorizačních komisí. Výhodou „starých“ antiepileptik je dlouhodobá zkušenost s jejich používáním. Dlouhodobá účinnost, tolerance, nežádoucí účinky a teratogenicita jsou u nich celkem dobře známé. Nová antiepileptika se liší svými mechanismy účinku, takže některý lék může být účinný u pacientů, u kterých předchozí antiepileptikum selhalo. Indikace stále ještě nejsou úplně specifikovány; nová antiepileptika mají potenciál pro nové indikace. Nejsou přesně známé jak všechny pozitivní terapeutické účinky, tak dlouhodobý efekt, avšak asi ani všechny nežádoucí účinky. Všechna nová AE jsou indikovaná jako přídatná terapie [37].

Indikace nových AE:

- rezistence na terapii standardními AE,
- intolerance standardních AE,
- určité specifickými syndromy (např. tuberózní skleróza),
- nově se zavádí monoterapie novými AE na začátku onemocnění, nižší dávkování ve srovnání s dávkováním u refrakterní epilepsie ji činí i cenově přístupnější,
- některé neepileptické indikace (např. bipolární porucha, bolest) jako léky druhé volby.

## **4.14 Přehled jednotlivých antiepileptik**

### Fenobarbital a další barbituráty

Jedny z prvních a vysoce účinných léků proti epilepsii byly barbituráty. Byly vyvinuty Hauptmannem roku 1912 a nahradily poněkud toxické bromidové soli. Barbituráty zvyšují inhibici zprostředkovanou GABA<sub>A</sub> transmitterem a to specifickou interakcí s komplexem GABA<sub>A</sub> receptoru chloridového kanálu. Fenobarbital tímto způsobem zvyšuje a prodlužuje presynaptickou a postsynaptickou inhibici v nervových tkáních, a tak vykonává tlumící vliv na všechny struktury, snad především kmenové.

Kromě synaptické inhibice je tento lék schopen redukovat depolarizaci vyvolanou uvolňováním neurotransmiteru, což je asi způsobeno bloádou kalciového napěťově řízeného kanálu v nervových zakončeních.

Studie ukazují, že fenobarbital facilituje otevření chloridového kanálu ovlivněním jeho GABA receptoru, tak vnikne negativní chloridový iont intracelulárně, zvýší negativní náboj v buňce, zvýší se polarizace směrem k hyperpolarizaci a nastane inhibice neuronu. Tak lze dobře vysvětlit sedativní až hypnotický efekt barbiturátů a částečně i jejich antiepileptický efekt.

Fenobarbital slouží proti generalizovaným tonicko-klonickým záchvatům u dětí i dospělých, které probíhají ve dne za bdění. Není vhodný proti nočním záchvatům, protože sám o sobě způsobuje synchronizaci EEG křivky a některé záchvaty spíše potencuje. Je vhodný proti parciálním simplexním záchvatům a ve své desoxidované formě jako primidon je dobrý i proti komplexním parciálním záchvatům především temporálního laloku. Jeho nevýhodou je sedativní efekt, který však u některých nemocných brzy mizí.

Běžné denní dávky jsou 50 až 100 mg fenobarbitalu, 500 až 1000 mg u primidonu. Výše dávek je však velmi individuální.



Barbituráty bývají špatně snášeny pro výrazné nežádoucí účinky. Snižují percepční, paměťové a motorické funkce. Někdy se objevují i deprese a zhoršení kognitivních funkcí, poruchy sexuálních funkcí, hepatopatie a dechový útlum [38].

V době záplavy nových dobře snášených farmak význam barbiturátů klesá a počet epileptiků nově léčených barbituráty je minimální. Jiná je situace v rozvojových zemích, kde hraje roli další faktor – příznivá cena [10].

### Fenytoin

Fenytoin je jedno z nejdéle používaných antiepileptik se širokým spektrem účinnosti. Vzhledem ke kolísavé biologické dostupnosti je vztah mezi dávkou a hladinou velmi individuální. Nelineární farmakokinetika naopak vede k fenoménu, kdy malé zvýšení dávky zvedne hladinu do toxického rozmezí. Je proto nutné dávkovat velmi individuálně a dávku zvyšovat pomalu.

Indikací fenytoinu jsou fokální parciální epilepsie se sekundární generalizací nebo bez ní. Indikací injekční formy je status epilepticus. Fenytoin je nevhodný pro juvenilní myoklonickou epilepsii.

Nežádoucí účinky jsou velmi pestré, i když ne mimořádně časté. Vedle častých vestibulocerebelárních účinků závislých na dávce vykazuje fenytoin dlouhodobé toxické účinky ve smyslu polyneuropatií, hyperplazie gingiv, zhrubění rysů obličeje, osteopenie a vzácné ireverzibilní atrofie mozečku. Z idiosynkratických účinků jsou významné lupus like syndromy a akutní lymfadenopatie. Přes četné nežádoucí účinky zůstává fenytoin lékem druhé volby u parciálních epilepsií [10].

## Ethosuximid

Etosuximid byl zaveden do praxe v roce 1960, zůstává účinným lékem pro pravé věkově vázané pyknoleptické absence, třebaže i v této indikaci je nahrazován valproátem. Díky dlouhému biologickému poločasu eliminace je možné jej podávat jen jednou denně, podává se však obvykle ve dvou denních dávkách vzhledem k nežádoucím účinkům ze strany GIT, mezi než patří nauzea, průjemy a zvracení. Ze závažných nežádoucích účinků je nutné jmenovat útlumy krvetvorby, kožní projevy, sklerodermii a tyreoiditidu. Etosuximid zůstává terapeutickou možností pyknoleptických absencí, kde jej lze použít vždy tehdy, kdy není možné nebo vhodné použít valproát. Jeho nevýhodou je možnost vyvolání velkých generalizovaných záchvatů, na které na rozdíl od valproátu nepůsobí. U vzácných rezistentních forem pyknoleptických absencí jej lze s valproátem výhodně kombinovat [10].

## Karbamazepin

Lék byl poprvé použit v roce 1963. Byl vyvinut jako analog tricyklických antidepresiv s původní indikací neuralgie trigeminu. Brzy se však stal jedním z nejvýznamnějších antiepileptik.

Mechanismus účinku karbamazepinu není zcela přesně objasněn. Karbamazepin stabilizuje hyperexcitované nervové membrány, zabraňuje opakovaným neuronálním výbojům a snižuje synaptické rozšiřování excitačních impulsů. Blokáda napětí senzitivních sodíkových kanálů může být jedním z hlavních nebo dokonce hlavním primárním mechanismem působení karbamazepinu. Výše zmíněné účinky stejně jako tlumivý vliv karbamazepinu na přeměnu katecholaminů a uvolňování glutamátu, by mohl být důsledkem tohoto primárního efektu. Zatímco snížení uvolňování glutamátu a stabilizace neuronálních membrán může být zodpovědná za antiepileptický efekt, brzdící vliv

na obrat dopaminu a noradrenalinu by mohl být zodpovědný za antimanické vlastnosti karbamazepinu [39].

Karbamazepin je lékem první volby u epilepsií s fokálními parciálními záchvaty, má tedy podobné indikační schéma jako fenytoin, který nahradil ve většině indikací. Účinný je především u temporálních ložisek, méně u frontálních. Podobně jako fenytoin může zhoršit juvenilní myoklonickou epilepsii. Dobře se kombinuje zejména s valproátem, u úporných fokálních syndromů je přípustná i kombinace s podobně působícím fenytoinem.

Je enzymovým induktorem a má významné lékové interakce. Bývá dobře snášen, pokud je správně, tj. pomalu, nasazován. Při příliš rychlém nasazení plné dávky se objevuje útlum a často i vyrážka, která není alergického původu a při postupu lege artis nevznikne. U starších osob je třeba opatrnosti kvůli účinkům na myokard, kde může působit arytmie [10].

### Valproát sodný/ kyselina valproová

Valproát sodný i kyselina valproová v plazmě disociují, proto jsou v celé naší práci označeny souhrnně jako valproát.

Valproát zvyšuje aktivitu hlavního inhibičního neurotransmiteru,  $\delta$ -aminomáselné kyseliny (GABA). Přesný mechanismus tohoto zvýšení i jeho fyziologický význam však zůstávají nejasné. Existují nejméně 3 hlavní mechanismy, kterými může valproát zvyšovat koncentraci GABA [40, 41]:

1. snížením degradace GABA, a to inhibicí klíčových enzymů metabolismu GABA;
2. zvýšenou syntézou GABA, možné mechanismy zahrnují zvýšení aktivity syntetizujícího enzymu a zvýšení dostupnosti substrátu pro syntézu GABA, a to hlavně v substantia nigra, v oblasti s největší mírou syntézy GABA v mozku;

### 3. celkovým snížením obratu GABA.

Valproát také snižuje glutamatergní neurotransmisi supresí N-methyl-D-aspartátové receptorem řízené excitace a zvýšením koncentrace dopaminu a serotoninu, ale vztah změn těchto neurotransmiterů k terapeutickému působení valproátu není objasněn [40, 42].

Valproát způsobuje blokádu napěťově řízených kalciových a sodíkových kanálů. Tento mechanismus účinku má vztah k antiepileptické aktivitě valproátu a v případě sodíkových kanálů zřejmě také k jeho tymostabilizačnímu, analgetickému a neuroprotektivnímu působení [40, 43]. Na sodíkových kanálech působí také lamotrigin, ale odlišným způsobem, a to spolu s dalšími rozdíly v jejich mechanismech účinku může vysvětlovat rozdíly v terapeutickém profilu těchto léků.

Antiepileptický účinek valproátu je založen na zvýšení aktivity celého GABAergního systému. Tímto způsobem dochází ke snížení excitability neuronů a snížení rizika vzniku epileptického záchvatu. Antiepileptické vlastnosti jsou dále potencovány působením na iontové proudy a kanály. Shank a kol. prokázali, že na antiepileptickém účinku valproátu se podílí i nor-adrenalin [40, 44].

Valproát má v současné epileptologii jednoznačně vedoucí postavení. Rozsáhlé využití valproátu v léčbě epilepsie je dáno několika faktory.

Za prvé – z hlediska účinnosti má valproát velmi široké spektrum indikací a je efektivní nejen u primárně generalizovaných epileptických záchvatů, ale až na výjimky i u ostatních forem záchvatů.

Za druhé – valproát na rozdíl od řady ostatních antiepileptik nevyvolává žádné typy epileptických záchvatů a lze jej použít i u syndromů, u kterých jsou přítomny různé typy záchvatů současně. Jedinou zmínkou o možnosti zhoršení epileptického syndromu valproátem je práce Sarisjulise a Dulaca [40, 45], kteří nedoporučují valproát u ESES (elektrický status epilepticus v synchronním spánku) a LKS (Landau-Kleffnerův syndrom získané afázie s epilepsií). Opačného mínění je však Tassinari [40, 46], který naopak u ESES kombinaci valproátu s benzodiazepiny doporučuje.

A konečně za třetí – až na výjimky je valproat dobře snášen, nemá nežádoucí kognitivně behaviorální účinky, a naopak může zlepšit celkovou pohodu.

Na druhé straně jsou v posledních letech zdůrazňována určitá negativa relativizující výše zmíněnou chválu valproátu. Týká se to především mladých žen, a to zejména pro vysoké riziko výskytu vrozených vývojových vad u plodů žen užívajících v těhotenství valproát. Diskutovány jsou i hormonální poruchy u dospívajících, zvláště tzv. syndrom polycystických ovarií. Naopak dříve zdůrazňovaná rizika steatální hepatózy a jiných závažných komplikací u kojenců a malých dětí se ukázala jako méně častá a tedy i méně významná.

Hlavní indikací nasazení jsou všechny formy primárně generalizovaných záchvatů, kde je valproát jednoznačně lékem první volby. V tom smyslu se shoduje většina doporučených postupů, a to jak česká [40, 47], tak jiná národní (NICE-UK), evropská (EUREPA) i mezinárodní (ILAE) doporučení. Je indikován i u parciálních záchvatů, zejména idiopatických s jednoduchou symptomatologií, kde prokázal obdobnou účinnost jako karbamazepin, nicméně u komplexních parciálních záchvatů je dle VA-II (Veteran Administration Study II) karbamazepin efektivnější [40, 48].

Až na několik výjimek je u většiny dětských epileptických syndromů valproát indikován jako první volba [40].

Jinou indikací valproátu je prevence manických fází u bipolárních depresivních poruch. Valproát může být indikován též k profylaxi záchvatů migrény.

Vedlejší nežádoucí účinky jsou zejména gastrointestinální, dále působí v terapeutických hladinách jemný tremor horních končetin, a někdy výrazný nárůst hmotnosti. Především ve vztahu k chirurgickým zákrokům je třeba pamatovat na zvýšenou krvácivost. Epilace je kosmeticky nepříjemným, ale přechodným vedlejším účinkem léčby. Vzácná je akutní valproátová encefalopatie, která se projevuje kvazipsychotickým stavem. Valproát se stal jedním z nejpoužívanějších antiepileptik s velmi širokým spektrem účinnosti od fokálních po primární generalizované epilepsie, kde je lékem první volby. Má významné lékové

interakce, kdy inhibicí jaterních enzymů zvyšuje hladiny řady antiepileptik. Výhodná je kombinace s lamotriginem, kterou je možné podat v polovičních dávkách než obvykle [10].

### Diazepam

Diazepam je jedno z nejsilnějších antiepileptik, jehož použití je podobně jako u dalších benzodiazepinů bohužel limitováno dvěma okolnostmi: vznikem tolerance a nežádoucími účinky. Tolerance nevzniká ve všech případech, její vznik však nelze předpovědět. Nepochybná je klinická zkušenost, že jisté procento epileptiků může být diazepamem kompenzováno, aniž je nutné zvyšovat dávky. Častěji však zpočátku příznivý účinek po několika týdnech zeslábně a frekvence záchvatů se vrátí na úroveň před přidáním diazepamu. Diazepam zůstává vynikajícím lékem akutní pomoci schopným zastavit vývoj epileptického statu, a dokonce i přerušit probíhající velký záchvat. V urgentních situacích je výhodné podání intravenózní nebo rektální. S výhodou může být použit například k pokrytí časového úseku, kdy je nebezpečí záchvatu zvláště vysoké, například při změně léčby. V epileptologii dospělých je jinak jeho dlouhodobé použití vzácné [10].

### Klonazepam

Klonazepam je velmi účinné antiepileptikum dobře potlačující především záchvaty s myoklonickou komponentou. Zdá se, že tolerance vzniká u klonazepamu méně často než u diazepamu, kterému je jinak značně blízký. Je lékem třetí volby u juvenilní myoklonické epilepsie, lze jej dobře použít k léčbě některých spánkových záchvatů a použití je s výhodou tam, kde chceme ovlivnit anxieta.

