

Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra biologických a lékařských věd

**Farmakoterapie generalizované formy
epilepsie v populaci na Krnovsku**

(diplomová práce)

Vedoucí diplomové práce: PhDr. Zdeňka Kudláčková, Ph.D.

Konzultant: MUDr. Ivo Krčmář

Hradec Králové, 2013

Veronika Poloniová

Prohlašuji, že tato diplomová práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Datum:

Podpis:

Poděkování

Ráda bych touto cestou poděkovala PhDr. Zdeňce Kudláčkové, Ph.D. za její čas, vstřícnost, trpělivost a odbornou pomoc. Mé poděkování patří také panu MUDr. Ivu Krčmářovi, který mi umožnil nahlédnout do potřebných materiálů a v konzultacích mi poskytnul cenné rady.

Obsah:

1 Úvod, cíl a zadání práce	12
2 Teoretická část.....	13
2.1 Charakteristika epilepsie	13
2.1.1 Etiologie epilepsie.....	13
2.1.2 Anatomický podklad epilepsie	14
2.1.3 Patofyziologie epilepsie	15
2.1.3.1 Patofyziologie fokální formy epilepsie.....	17
2.1.3.2 Patofyziologie generalizované formy epilepsie	17
2.1.4 Typy záchvatů	17
2.1.4.1 Starší klinické dělení podle francouzské školy.....	18
2.1.4.2 Současné rozdělení epilepsií a klasifikace záchvatů	20
2.1.5 Diagnostika epilepsie.....	24
2.2 Terapie epilepsie.....	25
2.2.1 Cíl a strategie léčby epilepsie.....	25
2.2.2 Nefarmakologická terapie epilepsie.....	25
2.2.3 Farmakoterapie epilepsie	26
2.2.3.1 Antiepileptika I. generace	28
2.2.3.2 Antiepileptika II. generace	30
2.2.3.3 Antiepileptika III. generace	33
2.2.4 Chirurgická terapie epilepsie	39
3 Experimentální část	40
3.1 Metodika	40
3.1.1 Použitý materiál.....	40

3.1.2	Charakteristika souboru pacientů	40
3.1.3	Pracovní postup.....	40
3.1.4	Vyjádření výsledků	41
3.2	Výsledková část	41
4	Diskuse	49
5	Závěr	52
6	Seznam použité literatury.....	53

Abstrakt

Autorka:	Veronika Poloniová
Název práce:	Farmakoterapie generalizované formy epilepsie v populaci na Krnovsku
Forma:	Diplomová práce
Název školy:	Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Studijní obor:	Farmacie

Cíl: Zhodnocení léčby epilepsie a zavedených léčebných postupů v populaci na Krnovsku u generalizované formy epilepsie a doporučení kombinované léčby na základě místních zkušeností.

Metodika: Do retrospektivní studie byli zařazeni pacienti léčení farmakoterapeuticky pro generalizovanou formu epilepsie na Krnovsku, spádová oblast 44000 obyvatel. Sledování byli pacienti starší 18 let, kteří navštívili spádovou neurologickou ambulanci od roku 1993. Kritériem léčby bylo vymizení epileptických záchvatů s minimalizací vedlejších účinků a zachováním kognitivních funkcí.

Výsledky: Při monoterapii se nám ukázala jako nejúčinnější terapeutická volba valproát a lamotrigin. Při kombinované terapii se prokázala jako neoptimálnější kombinace valproátu s karbamazepinem a valproátu s lamotriginem.

Závěr: Naše závěry, v případě monoterapie, se jeví obdobné jako u většiny pracovišť zabývajících se epilepsií. A to se jmenovitě týká valproátu a lamotriginu. U kombinované léčby nejsou vypracovaná a ani navržená léčebná schémata, není ani dostatek srovnávacích studií. Jako dominující preparáty, které splňují požadované faktory, se nám v monoterapeutické léčbě jeví valproát a lamotrigin. Výsledkem naší práce je doporučené schéma kombinované léčby a to: valproát s karbamazepinem a valproát s lamotriginem.

Tato kombinace