## Vigabatrin

Vigabatrin byl syntetizován jako inhibitor GABA-transaminázy a patrně tímto mechanismem i působí. Má velmi příznivé farmakologické vlastnosti, není biotransformován, neváže se na plazmatické bílkoviny, vylučuje se nezměněn močí. Nemá lékové interakce. Je to velmi účinné antiepileptikum u parciálních záchvatů, není však vhodný u záchvatů primárně generalizovaných. Častým nežádoucím účinkem jsou bohužel ireverzibilní poruchy perimetru. Při nasazení je nutné perimetr pravidelně sledovat, zejména zpočátku alespoň jednou za tři měsíce.

## Lamotrigin

Velmi dobře snášený lék s malým množstvím nežádoucích účinků a indikačním spektrem podobným valproátu. Mechanismus účinku lamotriginu není zcela objasněn. S největší pravděpodobností blokuje presynaptické napěťově řízené sodíkové kanály – má tedy membrány stabilizující účinek [49, 50]. Tímto mechanismem inhibuje nadměrné uvolňování excitačních aminokyselin z presynaptického zakončení, především glutamátu [49, 51].

Nespornou klinickou výhodou lamotriginu je, že se jedná o antiepileptikum širokospektré, které je účinné u většiny typů záchvatů: fokálních jednoduchých i komplexních, generalizovaných tonicko-klonických, atonických, absencí, někdy myoklonických záchvatů. Jeho účinnost byla prokázána v řadě randomizovaných, dvojitě slepých, placebem kontrolovaných studií jak u dětí (v polyterapii 34–42 % responderů, v monoterapii 48–70 % responderů), tak u dospělých (v polyterapii 23–32 % responderů, v monoterapii 39–60 %) s většinou epileptických syndromů [49]. Zcela výjimečně může podání lamotriginu podle literárních údajů zhoršit myoklonické záchvaty u progresivních myoklonických epilepsií.

Je lékem druhé volby u juvenilní myoklonické epilepsie a dává se mu přednost před valproátem u mladých žen, které mohou otěhotnět. Neovlivňuje tělesnou hmotnost, nenarušuje hormonální profil, a tudíž neovlivňuje menstruační cyklus ani fertilitu. Zatím nebylo zjištěno zvýšené riziko výskytu vrozených vývojových vad u dětí, které byly exponovány lamotriginu in utero, i když je nutné podotknout, že počet gravidit s monoterapií lamotriginem stále ještě není dostatečný, aby bylo možné dělat definitivní závěry. Kromě u žen se používá zejména u specifických skupin pacientů (děti, adolescenti, ženy ve fertlním věku, senioři, mentálně postiženi), kde právě absence chronických nežádoucích účinků a dostatečná účinnost, srovnatelná s účinností klasických antiepileptik u nově diagnostikovaných epilepsií, jsou zvláště žádoucí [49].

Lamotrigin často zlepšuje psychickou pohodu léčených pacientů. Výhodná je kombinace s valproátem, je však nutné přizpůsobit dávku. Při nasazování je mimořádně důležité začít nízkou dávkou a velmi pomalu ji zvyšovat, vyhneme se tak vyrážce, která je jinak nejčastějším nežádoucím účinkem.

### Gabapentin

Gabapentin byl navržen jako strukturní analog GABA, jistě však nepůsobí přímo přes GABA-receptory. Mechanismus účinku není znám. Není metabolizován, neváže se na plazmatické bílkoviny, nemá známé lékové interakce, vylučuje se nezměněn močí a stolicí. Patří spíše ke „slabším“ antiepileptikům, velkou výhodou je bezpečnost. Příznivě se uplatňuje především v kombinacích. Má řadu uplatnění mimo léčbu epilepsie, zejména v ovlivnění bolestivých stavů a parestézií.



## Pregabalin

Zatím posledním novým antiepileptikem, které se začalo používat v klinické praxi, je pregabalin. V České republice je registrován od roku 2004, na trh se však dostal až v červenci roku 2005. Chemicky se jedná o aminokyselinu, která je strukturálně velmi podobná  $\delta$ -aminomáselné kyselině (GABA). I přes tuto podobnost je však od GABA zásadně funkčně odlišná. Pregabalin se silně váže na přídatnou podjednotku napěťově řízených kalciových kanálů v centrálním nervovém systému. Důsledkem je redukce influxu kalcia do presynaptické části nervových buněk a následně redukce uvolňování některých neurotransmiterů, glutamátu a noradrenalinu.

Pregabalin je významně účinný při léčbě fokálních, parciálních záchvatů s případnou sekundární generalizací. Na druhé straně není širokospektrým antiepileptikem účinným při léčbě primárně generalizovaných epileptických záchvatů a idiopatických epilepsií. Je možné, že některé tyto záchvaty může i zhoršovat či provokovat.

Pregabalin má výhodný farmakokinetický profil s předvídatelnou lineární kinetikou, s biologickým poločasem umožňujícím podávání ve dvou denních dávkách, neváže se na plazmatické bílkoviny a jeho biologická dostupnost je vysoká. Léčba pregabalinem je bezpečná a dobře snášená po stránce somatické i psychické. Toto jsou mimo jiné i předpoklady uplatnění pregabalinu při léčbě polymorbidních a starších pacientů s polyterapií. Výhodou pregabalinu je i možnost příznivého ovlivnění neuro-psychiatrické komorbidity – úzkosti – „monoterapií“: Časté psychiatrické komorbidity jsou přítomny u epilepsie (úzkostné příznaky přítomné až u poloviny nemocných) i u neuropatické bolesti. Výhodou je příznivé ovlivnění spánku, zvl. jeho kontinuity.

Díky mechanismu účinku odlišnému od ostatních antiepileptik mohou být mechanismy účinku pregabalinu a dalších antiepileptik při kombinované antiepileptické léčbě vzájemně komplementární a mohou být i podkladem aditivního efektu léčby [52].

## Topiramát

Topiramát je účinné antiepileptikum třetí generace s širokým indikačním spektrem, syntetizované na sacharidové bázi, strukturálně tedy odlišné od všech dalších známých antiepileptik. Je účinné především u parciálních epilepsií, lze však použít i u epilepsií rezistentních, primárně generalizovaných. Z vedlejších účinků je významný účinek anorektický, ne vždy vnímaný nepříznivě, vedoucí ale někdy až k významné astenii. Poměrně časté je nepříznivé ovlivnění kognitivních funkcí, zejména výbavnosti vedoucí vzácně k nevýpravnosti připomínající až lehkou fatickou poruchu. O bezpečnosti v těhotenství je dosud málo údajů [10].

## Tiagabin

Tiagabin zvyšuje nabídku GABA inhibicí jejího zpětného vychytávání v synaptické štěrbině. Terapeutickým spektrem se podobá vigabatrinu, nemá však jeho riziko poruch perimetru. Indikován je jako přídatná léčba u parciálních epilepsií, na svoje přesné zařazení do spektra antiepileptik dosud čeká.

## Levetiracetam

Levetiracetam je látka příbuzná piracetamu se silným antiepileptickým účinkem a příznivým profilem nežádoucích účinků. Přesný mechanismus účinku levetiracetamu není znám, předpokládají se následující čtyři mechanismy [53, 54]:

- potenciace inhibičního působení prostřednictvím GABAergního systému,
- inhibice excitačního systému (převážně glutamátu),
- inhibice nervového přenosu modulací napěťově řízených sodíkových kanálů,

- inhibice kalciových kanálů typu T.

Levetiracetam nezasahuje do metabolismu  $\gamma$ -aminomáselné kyseliny (GABA), ale spíše ovlivňuje její postsynaptické působení. Zatím je příliš krátce používán, aby bylo možné vyslovit definitivnější závěr, ale zdá se, že spojuje vysokou účinnost s dobrou snášenlivostí. Nemá známé lékové interakce s ostatními antiepileptiky. Je účinný u parciálních epilepsií a v poslední době se množí studie a presentace o použití levetiracetamu i u generalizovaných epilepsií. Je pravděpodobné, že bude jednou z neúspěšnějších látek třetí generace [10].

## 5 PRAKTICKÁ ČÁST

---

### 5.1 Metodika

Spotřeba léků je dle Světové zdravotnické organizace [55, 56] definována jako marketing, distribuce, předepisování a užití léků ve společnosti se speciálním zřetelem k medicínským, sociálním a ekonomickým vztahům. Vyjadřuje expozici léku ve vztahu k určité populační skupině, v určitém časovém období a v určitém socioekonomickém prostředí [55, 57].

Data o spotřebě antiepileptik ve dvou po sobě následujících letech 2005 - 2006 byla získána z databáze Lékárny Na Horské v Trutnově. Lékárna Na Horské je umístěna v centru města Trutnov, které má zhruba 40.000 obyvatel. Jedná se o lékárnu s rozšířenou působností, která zásobuje také trutnovskou nemocnici. Zajímavostí je, že Lékárna Na Horské byla založena 29. 6.1992 a stala se tak první soukromou lékárnou v Čechách.

Za pomoci lékárenského systému Paenium byla zaznamenávána spotřeba jednotlivých skupin antiepileptik jako počet přípravků skutečně pacientem vyžádaných na základě lékařského předpisu. Klasifikace léků za účelem sledování spotřeb, která byla u nás dříve používána, je klasifikace léků podle indikačních skupin. Vzhledem k lokálnímu využití a pouze jedině úrovni třídění je vhodnější přejít na anatomicko- terapeuticko-chemický systém (ATC), který třídí léky do 5. úrovní podle orgánu nebo orgánového systému, který ovlivňuje a/nebo terapeutických a chemických vlastností. ATC systém rovněž třídí látky podle hlavní indikace. Přínosem ATC systému je možnost vyjádření spotřeby strukturovaně – na jednotlivých ATC úrovních. Metodika ATC/DDD, kterou doporučuje WHO [56], je vhodná pro sledování a porovnávání spotřeby léků národní i mezinárodní i pro hodnocení dlouhodobých trendů. Při vyjadřování spotřeb léků je potřeba mít na paměti, že ATC/DDD systém není pevně daný seznam, ale dynamický systém, ve kterém dochází každoročně k úpravám. Při prezentování výsledků je proto

nezbytné uvést buď použitou verzi ATC/DDD indexu, nebo alespoň použité hodnoty DDD [55].

Také v této práci byl k vyjádření spotřeby použit ATC/DDD systém platný v roce 2006. Antiepileptika jsou dnes zařazena v ATC klasifikaci jako skupina N03. Přehled zařazení antiepileptik do ATC klasifikace uvádí tabulka č. 8

Tabulka 8: ATC klasifikace antiepileptik

ATC	Název	Účinná látka	Registrace v ČR
N03AA	Barbituráty a deriváty	methylfenobarbital	
		fenobarbital	x
		primidon	x
		barbexaklon	
		metharbital	
N03AB	Hydantoináty	ethotoin	
		fenytoin	x
		amino(difenylhydantoin)valerová kyselina	
		mefenytoin	
		fosfenytoin	
		fenytoin, kombinace (sanepil)	x
		mefenytoin, kombinace	x
N03AC	Oxazolidinové deriváty	parametadion	
		trimethadion	
		ethadion	
N03AD	Sukcinimidy	ethosuximid	x
		fensuximid	
		mesuximid	
		ethosuximid, kombinace	
N03AE	Benzodiazepinové deriváty	klonazepam	x
N03AF	Deriváty karboxamidu	karbamazepin	x
		oxkarbamazepin	x
		rufinamid	
N03AG	Deriváty mastných kyselin	kys. valproová	x
		valpromid	
		kys. aminomáselná	
		feneturid	
		zonisamid	
		vigabatrin	x

		progabid	
		tiagabin	x
N03AX	Jiná antiepileptika	sultiam	x
		fenacemid	
		lamotrigin	x
		felbamat	
		topiramát	x
		gabapentin	x
		feneturid	
		levetiracetam	x
		zonisamid	x
		pregabalin	x
		stiripentol	
		beklamid	

Získané údaje o spotřebě byly převedeny na definované denní dávky (DDD) s použitím AISLP.

DDD je definována jako průměrná denní udržovací dávka, která je obvykle podávána v hlavní indikaci u dospělých. DDD jako fixní jednotka měření je nezávislá na rozdílech v lékové formě a v ceně. Umožňuje provádět dlouhodobé sledování spotřeb a jejich vzájemné porovnávání jak na národní tak mezinárodní úrovni. Je však třeba mít na paměti, že DDD je mezinárodní kompromis stanovený podle dostupné dokumentace a proto neznámá doporučenou ani aktuálně užívanou dávku [55].

Spektrum jednotlivých účinných látek, které jsou k dispozici v České republice včetně jejich DDD je uvedeno v tabulce 9.

Tabulka 9: DDD antiepileptik dostupných v ČR

Název	Látka	DDD(g)
Barbituráty a deriváty	fenobarbital	0,100
	primidon	1,250
Der. Hydantoinu	fenytoin	0,300
Der. Sukcinimidu	etosuximid	1,250

Der. Benzodiazepinu	klonazepam	0,008
Der. Karboxamidu	karbamazepin	1,000
	oxkarbamaxepin	1,000
Deriváty mastných kyselin	kys.valproová	1,500
	vigabatrin	2,000
	tiagabin	0,030
Jiná antiepileptika	gabapentin	1,800
	lamotrigin	0,300
	levetiracetam	1,500
	sultiam	0,400
	topiramát	0,300
	zonisamid	0,200
	pregabalin	0,300

Někdy jsou údaje o spotřebě doplňovány počtem balení neboť tento údaj je snadno dostupný. Využití tohoto ukazatele pro sledování spotřeby celé skupiny léků je problematické – látka s nižší účinností zaujme relativně větší podíl v celkovém hodnocení, přípravek o nižší síle může vykazovat vyšší spotřebu než silnější přípravek, krátkodobě působící přípravky budou zvýhodněny, kombinované přípravky mohou obsahovat jiné množství účinné látky než monokomponentní, atd. a proto byly tyto údaje o počtu vydaných balení do této analýzy spotřeby antiepileptik v Lékárně Na Horské zahrnuty pouze u třiceti nejvydávanějších přípravků pro představu o oblíbenosti jednotlivých přípravků, stejně tak o marketingových aktivitách jednotlivých výrobců. Situaci dále komplikuje nepřehledné množství alternativních přípravků o různé velikosti balení a různé síle. Informace o spotřebě konkrétní účinné látky by tak nebyla zřetelná.

Jelikož tato práce se věnuje retrospektivnímu zpracování dat spotřeby antiepileptik a nevychází se tedy z receptů vydaných v lékárně není k dispozici počet preskripcí nebo informace o celkovém množství předepsané látky konkrétnímu pacientovi.

Spotřeba jednotlivých skupin antiepileptik byla vyjádřena jako součet vydaných DDD všech účinných látek z každé jednotlivé skupiny v roce 2005, resp. 2006 a byl vyjádřen procentuální podíl jednotlivých skupin antiepileptik na celkové

spotřebě pro oba roky. Spotřeba jednotlivých skupin antiepileptik v roce 2005 a 2006 byla srovnána.

Dále byla vypočtena spotřeba jednotlivých účinných látek za každý rok jako součet DDD všech balení léčivých přípravků s obsahem dané účinné látky vydaných v roce 2005, resp. 2006.

Jelikož v červenci roku 2005 bylo na český trh uvedeno nové antiepileptikum pregabalin, předpokládali jsme významný nárůst spotřeby v prvních měsících. Zajímavé bylo jistě i sledování vlivu uvedení nového léku na trh na příbuzný starší lék gabapentin. Pro sledování tohoto jevu a potvrzení, popř. vyvrácení významného nárůstu spotřeby pregabalinu jsme sledovali měsíční spotřebu jednotlivých antiepileptik v roce 2005.

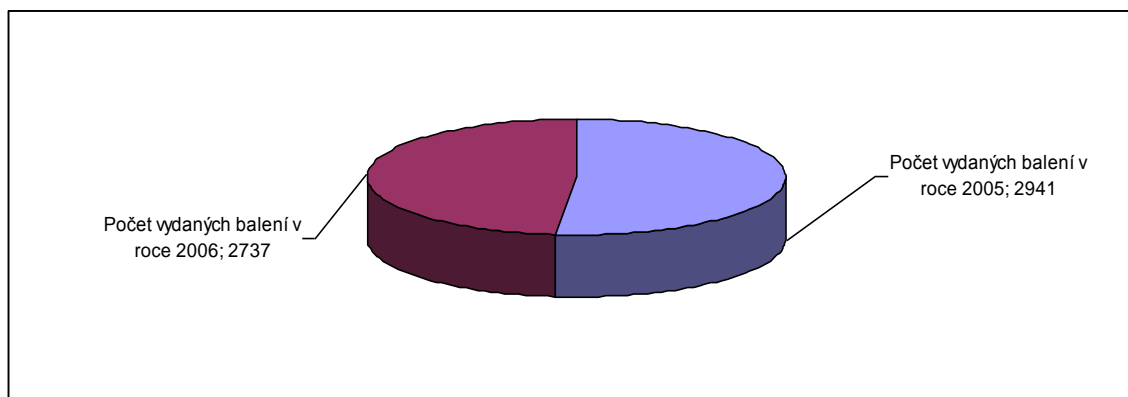
## **5.2 Výsledky**

### *Přípravky antiepileptik*

Zdrojové soubory obsahovaly spotřebu antiepileptik v počtu balení přípravků o různé velikosti a různé síle. Tyto informace nelze použít k analýze spotřeby konkrétní účinné látky, lze si však alespoň názorně udělat představu o oblíbenosti jednotlivých přípravků, stejně tak o marketingových aktivitách jednotlivých výrobců. V roce 2005 se vydávalo 80 různých balení antiepileptik o různé velikosti a různé síle. Souhrnně se pacientům za rok 2005 vydalo 2941 balení antiepileptik. V roce 2006 se pacientům vydalo 2737 balení antiepileptik přičemž se jednalo 85 různých balení.



Graf 1: Počet vydaných balení antiepileptik v letech 2005 a 2006



Z výše uvedeného vyplývá, že ačkoli se ve sledované lékárně v roce 2006 objevilo 5 nových balení antiepileptik, celkový počet vydaných balení v roce 2006 poklesl o 7,5 %.

Znovu je třeba zdůraznit, že tato data nemají vypovídací hodnotu pro odhad skutečné spotřeby jednotlivých zástupců skupiny antiepileptik, jelikož neberou v potaz odlišnou sílu a rozdílnou velikost balení u jednotlivých přípravků ani odlišnosti ve velikosti definované denní dávky jednotlivých účinných látek.

Data, uvedená v tabulce č. 10 a v tabulce č. 11 sloužila k dalšímu zpracování a podrobnější analýze. Obě tabulky obsahují pouze prvních třicet nejvydávanějších přípravků antiepileptik.

Tabulka 10: Počet vydaných balení antiepileptik v roce 2005

ROK 2005			
POŘADÍ	NÁZEV	DOPLNĚK	POČET BALENÍ
1	RIVOTRIL 0.5 MG	TBL 50X0.5MG	295
2	RIVOTRIL 2 MG	TBL 30X2MG	264
3	DEPAKINE CHRONO 500MG(PULENE)	TBL RET 30X500MG	178
4	NEURONTIN 300MG	CPS 50X300MG	142
5	SANEPIL	TBL 20 (BLISTR)	135
6	SODANTON	TBL 20X100MG	119

7	NEUROTOP RETARD 300	TBL 50X300MG	103
8	RIVOTRIL 2.5MG/ML	GTT 1X10ML/25MG	93
9	DEPAKINE CHRONO 500MG SECABLE	TBL RET 100X500MG	87
10	LYRICA 75 MG	POR CPSDUR56X75MG	81
11	TEGRETOL CR	TBL OBD 30X400MG	79
12	TEGRETOL CR	TBL OBD 50X200MG	72
13	NEUROTOP	TBL 50X200MG	71
14	LAMICTAL 100 MG	PORTBLNOB100X100MG	65
15	LAMICTAL 25 MG	POR TBL NOB 30X25MG	65
16	LAMICTAL 50 MG	POR TBL NOB 30X50MG	64
17	ORFIRIL LONG 500MG	TBL RET 50X500MG	59
18	BISTON	TBL 50X200MG	58
19	ORFIRIL LONG 300MG	CPS RET 50X300MG	56
20	GABALEPT 300 MG CPS.	POR CPS DUR50X300MG	43
21	TEGRETOL CR 200	TBL RET 50X200MG	38
22	EPILAN D GEROT	TBL 100X100MG	36
23	TOPAMAX 100MG	TBL OBD 60X100MG-LE	36
24	LYRICA 150 MG	POR CPSDUR56X150MG	34
25	DEPAKINE CHRONO 300	100	33
26	NEURONTIN 400MG	CPS 50X400MG	32
27	ORFIRIL LONG 150MG	CPS RET 50X150MG	31
28	PHENAEMALETEN	TBL 50X15MG	29
29	LISKANTIN	TBL 100X250MG	28
30	GABALEPT 400 MG CPS.	POR CPS DUR50X400MG	26

Tabulka 11: Počet vydaných balení antiepileptik v roce 2006

ROK 2006			
POŘADÍ	NÁZEV	DOPLNEK	POČET BALENÍ
1	RIVOTRIL 0.5 MG	TBL 50X0.5MG	317
2	DEPAKINE CHRONO 500MG(PULENE)	TBL RET 30X500MG	244
3	RIVOTRIL 2 MG	TBL 30X2MG	213
4	LYRICA 75 MG	POR CPSDUR56X75MG	141

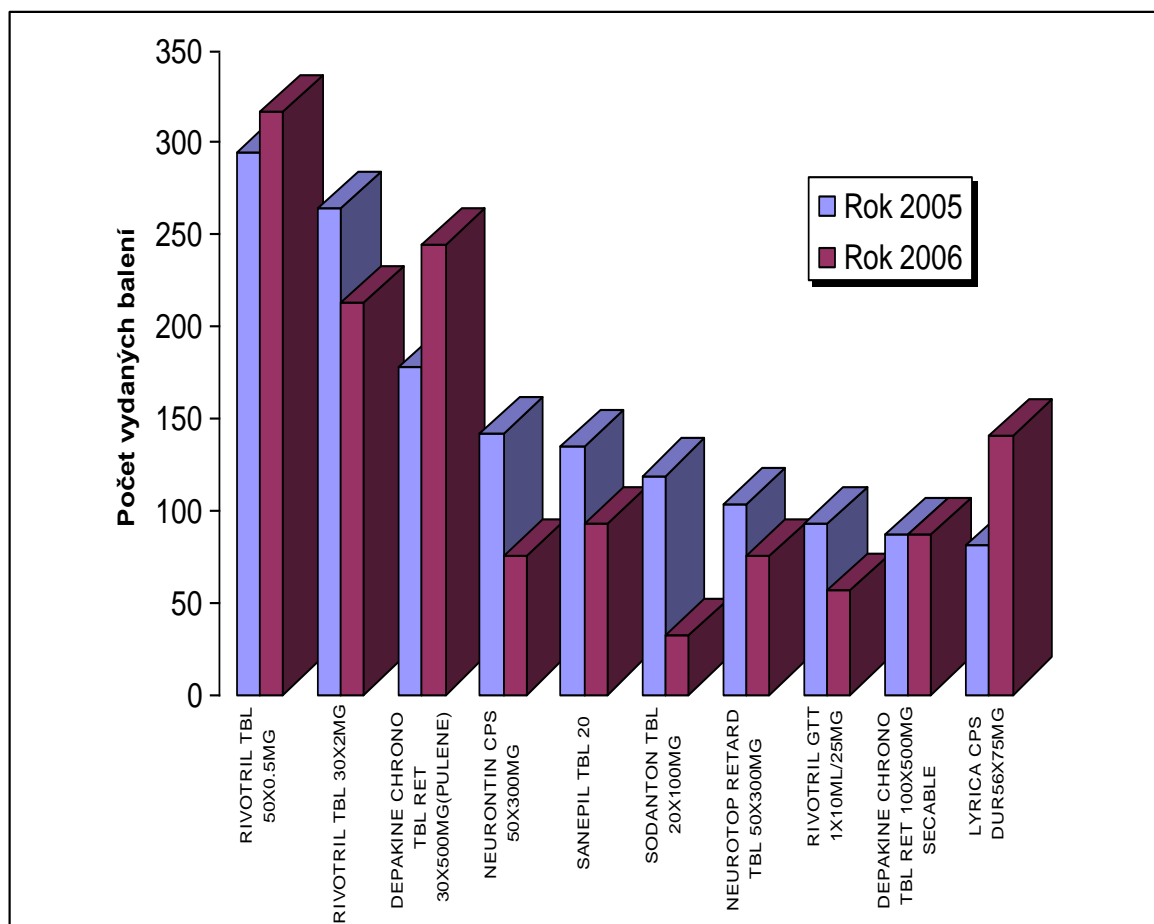
5	TEGRETOL CR 200	TBL RET 50X200MG	109
6	SANEPIL	TBL 20 (BLISTR)	93
7	LAMICTAL 25 MG	POR TBL NOB 30X25MG	91
8	LAMICTAL 100 MG	POR TBLNOB100X100MG	88
9	DEPAKINE CHRONO 500MG SECABLE	TBL RET 100X500MG	87
10	NEURONTIN 300MG	CPS 50X300MG	75
11	NEUROTOP RETARD 300	TBL 50X300MG	75
12	RIVOTRIL 2.5MG/ML	GTT 1X10ML/25MG	57
13	TEGRETOL CR 400	TBL RET 30X400MG	57
14	BISTON	TBL 50X200MG	53
15	ORFIRIL LONG 500MG	TBL RET 50X500MG	51
16	NEUROTOP	TBL 50X200MG	47
17	CONVULEX CR 500 MG	TBL RET 50X500MG	46
18	LAMICTAL 50 MG	POR TBL NOB 30X50MG	44
19	TOPAMAX 100MG	TBL OBD 60X100MG-LE	41
20	TOPAMAX 50 MG	POR TBL FLM 60-LEK	41
21	ORFIRIL LONG 150MG	CPS RET 50X150MG	38
22	ORFIRIL LONG 300MG	CPS RET 50X300MG	37
23	EPIRAL 50	POR TBL NOB 30X50MG	35
24	PHENAEMALETEN	TBL 50X15MG	33
25	SODANTON	TBL 20X100MG	32
26	TOPAMAX 25MG	CPS 60X25MG	32
27	LYRICA 150 MG	POR CPSDUR56X150MG	30
28	LAMICTAL 100 MG	30X100MG	28
29	OSPOLOT	TBL OBD 50X200MG	28
30	LISKANTIN	TBL 100X250MG	27

Graf č. 2 srovnává 10 nejvíce předepisovaných přípravků v roce 2005 s jejich spotřebou v roce následujícím. Je patrné, že spotřeba většiny přípravků klesá. Největší pokles zaznamenal přípravek SODANTON TBL 20X100MG jehož spotřeba klesla o 73 %. Následuje NEURONTIN CPS 50X300MG s 47 % a RIVOTRIL GTT 1X10ML/25MG s 39 %.

Mezi nejvíce vydávané přípravky se zařadil RIVOTRIL TBL 50X0.5MG, který byl nejvydávanějším přípravkem po oba dva roky a jehož spotřeba v roce

2006 stoupla oproti roku předchozímu o 7 %. Stoukala spotřeba i přípravku DEPAKINE CHRONO TBL RET 30X500MG (PULENE) a to o 37 %. Vůbec největší nárůst byl zaznamenán u přípravku LYRICA CPS DUR 56X75MG, konkrétně o 74 %.

Graf 2: Srovnání spotřeby 10-ti nejčastěji vydávaných balení antiepileptik v letech 2005 a 2006



### Nová versus stará antiepileptika

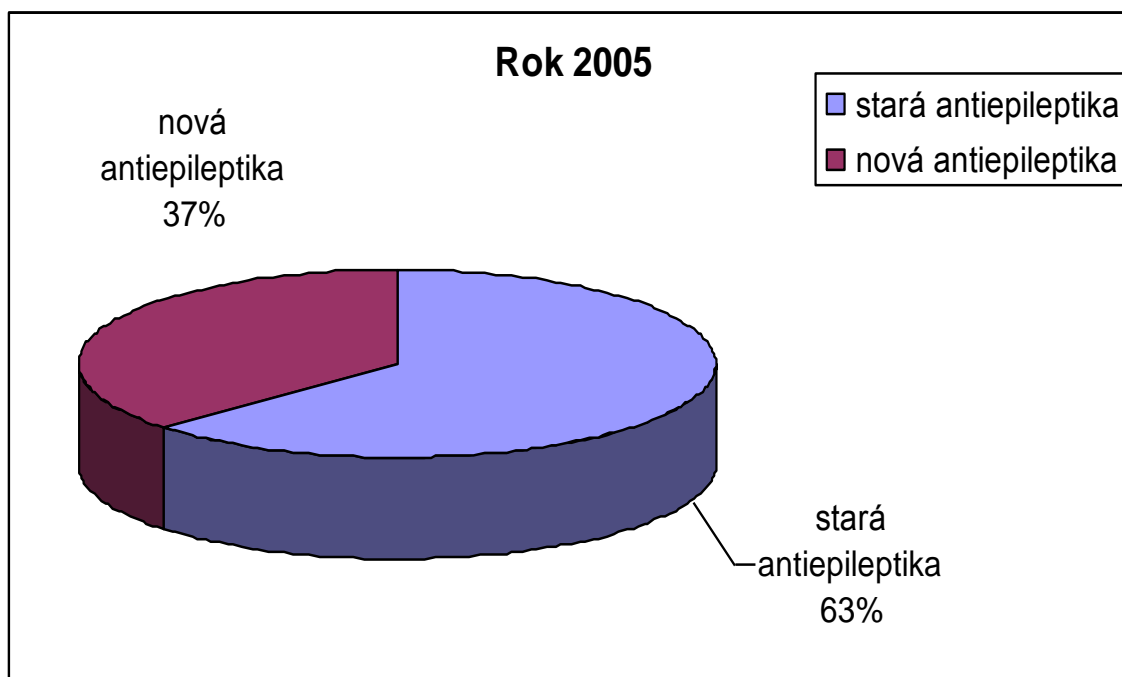
Již v teoretické části této práce bylo uvedeno, že léky první a druhé generace bývají označovány jako klasické nebo tzv. starší, zatímco léky uvedené na trh v poslední dekádě dvacátého století jsou považovány za antiepileptika třetí generace a hovoří se o nich jako o nových či přesněji novějších antiepileptících.

V současnosti je v České republice registrováno a používáno hned šest „nových“ antiepileptik, do klinické praxe zavedených po roce 1989. Jedná se o lamotrigin, gabapentin, topiramát, tiagabin, levetiracetam a pregabalin. Srovnání spotřeby „nových“ a „starých“ antiepileptik v letech 2005 a 2006 poskytuje tabulka 12 a grafy 3 a 4.

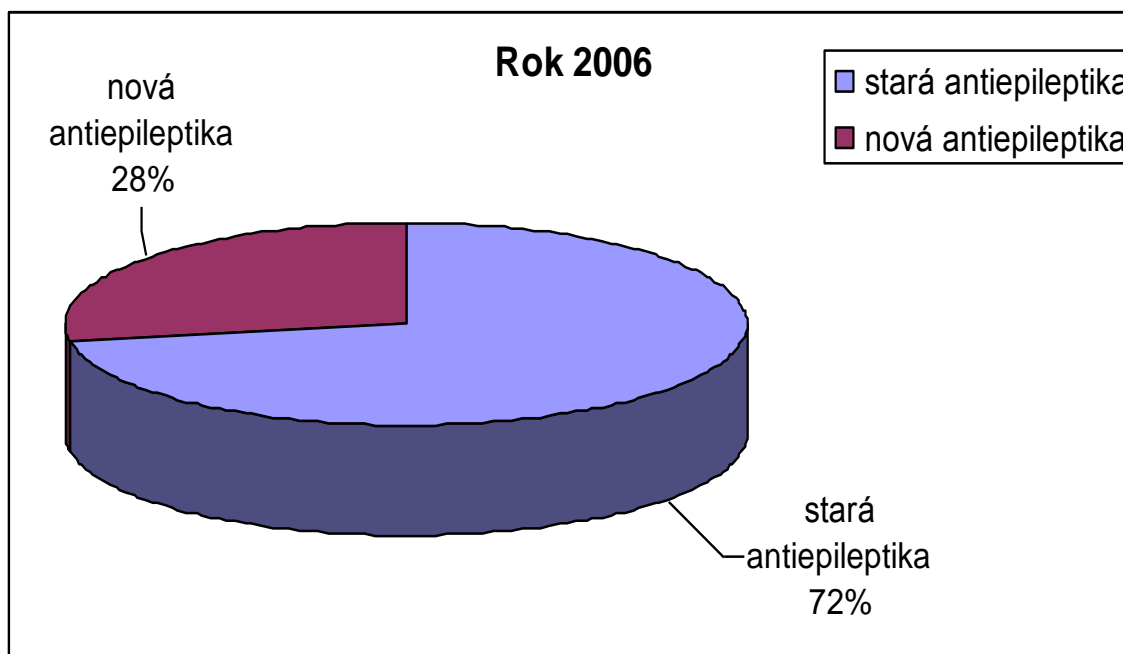
Tabulka 12: Spotřeba „starých“ a „nových“ antiepileptik v letech 2005 a 2006

	Celkem vydáno DDD	
	Rok 2005	Rok 2006
Stará antiepileptika	20972	15584
Nová antiepileptika	12271	6004

Graf 3: Procentuální rozdělení spotřeby „starých“ a „nových“ antiepileptik v roce 2005



Graf 4: Procentuální rozdělení spotřeby „starých“ a „nových“antiepileptik v roce 2006



Ačkoli „nová“ antiepileptika mají potenciál pro nové indikace a téměř všechna z nich rozšířila svá indikační kritéria i mimo oblast epileptologie a dokonce některá z nich i mimo oblast neurologie, vydáno jich v obou letech bylo méně než antiepileptik „starých“. V roce 2005 jich bylo vydáno 12271 DDD, tj. 38 % z celkového množství DDD vydaných antiepileptik. V roce 2006 spotřeba „nových“ antiepileptik klesá, činí 29 % z celkového množství DDD vydaných antiepileptik.

Jiný úhel pohledu nám nabízí rozdělení antiepileptik podle generací. První generaci představují nejstarší používaná antiepileptika fenobarbital a fenytoin, která byla zavedena do praxe ještě před druhou světovou válkou. Jejich spotřeba v České republice neustále klesá (Kořístková, [2]). Spotřeba poklesla rovněž v Lékárně Na Horské. V roce v 2005 bylo vydáno 5463 definovaných denních dávek, což představuje 16 % všech vydaných antiepileptik. V následujícím roce představovala antiepileptika 1. generace pouze 9 % všech vydaných antiepileptik (1974 DDD).

Dle standardu doporučeného pracovní skupinou EpiStop při České lize proti epilepsii je valproát uváděn jako lék 1. volby u všech typů záchvatů, karbamazepin jako lék 1. volby u parciálních a/nebo sekundárně generalizovaných záchvatů. Tato

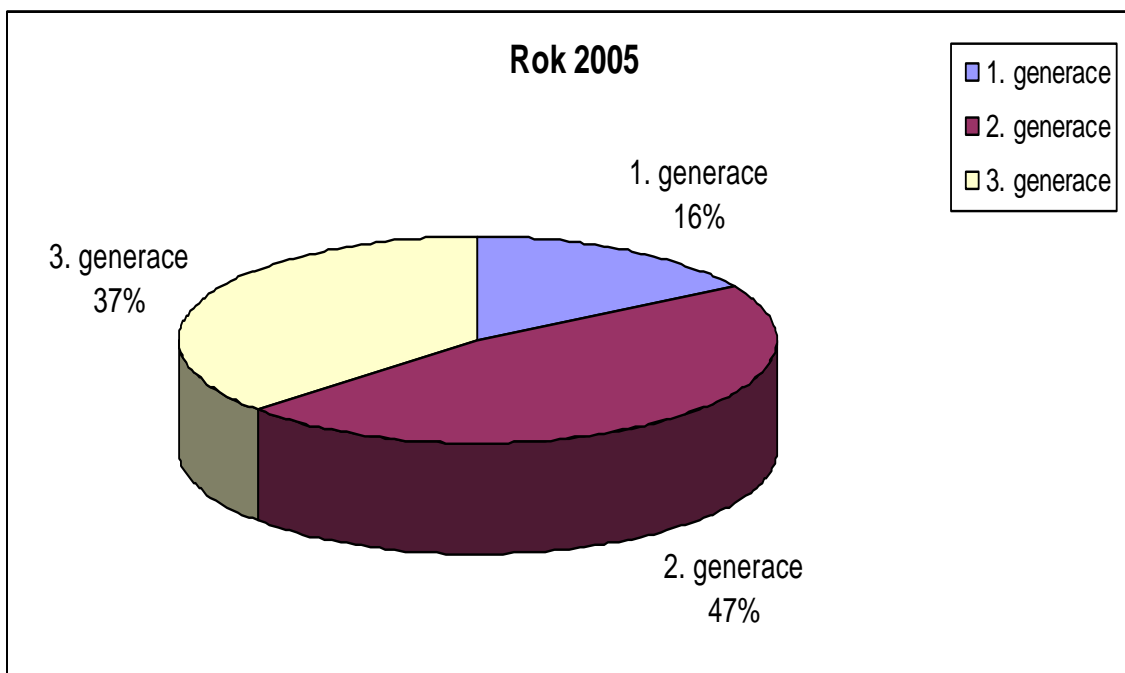
současná doporučení odpovídají trendům ve spotřebě antiepileptik 2. generace; valproát a karbamazepin představují největší podíl na spotřebě antiepileptik 2. generace. Antiepileptika 2. generace jsou bezesporu nejexpedovanější antiepileptika v Lékárně Na Horské, jejich spotřeba však v roce 2006 výrazně poklesla. V roce 2005 bylo vydáno 15509 DDD antiepileptik 2. generace, což představuje 47 % všech vydaných antiepileptik. Podíl antiepileptik 2. generace v roce 2006 je sice větší, zaujímá 63 % antiepileptik, ale celkový počet vydaných DDD je výrazně nižší, 13610 DDD.

Objem antiepileptik 3. generace vydaných na recept je ekvivalentní s vydaným objemem „nových“ antiepileptik.

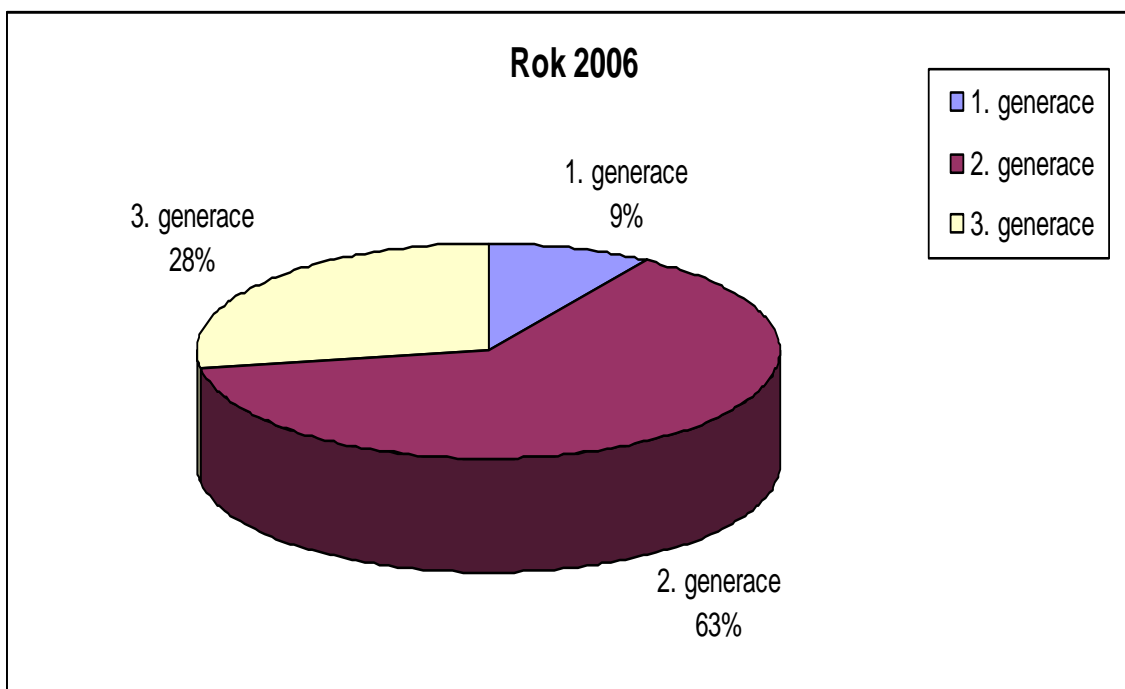
*Tabulka 13: Spotřeba jednotlivých generací antiepileptik v letech 2005 a 2006*

	Celkem vydáno DDD	
	Rok 2005	Rok 2006
1. generace	5463	1974
2. generace	15509	13610
3. generace	12271	6004

Graf 5: Procentuální rozdělení spotřeby antiepileptik dle generací v roce 2005



Graf 6: Procentuální rozdělení spotřeby antiepileptik dle generací v roce 2006





### ATC skupiny antiepileptik

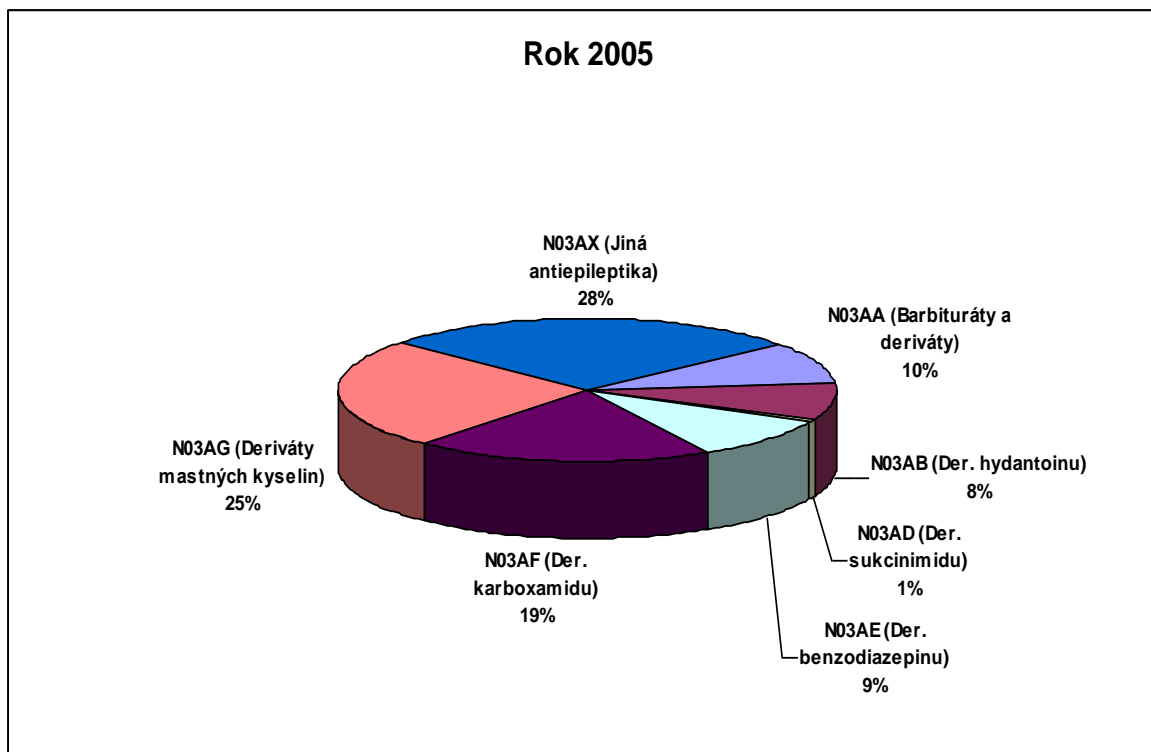
V tabulce č. 14 je zobrazena spotřeba jednotlivých ATC skupin antiepileptik v roce 2005. Graf č. 7 pak ukazuje procentuální podíl jednotlivých ATC skupin na celkové spotřebě antiepileptik v roce 2005. Největší spotřebu za sledované období vykazuje skupina jiných antiepileptik (N03AX) s 9 224 vydanými DDD, což představuje 28 % všech vydaných antiepileptik. Velmi vysoká byla také spotřeba derivátů mastných kyselin (N03AG) a karbamazepinu, jako jediného ve sledované lékárně vydávaného zástupce skupiny derivátů karboxamidu (N03AF). 8 497 vydaných DDD derivátů mastných kyselin představuje 25 % všech vydaných antiepileptik, 6 562 DDD karbamazepinu činí 19 % podíl vydaných antiepileptik. Překvapivé je poměrně vysoké procento preskribcí barbituratů a jejich derivátů, u kterých byla očekávána nižší spotřeba reflektující fakt jejich stále se snižující významnosti. Vůbec nejnižší spotřeba byla zaznamenána ve skupině derivátů sukcinimidu – 240 DDD.

Tabulka 14: Spotřeba jednotlivých ATC skupin antiepileptik v roce 2005

Rok 2005			
ATC	Název	Účinná látka	Celkem vydáno DDD
N03AA	Barbituráty a deriváty	Fenobarbital, primidon	3 268
N03AB	Der. Hydantoinu	Fenytoin	2 755
N03AD	Der. Sukcinimidu	Etosuximid	240
N03AE	Der. Benzodiazepinu	Klonazepam	3 197
N03AF	Der. Karboxamidu	Karbamazepin	6 562
N03AG	Deriváty mastných kyselin	Valproát, vigabatrin, tiagabin	8 497

N03AX	Jiná antiepileptika	Gabapentin, lamotrigin, levetiracetam, sultiam, topiramát, pregabalin	9 224
-------	---------------------	---	-------

Graf 7: Procentuální rozdělení spotřeby antiepileptik dle ATC skupin v roce 2005

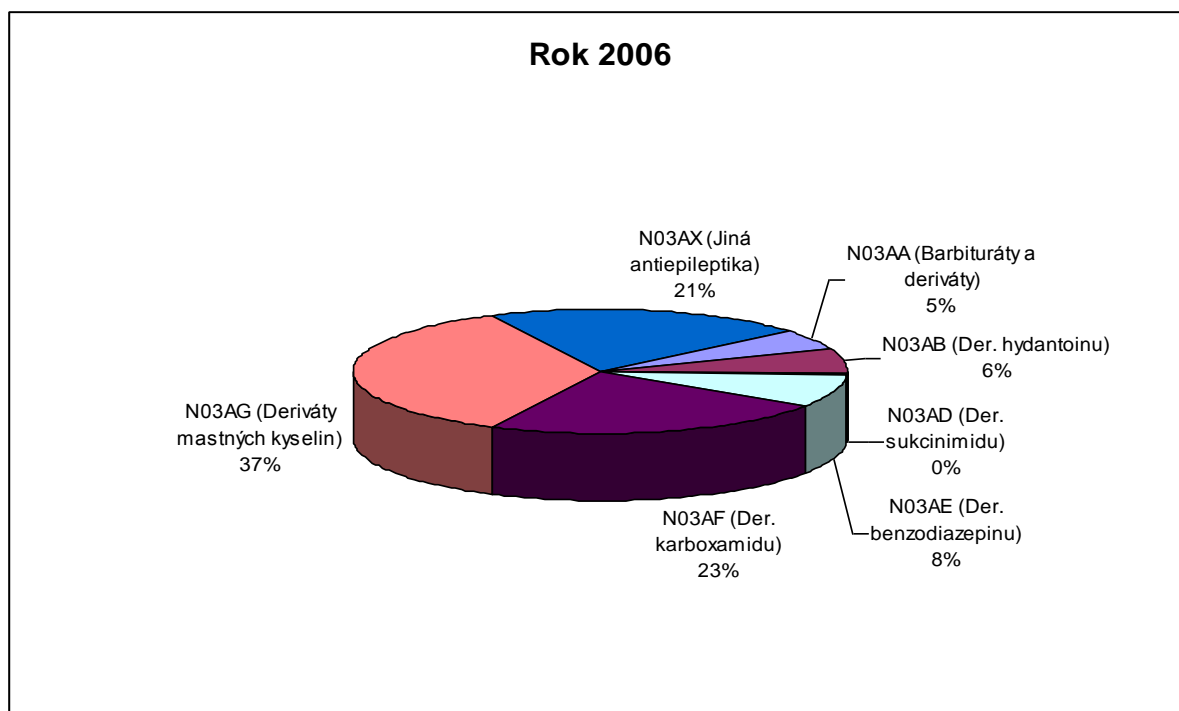


Nejčastěji vydávanou ATC skupinou byly ve sledované lékárně v roce 2006 deriváty mastných kyselin (7669 DDD), které tvoří 37% DDD všech vydaných antiepileptik. Druhou v pořadí se stala skupina derivátů karboxamidu (4926 DDD), která představuje 23% z celkového počtu DDD vydaných antiepileptik. Třetí byla skupina jiných antiepileptik (4926 DDD, 21%). Nejnižší spotřeba byla zaznamenána opět ve skupině derivátů sukcinimidu – 100 DDD

Tabulka 15: Spotřeba jednotlivých ATC skupin antiepileptik v roce 2006

Rok 2006			
ATC	Název	Účinná látka	Celkem vydáno DDD
N03AA	Barbituráty a deriváty	Fenobarbital, primidon	1152
N03AB	Der. Hydantoinu	Fenytoin	1362
N03AD	Der. Sukcinimidu	Etosuximid	100
N03AE	Der. Benzodiazepinu	Klonazepam	1809
N03AF	Der. Karboxamidu	Karbamazepin	4926
N03AG	Deriváty mastných kyselin	Valproát, vigabatrin, tiagabin	7669
N03AX	Jiná antiepileptika	Gabapentin, lamotrigin, levetiracetam, sultiam, topiramát, pregabalin	4926

Graf 8: Procentuální rozdělení spotřeby antiepileptik dle ATC skupin v roce 2006

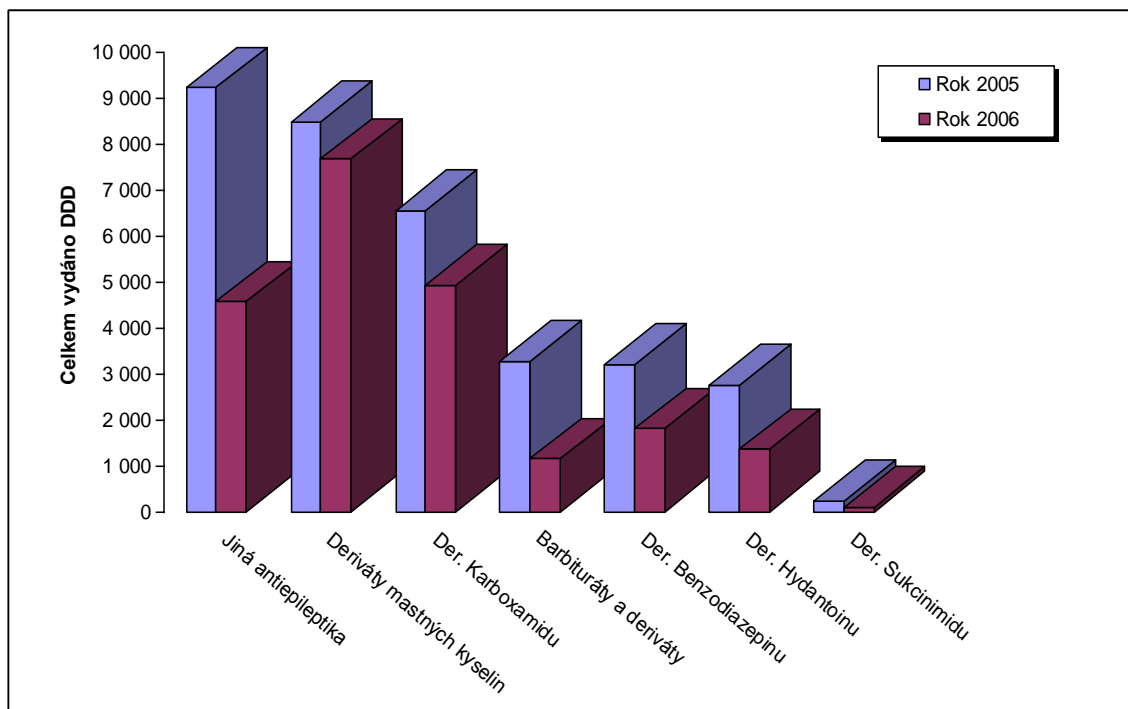


Z analýzy dat získaných v Lékárně Na Horské vyplývá, že spotřeba ATC skupin antiepileptik klesá. Z jednotlivých ATC skupin 4.úrovně byla v roce 2005 nejvyšší spotřeba jiných antiepileptik (N03AX), jejichž spotřeba v následujícím roce poklesla o 48 %.

Skupinou s druhou největší spotřebou byly v roce 2005 deriváty mastných kyselin. Přestože v rámci procentuálního zastoupení v roce 2006 představují nejvydávanější skupinu, jejich spotřeba v porovnání s předešlým rokem klesla o 10 % (z jednotlivých skupin nejméně). O 25 % poklesla spotřeba karbamazepinu, jediného zástupce skupiny derivátů karboxamidu, který byl v letech 2005 a 2006 ve sledované lékárně expedován. Se svými 6 562 vydanými DDD v roce 2005 a 4 926 DDD v roce 2006 patří karbamazepin jednoznačně mezi nejpoužívanější antiepileptika. Ve srovnání s ostatními ATC skupinami antiepileptik je snížení derivátů mastných kyselin a derivátů karboxamidu nejméně výrazné.

Barbituráty a jejich deriváty byly významnou skupinou na konci 90. let minulého století [2], jejich spotřeba však neustále klesá, což potvrzují i výsledky analýzy dat z Lékárny Na Horské. K největšímu snížení spotřeby (o 70 %) došlo právě ve skupině barbiturátů a jejich derivátů. Spotřeba derivátů hydantoinu byla nízká a poklesla o 57 %. Velmi nízká byla spotřeba derivátů sukcinimidu, jež klesla o 58 %.

Graf 9: Spotřeba jednotlivých ATC skupin 4.úrovně v letech 2005 a 2006



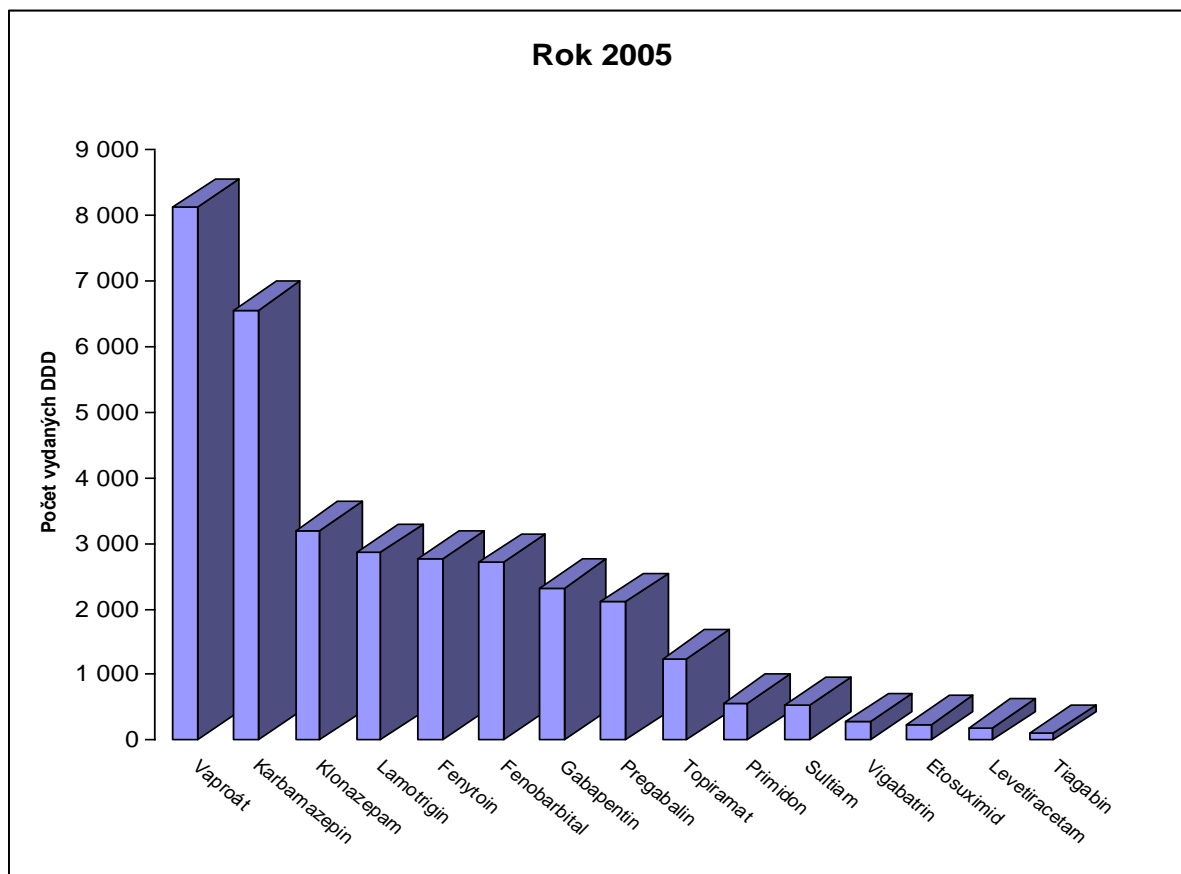
### Jednotlivá antiepileptika

Z tabulky č.16 je patrné, že nejvyšší spotřeby v roce 2005 dosáhl valproát, kterého bylo ve sledované lékárně vydáno 8122 DDD, což představuje 24,1 % z celkového počtu vydaných DDD všech antiepileptik. 19,4 % zaujímá karbamazepin, kterého se vydalo 6562 DDD. Vysoká spotřeba byla zaznamenána také u třetího nejužívanějšího antiepileptika – klonazepamu, kterého bylo v roce 2005 vydáno 3197 DDD. Naopak nízká spotřeba byla zaznamenána u vigabatrinu, etosuximidu, levetiracetamu a tiagabinu. Počet vydaných DDD těchto jednotlivých látek nepřevýšil 1 % celkového počtu vydaných DDD všech sledovaných antiepileptik.

Tabulka 16 : Spotřeba jednotlivých antiepileptik v roce 2005

<b>Rok 2005</b>		
Učinná látka	Celkem vydáno DDD	Procentuální podíl
Valproát	8 122	24,1
Karbamazepin	6 562	19,4
Klonazepam	3 197	9,5
Lamotrigin	2 854	8,5
Fenytoin	2 755	8,2
Fenobarbital	2 708	8,0
Gabapentin	2 318	6,9
Pregabalin	2 104	6,2
Topiramát	1 241	3,7
Primidon	560	1,7
Sultiam	525	1,6
Vigabatrin	275	0,8
Etosuximid	240	0,7
Levetiracetam	183	0,5
Tiagabin	100	0,3

Graf 10: Spotřeba jednotlivých antiepileptik v roce 2005



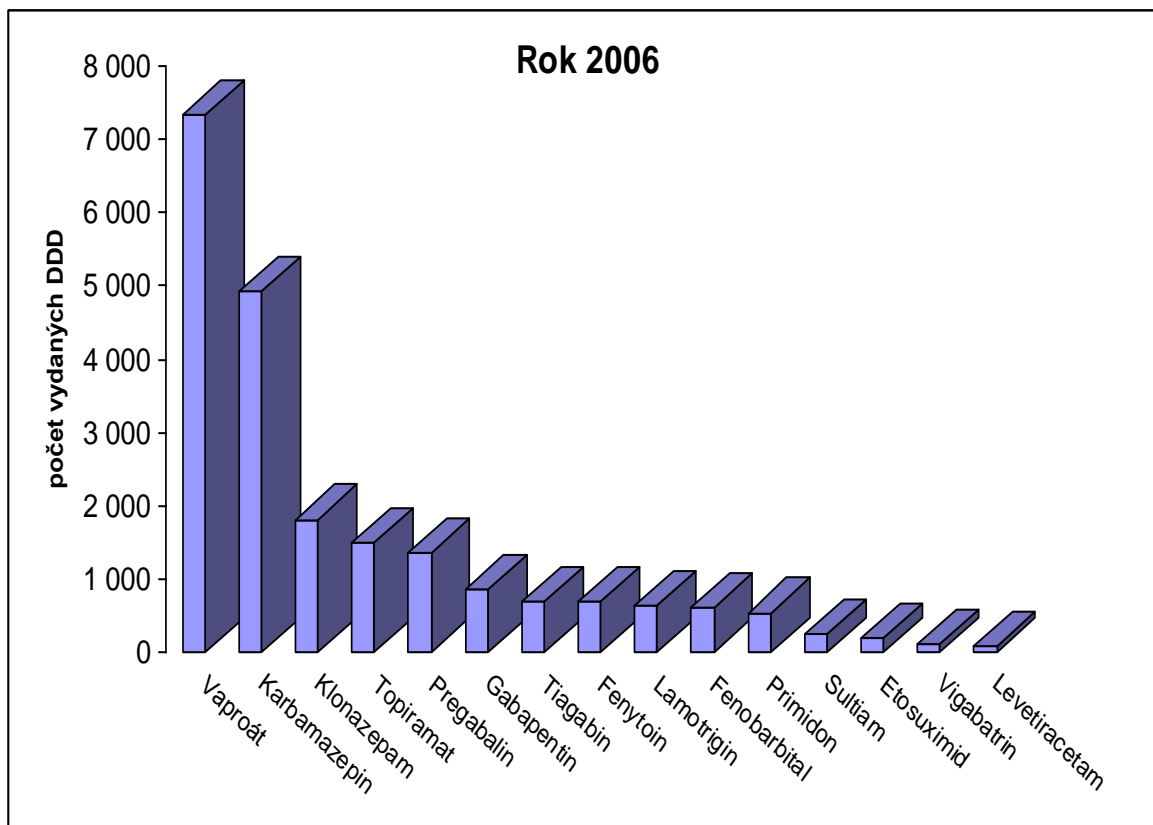
Při pohledu na tabulku č. 17, která obsahuje informace o spotřebě antiepileptik ve sledované lékárně v roce 2006, je patrné, že ani v roce následujícím se oblíbenost jednotlivých antiepileptik nemění. Největší spotřebu má znovu valproát, kterého se vydalo 7342 DDD (34 % všech antiepileptik). Následuje stejně jako v roce 2005 karbamazepin, jehož spotřeba činí 4926 DDD a představuje 22,8 % všech antiepileptik. Třetím nejvydávanějším antiepileptikem v roce 2006 byl klonazepam, kterého se vydalo 8,4% všech vydávaných antiepileptik.

<b>Rok 2006</b>		
<b>Učinná látka</b>	<b>Celkem vydáno DDD</b>	<b>Procentuální podíl</b>
Vaproát	7 344	34,0
Karbamazepin	4 926	22,8
Klonazepam	1 809	8,4
Topiramat	1 490	6,9
Pregabalin	1 364	6,3
Gabapentin	861	4,0
Tiagabin	700	3,2
Fenytoin	686	3,2
Lamotrigin	632	2,9
Fenobarbital	612	2,8
Primidon	540	2,5
Sultiam	250	1,2
Etosuximid	200	0,9
Vigabatrin	100	0,5
Levetiracetam	75	0,3

*Tabulka 17 : Spotřeba jednotlivých antiepileptik v roce 2006*



Graf 11: Spotřeba jednotlivých antiepileptik v roce 2006



Z jednotlivých účinných látek byla v letech 2005-2006, dle údajů z Lékárny Na Horské, největší spotřeba valproátu. Toto zjištění není překvapivé vzhledem k tomu, že se valproát v zásadě doporučuje paušálně jako lék první volby. Jedním z důvodů je i fakt, že jeho podání vylučuje závažnou chybu ve volbě antiepileptika. Spotřeba valproátu klesla v roce 2006 v porovnání s rokem předcházejícím o 10 %.

Látkou s druhou největší spotřebou byl karbamazepin, který je používán jako lék 1. volby u parciálních a/nebo sekundárně generalizovaných záchvatů. Spotřeba karbamazepinu se snížila o 25 %.

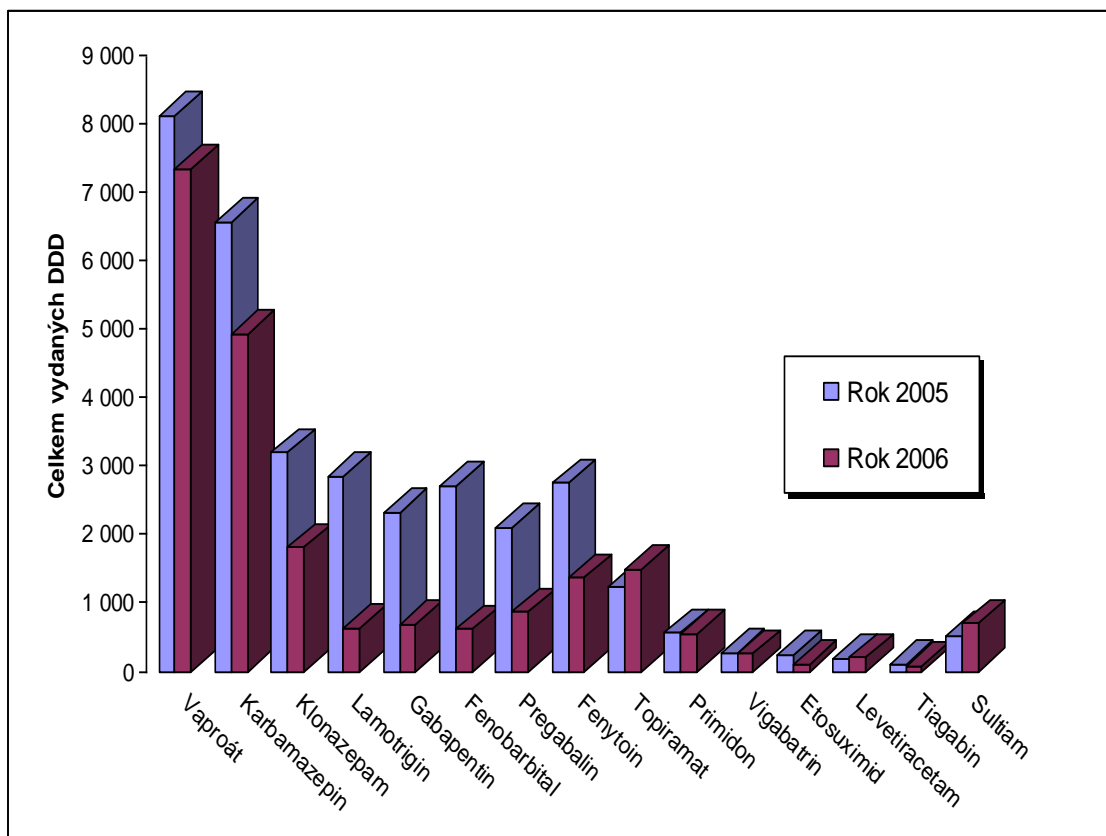
Ve sledovaných dvou letech klesla spotřeba i třetího nejvydávanějšího antiepileptika klonazepamu a to o 43 %.

V grafu č. 12 je zobrazena spotřeba antiepileptik v Lékárně Na Horské v Trutnově v letech 2005-2006 po jednotlivých účinných látkách. Je patrné, že klesala spotřeba nejen u tří výše zmíněných nejvydávanějších antiepileptik, ale že tato tendence se objevuje u všech jednotlivých antiepileptik s výjimkou topiramátu, levetiracetamu a sultiamu.

Tabulka 18: Srovnání spotřeby jednotlivých antiepileptik v letech 2005 a 2006

Účinná látka	Celkem vydáno DDD		Procentuální rozdíl
	Rok 2005	Rok 2006	
Vaproát	8 122	7 344	10
Karbamazepin	6 562	4 926	25
Klonazepam	3 197	1 809	43
Lamotrigin	2 854	632	78
Gabapentin	2 318	686	70
Fenobarbital	2708	612	77
Pregabalin	2 104	861	59
Fenytoin	2755	1364	50
Topiramát	1 241	1 490	20
Primidon	560	540	4
Vigabatrin	275	250	9
Etosuximid	240	100	58
Levetiracetam	183	200	9
Tiagabin	100	75	25
Sultiam	525	700	33

Graf 12: Srovnání spotřeby jednotlivých antiepileptik v letech 2005 a 2006



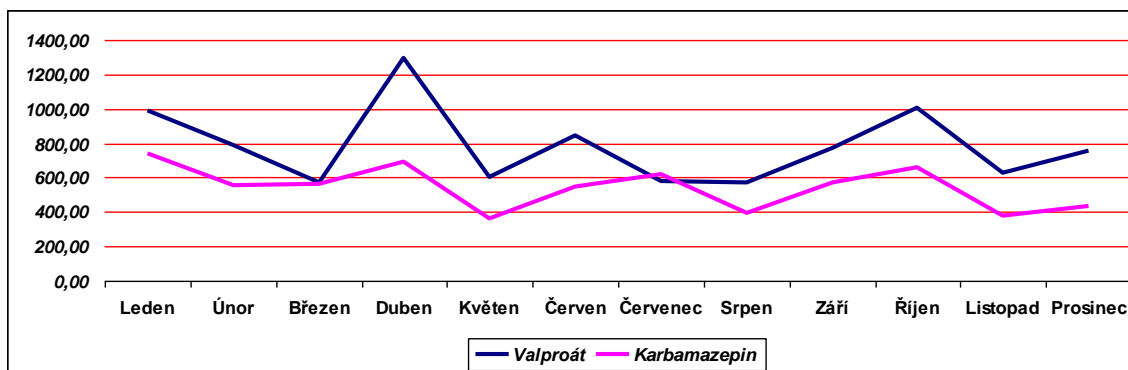
Měsíční spotřeba jednotlivých antiepileptik v roce 2005

Pro přehlednější znázornění byla jednotlivá antiepileptika rozdělena do tří skupin podle množství vydaných DDD. Do první nejvíce vydávané skupiny s měsíčním výdejem od 400 DDD výše se zařadil pouze valproát a karbamazepin. V tabulce 19 je znázorněn měsíční výdej valproátu a karbamazepinu v roce 2005 ve sledované lékárně. Průměrná měsíční spotřeba valproátu činila 783, 35 DDD, karbamazepinu se průměrně vydalo 525, 27 DDD za měsíc.

Tabulka 19: Měsíční spotřeby vybraných antiepileptik (valproát, karbamazepin) v roce 2005

Spotřeba v DDD												
	Leden	Únor	Březen	Duben	Květen	Červen	Červenec	Srpen	Září	Říjen	Listopad	Prosinec
<b>Valproát</b>	986,66	791,96	570,00	1293,32	600,67	848,33	578,33	571,66	769,33	1003,33	626,66	759,99
<b>Karbamazepin</b>	744,00	554,00	566,00	694,00	364,00	548,00	616,00	397,00	568,00	657,00	381,00	433,00

Graf 13: Srovnání měsíční spotřeby vybraných antiepileptik (valproát, karbamazepin) v roce 2005

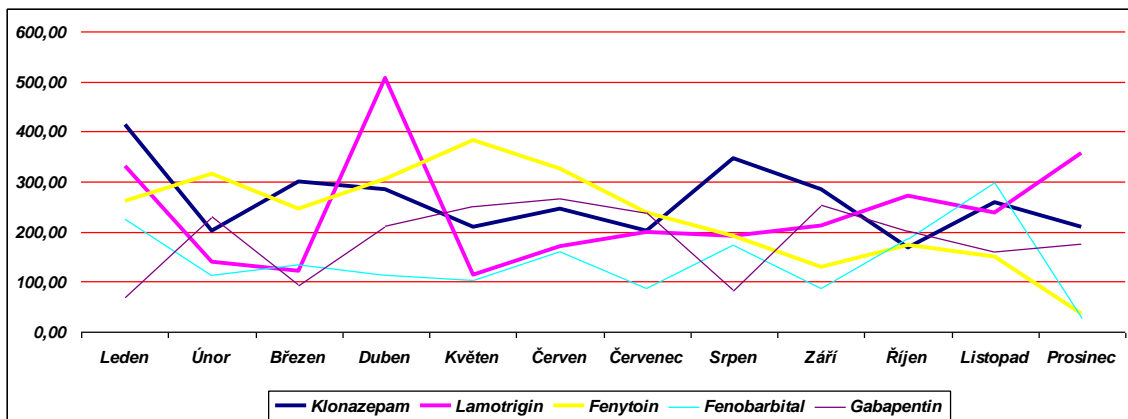


Tabulka č. 20 zobrazuje všechna antiepileptika, jejichž měsíční spotřeba v roce 2005 se pohybuje zhruba v rozmezí od 100 do 400 DDD. Mezi tyto antiepileptika se řadí klonazepam s průměrnou měsíční spotřebou 260, 36 DDD, lamotrigin s 237, 44 DDD, fenytoin s 229, 55 DDD, fenobarbital s 142, 25 DDD a gabapentin s 186, 43 DDD.

Tabulka 20: Měsíční spotřeby vybraných antiepileptik (klonazepam, lamotrigin, fenytoin, fenobarbital a gabapentin) v roce 2005

Spotřeba v DDD												
	Leden	Únor	Březen	Duben	Květen	Červen	Červenec	Srpen	Září	Říjen	Listopad	Prosinec
<b>Klonazepam</b>	413,75	201,88	299,38	283,75	209,38	246,26	201,88	345,63	284,39	168,67	259,42	210,00
<b>Lamotrigin</b>	330,41	139,17	120,45	505,83	112,66	170,83	198,33	192,45	211,67	272,50	238,33	356,66
<b>Fenytoin</b>	259,97	315,96	245,25	305,29	383,93	325,65	237,47	192,16	130,14	173,30	149,47	35,99
<b>Fenobarbital</b>	224,50	113,10	133,70	113,20	103,90	160,90	87,00	172,30	87,10	187,00	298,20	26,10
<b>Gabapentin</b>	70,55	230,55	93,89	213,33	249,99	265,55	238,33	83,33	252,77	202,22	161,11	175,55

Graf 14: Srovnání měsíční spotřeby vybraných antiepileptik (klonazepam, lamotrigin, fenytoin, fenobarbital a gabapentin) v roce 2005

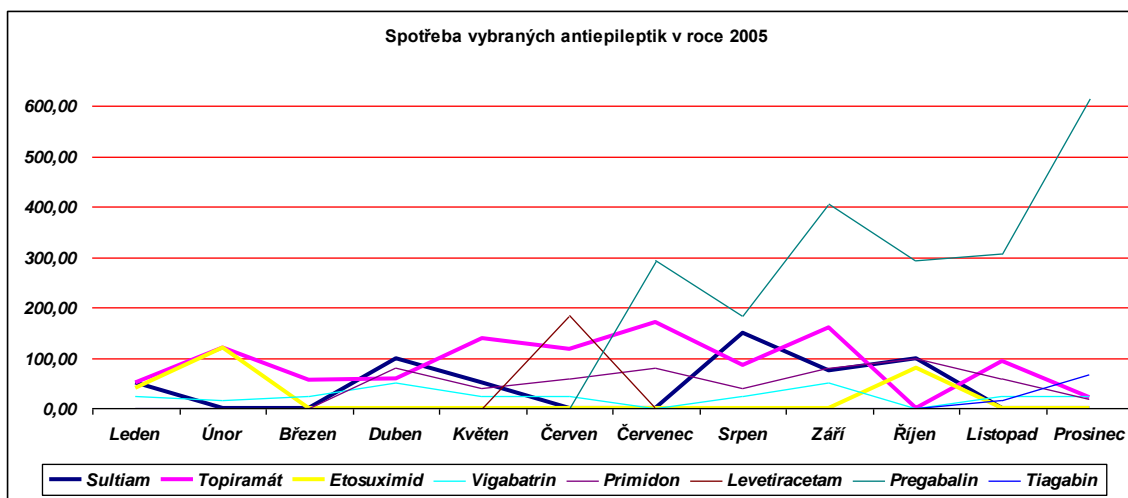


Ostatní antiepileptika, jejichž měsíční spotřeby nedosahují zvolené hranice 100 DDD jsou znázorněna v tabulce č. 21. Průměrná spotřeba sultiamu v jednotlivých měsících roku 2005 byla 43,75 DDD. Topiramátu se měsíčně průměrně spotřebovalo 89,33 DDD, etosuximidu 20,00 DDD, vigabatrinu 24,31 DDD a primidonu 49,09 DDD. Levetiracetam byl vydáván jen v červnu, jeho průměrná měsíční spotřeba tudíž činí 15,28 DDD. Velice nízkou průměrnou měsíční spotřebu měl také tiagabin (6,94 DDD), který byl vydáván pouze v listopadu a prosinci. Do této skupiny antiepileptik byl zařazen také pregabalin, jehož průměrná spotřeba byla 175,29 DDD a přesahovala tak zvolenou hranici 100 DDD. Pregabalin byl vydáván až od července, což se shoduje s dobou zavedení na český trh. Jak je patrné z grafu č. 15 jeho spotřeba každý následující měsíc výrazně stoupala od 294 DDD v červenci až na 616 DDD v prosinci. Je jistě zajímavé sledovat vývoj měsíční spotřeby nového pregabalinu, která byla již od počátku vyšší než měsíční spotřeba příbuzného gabapentinu. Přestože v následujícím roce dochází k výraznému snížení spotřeby obou léků, pregabalin má na trhu v roce 2006 silnější postavení s roční spotřebou převyšující gabapentin.

Tabulka 21: Měsíční spotřeby vybraných antiepileptik (sultiam, topiramát, etosuximid, vigabatrin, primidon, levetiracetam, pregabalin, tiagabin) v roce 2005

Spotřeba v DDD												
	Leden	Únor	Březen	Duben	Květen	Červen	Červenec	Srpen	Září	Říjen	Listopad	Prosinec
Sultiam	50,00	0,00	0,00	100,00	50,00	0,00	0,00	150,00	75,00	100,00	0,00	0,00
Topiramát	50,00	119,33	56,33	59,33	138,67	116,67	172,00	85,00	159,33	0,00	93,33	22,00
Etosuximid	40,00	120,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	80,00	0,00	0,00
Vigabatrin	25,00	16,67	25,00	50,00	25,00	25,00	0,00	25,00	50,00	0,00	25,00	25,00
Primidon	0,00	0,00	0,00	80,00	40,00	60,00	80,00	40,00	80,00	100,00	60,00	20,00
Levetiracetam	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	183,33	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Pregabalin	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	294,00	185,50	406,00	294,00	308,00	616,00
Tiagabin	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	16,67	66,67

Graf 15: Srovnání měsíční spotřeby vybraných antiepileptik (sultiam, topiramát, etosuximid, vigabatrin, primidon, levetiracetam, pregabalin, tiagabin) v roce 2005



### 5.3 Diskuze

Sledování četnosti předepisování jednotlivých léčivých přípravků vyjádřené v počtech vydaných balení nemá vysokou vypovídací hodnotu pro odhad skutečné spotřeby jednotlivých zástupců skupiny antiepileptik, jelikož nebere v potaz odlišnou sílu a rozdílnou velikost balení u jednotlivých přípravků ani odlišnosti ve velikosti definované denní dávky jednotlivých účinných látek. Na konečné pořadí

spotřeby jednotlivých konkrétních léčivých přípravků mají také velký vliv marketingové aktivity jednotlivých výrobců nebo dodavatelů. Z pořadí uvedeného ve výsledkové části (srovnání prvních deseti nejčastěji vydávaných přípravků za rok 2005 a rok 2006 shrnuje graf. 2), můžeme nicméně vyvodit např. závěry o nejčastěji vydávané síle jednotlivých účinných látek.

Nejvydávanějším přípravkem po oba dva roky se stal RIVOTRIL TBL o síle 50X0.5MG. Vysoká spotřeba v roce 2005 byla zaznamenána i u přípravku DEPAKINE CHRONO TBL RET 30X500MG (PULENE), jehož spotřeba v následujícím roce ještě stoupala. Vůbec největší nárůst byl zaznamenán u přípravku LYRICA CPS DUR 56X75MG, konkrétně o 74 %, což potvrdilo i náš předpoklad výrazného nárůstu spotřeby pregabalinu v prvních měsících po uvedení tohoto nového antiepileptika na trh. Zavedení nového léku na trh se projevilo snížením spotřeby příbuzného staršího léku gabapentinu stejného výrobce. Spotřeba přípravku NEURONTIN CPS 50X300MG klesla o 47 %.

Reálný odhad spotřeby antiepileptik v dané lékárně je možné vyslovit teprve po přepočtu všech vydaných preparátů na definované denní dávky (DDD).

Z výše uvedených tabulek a grafů zaznamenávajících a srovnávajících spotřebu jednotlivých antiepileptik dle generací, je patrné, že v výdej antiepileptik 1. a 2. generace ve sledované lékárně stále převyšuje výdej „nových“ antiepileptik. Přestože „nová“ antiepileptika mají nepopiratelný potenciál pro nové indikace a téměř všechna z nich rozšířila svá indikační kritéria i mimo oblast epileptologie a dokonce některá z nich i mimo oblast neurologie, předpokládaný nárůst spotřeby se při naší analýze nepotvrdil. Spotřeba „nových“ antiepileptik klesla v roce 2006 oproti roku předcházejícímu o 51,1 %.

Zdá se, že nejednoznačná specifikace indikací, neúplná znalost všech nežádoucích účinků a krátkodobá zkušenost s jejich používáním by mohla mít na výsledek naší analýzy určitý vliv. Je třeba také zmínit, že všechna nová antiepileptika jsou indikována jako přídatná terapie, která je na většině pracovišť podávána po selhání léčby nejméně dvou standardních léků a v neposlední řadě

ceny jednotlivých antiepileptik 3. generace jsou o 3/4 až 2/3 vyšší než ceny „starších“ antiepileptik.

Jelikož ale klesla spotřeba většiny jednotlivých antiepileptik, považujeme snížení procentuálního zastoupení antiepileptik 3. generace v roce 2006 o 9 % za číslo s větší vypovídající hodnotou. Spotřeba antiepileptik 2. generace se snížila v roce 2006 o 12, 2 %, budeme-li však sledovat rozdíl v procentuálním zastoupení antiepileptik, zjistíme, že v roce 2006 bylo z celkového počtu antiepileptik vydáno o 16 % více antiepileptik 2. generace než v roce 2005. Absolutní snížení spotřeby antiepileptik 1. generace o 63, 9 % se pak změnil na 7% snížení procentuálního zastoupení antiepileptik 1. generace vydaných v roce 2006.

Přestože Kořístková a spol. [2] poukazuje na stále se zvyšující spotřebu antiepileptik 2. generace (analýza údajů SÚKL a ÚZIS v roce 1993 až 2003), předpokládaný nárůst spotřeby se ve sledované lékárně nepotvrdil.

Dle standardu doporučeného pracovní skupinou EpiStop při České lize proti epilepsii je valproát uváděn jako lék 1. volby u všech typů záchvatů, karbamazepin jako lék 1. volby u parciálních a/nebo sekundárně generalizovaných záchvatů. Tato současná doporučení odpovídají trendům ve spotřebě antiepileptik 2. generace; valproát a karbamazepin představují největší podíl na spotřebě antiepileptik 2. generace. Antiepileptika 2. generace jsou bezesporu nejexpedovanější antiepileptika ve sledované lékárně. Zvýšení procentuálního zastoupení této skupiny antiepileptik ze všech vydaných antiepileptik v roce 2006 o 16 % oproti roku 2005 vypovídá o stále stoupajícím významu.

Používání antiepileptik 1. generace je na ústupu, což potvrdila i naše analýza. Dá se říci, že tento trend odráží současná farmakoterapeutická doporučení. Tato antiepileptika mají u řady pacientů nepříjemné nežádoucí účinky, jako jsou „sedativní“ neurotrovní nežádoucí účinky (vyjádřené zejména u fenobarbitalu), orgánová toxicita, kosmetické nežádoucí účinky, dlouhodobé negativní „psychotropní“ účinky a negativní efekt na reprodukční funkce a podobně.



Při sledování spotřeby na úrovni ATC skupin vykazovala největší spotřebu za rok 2005 skupina jiných antiepileptik (N03AX) následovaná deriváty mastných kyselin a deriváty karboxamidu. Překvapivé je poměrně vysoké procento preskribcí barbituratů a jejich derivátů, u kterých byla očekávána nižší spotřeba reflektující fakt jejich stále se snižující významnosti. Tento trend byl potvrzen v následujícím roce, kdy k největšímu snížení spotřeby (o 70 %) došlo právě ve skupině barbituratů a jejich derivátů. Nejčastěji vydávanou ATC skupinou v roce 2006 se staly deriváty mastných kyselin. Druhou skupinu v pořadí představovaly deriváty karboxamidu, třetí pak byla skupina jiných antiepileptik. Pokles spotřeby jiných antiepileptik zahrnujících gabapentin, lamotrigin, levetiracetam, sultiam, topiramát a pregabalin souvisí s již zmíněným poklesem spotřeby „nových“ antiepileptik.

Z jednotlivých antiepileptik byl podle DDD nejvíce předepisovaným antiepileptikem valproát, následovaný karbamazepinem a klonazepamem. Vysoká spotřeba valproátu není překvapivá vzhledem k tomu, že se valproát v zásadě doporučuje paušálně jako lék první volby. I přestože došlo ke snížení spotřeby valproátu ve sledované lékárně v roce 2006 v porovnání s rokem předcházejícím o 10 %, z naší práce vyplívá jeho dominující postavení v současné epileptologii.

Rozsáhlé využití valproátu v léčbě epilepsie je dáno několika faktory.

Za první – z hlediska účinnosti má valproát velmi široké spektrum indikací a je efektivní nejen u primárně generalizovaných epileptických záchvatů, ale až na výjimky i u ostatních forem záchvatů.

Za druhé – valproát na rozdíl od řady ostatních antiepileptik nevyvolává žádné typy epileptických záchvatů a lze jej použít i u syndromů, u kterých jsou přítomny různé typy záchvatů současně. Jedinou zmínkou o možnosti zhoršení epileptického syndromu valproátem je práce Sarisjulise a Dulaca [94], kteří nedoporučují valproát u ESES (elektrický status epilepticus v synchronním spánku) a LKS (Landau-Kleffnerův syndrom). Opačného mínění je však Tassinari [95], který naopak u ESES kombinaci valproátu s benzodiazepiny doporučuje.

A konečně za třetí – až na výjimky je valproát dobře snášen, nemá nežádoucí kognitivně behaviorální účinky, a naopak může zlepšit celkovou pohodu.

Hlavní indikací nasazení jsou všechny formy primárně generalizovaných záchvatů. V tom smyslu se shoduje většina doporučených postupů, a to jak česká [40], tak jiná národní (NICE-UK), evropská (EUREPA) i mezinárodní (ILAE) doporučení. Je indikován i u parciálních záchvatů, zejména idiopatických s jednoduchou symptomatologií, kde prokázal obdobnou účinnost jako karbamazepin, nicméně u komplexních parciálních záchvatů je dle VA – II (Veteran Administration Study II) karbamazepin efektivnější [40].

Látkou s druhou největší spotřebou byl karbamazepin, který je indikován jako lék 1. volby u parciálních a/nebo sekundárně generalizovaných záchvatů. Spotřeba karbamazepinu se snížila o 25 %. Karbamazepin má podobné indikační schéma jako fenytoin, který nahradil ve většině indikací. Účinný je především u temporálních ložisek, méně u frontálních. Podobně jako fenytoin může zhoršit juvenilní myoklonickou epilepsii. Dobře se kombinuje zejména s valproátem, u úporných fokálních syndromů je přípustná i kombinace s podobně působícím fenytoinem.

Ve sledovaných dvou letech klesla spotřeba i třetího nejvydávanějšího antiepileptika, klonazepamu, a to o 43 %. Klonazepam je velmi účinné antiepileptikum dobře potlačující především záchvaty s myoklonickou komponentou. Zdá se, že tolerance vzniká u klonazepamu méně často než u diazepam, kterému je jinak značně blízký. Je lékem třetí volby u juvenilní myoklonické epilepsie, lze jej dobře použít k léčbě některých spánkových záchvatů a použití je s výhodou tam, kde chceme ovlivnit anxieta.

V grafu č. 12 je zobrazena spotřeba antiepileptik v Lékárně Na Horské v Trutnově v letech 2005-2006 po jednotlivých účinných látkách. Je patrné, že klesala spotřeba nejen tří výše zmíněných nejvydávanějších antiepileptik, ale že tato tendence se objevuje u všech jednotlivých antiepileptik s výjimkou topiramátu, levetiracetamu a sultiamu.

Protože se na českém trhu v červenci roku 2005 objevil nový lék pregabalin, zajímalo nás, jak bude stoupat spotřeba a jak se to projeví na spotřebě staršího příbuzného léku gabapentinu. Jak je patrné z grafu č. 15 spotřeba pregabalinu každý následující měsíc výrazně stoupala od 294 DDD v červenci až na 616 DDD v prosinci. Přestože v následujícím roce dochází ke výraznému snížení spotřeby obou léků, pregabalin má na trhu v roce 2006 silnější postavení s roční spotřebou převyšující gabapentin.

Gabapentin i pregabalin mají stejný mechanismus účinku. Oba léky se váží v mozku na podjednotku alfa2delta napětově řízených kalciových kanálů a selektivně modulují influx vápníku do buňky a redukují uvolňování neurotransmiterů. Snižují uvolňování neurotransmiterů za abnormálních podmínek (abnormálně intenzivní nebo prolongovaná neuronální aktivita, která se vyskytuje při epilepsii nebo neuropatické bolesti). Při srovnání obou léků z farmakologického hlediska se zdá zvyšující se spotřeba novějšího pregabalinu opodstatněná. Afinita k vazebnému místu je u gabapentinu nižší než u pregabalinu, vazba je 6-7x slabší. K vyvinutí účinku gabapentinu jsou nutné o 70-80% vyšší účinné dávky než v případě pregabalinu [39].

Z dostupných informací v SPC těchto přípravků také vyplívají lepší farmakokinetické parametry pregabalinu. Pregabalin má rychlejší absorpci a díky lineární farmakokinetice i předvídatelnější účinek. Zmínit můžeme také méně časté dávkování a lepší biologickou dostupnost pregabalinu [39].

## 6 ZÁVĚR

---

V průběhu několika posledních desetiletí byla do praxe zavedena řada nových a bezpečnějších antiepileptik, jejichž spotřeba má tendenci spíše stoupat.

Nejužívanější skupinu antiepileptik v námi sledované lékárně představují deriváty mastných kyselin (valproát), druhou nejužívanější skupinou jsou deriváty karboxamidu (karbamazepin). To koreluje se současnými doporučeními, kdy karbamazepin a valproát jsou léky první volby v terapii epilepsie. Spotřeba barbiturátů klesá. Z novějších antiepileptik byly nejčastěji předepisovány topiramát a gabapentin, jejichž spotřeba ve sledované lékárně klesá. Naopak stoupá spotřeba lamotriginu a pregabalínu.

Je třeba zmínit, že spotřeby uváděné v této práci mohou být mírně nadhodnoceny o neznámé množství nevyužitých léků, tj. prošlých, znehodnocených apod.

Údaje o spotřebě léčiv, které zde byly prezentovány, samozřejmě také neodhalují, zda jsou tato léčiva používána správným způsobem a nemohou ani odhalit, zda spotřeba odpovídá potřebám konkrétní populace. Takové zhodnocení mohou přinést pouze rozsáhlé farmakoepidemiologické studie v konkrétní populaci.

Přestože zavádění nových antiepileptik na trh výrazně snížilo výskyt a tíži nežádoucích účinků, zatím nedošlo k významnému ovlivnění skutečnosti, že zhruba 1/3 pacientů reaguje na léčbu nedostatečně, bez významného snížení počtu záchvatů a stává se tak farmakorezistentními. Do budoucna je tedy jasná potřeba vývoje nových, kvalitativně odlišných terapeutických postupů, které by měly respektovat specifika jednotlivých forem epilepsí i individuální rozdíly mezi pacienty s ohledem na vývoj a prognózu onemocnění.

## 7 LITERATURA

---

[1]	<a href="http://camelot.lf2.cuni.cz/tomasekm/epilepsie/narodniden.htm">http://camelot.lf2.cuni.cz/tomasekm/epilepsie/narodniden.htm</a>
[2]	Kořístková B., Grundmann M. Spotřeba antiepileptik v letech 1993-2004 s využitím různých přístupů, Čes. slov. Farm. 2006; 55, p. 18-23
[3]	Tomášek M., Marusič P. Epilepsie a epileptické záchvaty u dospělých. Postgraduální medicína 2005; 12
[4]	Komárek V. Epileptické syndromy u dětí: diagnostika a léčba, Postgraduální medicína 2002; 7, 703-708.
[5]	Komárek V. Epileptické záchvaty a syndromy. Praha: Galén, 1997,183s.
[6]	Cockerell, OC., Shorvon SD. Epilepsy: Current Concepts. Current Medical Literature, 1996, 144 pp.
[7]	Willie E. The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice. Lea-Febiger, 1993, 1238 pp.
[8]	Moráň, M. Praktická epileptologie. Praha: Triton, 2003, 137 s.
[9]	Komárek V. Strategie antiepileptické terapie. Lékařské listy 2003; 21:10-11
[10]	Nešpor E. Současné farmakologické přístupy k léčbě epilepsie. Remedia 2003; 13: 409-415.
[11]	Bazil, CW., Malow, BA., Samaritano, MR., Sleep and Epilepsy: The clinical spektrum. Elsevier, 2002, 390 pp.
[12]	Turnbull DM, Howel D, Rawlins MD et al. Which drug for the adult epileptic patient: phenytoin or valproate? BMJ 1985; 290: 815–819.

[13]	Heller AJ, Chesterman P, Elwes RDC, et al. Phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed adult epilepsy: a randomised comparative monotherapy trial. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 1995; 58:44–50.
[14]	Smith TC, Marson AG, Williamson PR. Phenytoin versus valproate monotherapy for partial onset seizures and generalised onset tonic-clonic seizures. <i>The Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 1. 2006.
[15]	Richens A, Davidson DL, Cartlidge NE, et al. A multicentre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in adult onset epilepsy. Adult EPITEG Collaborative Group. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 1994; 57: 682–687.
[16]	Mattson RH, Cramer JA, Collins JF. Related Articles, Links. A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures in adults. The Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study No. 264 Group. <i>N Engl J Med</i> 1992; 327: 765–771.
[17]	Marson AG, Williamson PR, Hutton JL, et al. Carbamazepine versus valproate monotherapy for epilepsy. <i>The Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 1. 2006.
[18]	Wheless JW, Neto W, Wang S. EPMN-105 Study Group. Topiramate, carbamazepine, and valproate monotherapy: double-blind comparison in children with newly diagnosed epilepsy. <i>J Child Neurol</i> 2004; 19: 135–141.
[19]	Callaghan N, O'Hare J, O'Driscoll D, et al. Comparative study of ethosuximide and sodium valproate in the treatment of typical absence seizures (petit mal). <i>Dev Med Child Neurol</i> 1982; 24: 830–836.
[20]	Posner EB, Mohamed K, Marson AG. Ethosuximide, sodium valproate or

	lamotrigine for absence seizures in children and adolescents. The Chochrane Database of Systemic Reviews 1. 2006
[21]	Jha S, Jose M, Patel R. Intravenous sodium valproate in status epilepticus. <i>Neurol India</i> 2003; 51: 421–422.
[22]	Zárubová J. Zásady farmakoterapie epilepsie u dospělých. <i>Postgraduální medicína</i> 2005; 6: 654-663
[23]	Komárek V. Nežádoucí účinky a interakce nových antiepileptik. <i>Klin.Farmakol. Farm</i> 2005; 19: 239-240.
[24]	Warner. Lamotrigin induced carbamazepine toxicity. <i>Epilepsy res.</i> 1992; 11 : 147-150.
[25]	Kanner. Adding valproate to lamotrigine: A study of their pharmacokinetic interaction. <i>Neurology</i> 2000; 55: 588-591.
[26]	Burneo. Neurotoxicity following addition of intravenous valproate to lamotrigine therapy. <i>Neurology</i> 2003 ; 60: 1991-1992.
[27]	Alušíková M. a kol. Současný pohled na antiepileptickou terapii. <i>Farmakoterapeutické informace</i> 2005; 5.
[28]	Brázdil M, Hadač J. Definice farmakorezistentní epilepsie, příčiny intraktability. In: Brázdil M, Hadač J, Marusič P (Eds). <i>Farmakorezistentní epilepsie</i> . Praha: Triton, 2004: 12-14.
[29]	Patsalos PN, Fröscher W, Pisani F, van Rijn CM. The Importace of Drug Interactions in Epilepsy Therapy. <i>Epilepsia</i> 2002; 43(4): 365-385.
[30]	Leppik IE. Antiepileptic Drugs (AEDs). In: Leppik IE(Ed). <i>Contemporary Diagnosis and Management of the Patient With Epilepsy</i> .Newtown: Handbooks in Health Care, 2001: 74-116.

[31]	Hovorka J, Herman E, Nežádal T. Epilepsie a základy antiepileptické léčby - část 1. Diagnostika a léčba. Psychiat pro Praxi 2004; 3: 123-130.
[32]	Hovorka J. Základní principy protizáchvatové léčby. Čes Slov Neurol Neurochir 1998; 61/94(6) tématická příloha: 1-16.
[33]	Hovorka J, Nežádal T. Volba antiepileptik - kapitola 1.4. Zárubová J (Ed). Žena a epilepsie. Praha: Maxdorf, 2004: 21-26.
[34]	Hovorka J, Janicadisová M. Epilepsie a epileptické záchvaty ve vyšším věku. Čes Slov Neurol Neurochir 2002; 65/98(6) tématická příloha: 11-12.
[35]	Kuba R. Nová antiepileptika v klinické praxi. Neurol. pro praxi 2006; 1: 36–42.
[36]	Rektor I. Stará a nová antiepileptika u dospělých. Neurol. pro praxi 2002; 2.
[37]	Rektor I. Terapie novými antiepileptiky u dospělých. Lékařské listy 2002; 23, 5-9.
[38]	Faber J. Epilepsie a epileptózy. Maxdorf-Jessenius, 1995, 271s.
[39]	AISLP, 25. 10. 2007.
[40]	Komárek V, Stopková P, Suchopár J, Zahradníková L, Vendulka O, Kučera Z. Acidum valproicum/natrii valproas. Remedia 2006; 16: 14–26.
[41]	Nemeroff CB, Owens MJ. Pharmacology of Valproate. Psychopharmacol Bull 2003; 37 (Suppl 2): 17–24.
[42]	Biggs CS, Pearce BR, Fowler LJ, et al. Regional effects of sodium valproate on extracellular concentrations of 5-hydroxytryptamine, dopamine, and their metabolites in the rat brain: an in vivo microdialysis study. J Neurochem 1992; 59: 1702–1708.
[43]	Farber NB, Juang XP, Heinkel C, Nemmers B. Antiepileptic drugs and agents



	that inhibit voltage-gated sodium channels prevent NMDA antagonist neurotoxicity. <i>Mol Psychiatry</i> 2002; 7: 726–733.
[44]	Schank RJ, Liles LC, Weinschenker D. Reduced anticonvulsiant efficacy of valproic acid in dopamine $\beta$ -hydroxylase knockout mice. <i>Epilepsy Research</i> 2005; 65; 23–31.
[45]	Sarisjulis N, Dulac O. Valproate in the treatment of epilepsies in children in Loescher W., ed.: <i>Valproate, in Milestones in drug therapy</i> , Birkhauser, 1999.
[46]	Tassinari CA. Encephalopathy with electrical status epilepticus during slow slep. <i>Clin Neurophysiol</i> 2000; S94–S102, L.
[47]	Zárubová J, et al. Žena a epilepsie. <i>EPISTOP</i> 2004.
[48]	<a href="http://www.ilae-epilepsy.org">http://www.ilae-epilepsy.org</a>
[49]	Zárubová J, Doležal T. Lamotriginum. <i>Remedia</i> 2002;12:375–380.
[50]	Lang DG, Wang CM, Cooper BR. Lamotrigine, phenytoin and carbamazepine interactions on the sodium current present in N4TG1 mouse neuroblastoma cells. <i>J Pharmacol Exp Ther</i> 1993;266:829–35.
[51]	Leach MJ, Marden CM, Miller AA. Pharmacological studies on lamotrigine, a novel potential antiepileptic drug: II. Neurochemical studies on the mechanism of action. <i>Epilepsia</i> 1986;27:490–7.
[52]	Hovorka J, Ambler Z. Pregabalin. <i>Remedia</i> 2006; 16: 367–375.
[53]	Doležal T, Zárubová J. Levetiracetamum. <i>Remedia</i> 2002;12:370–374.
[54]	Dooley M, Plosker GL. Levetiracetam. A review of its adjunctive use in the management of partial onset seizures. <i>Drugs</i> 2000;60: 871–93.
[55]	Kořístková B., Grundmann M. Metodika studia spotřeb léků. <i>Klin Farmakol</i>

	Farm 2006; 20: 219–222
[56]	WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. 4th ed. Oslo, Norway, 2001.
[56]	Viček J, Macek K, Müllerová H, eds. Farmakoepidemiologie, farmakoekonomika, farmakoinformatika. Základy pro farmaceuty. Panax, Praha 1999; 82 s.

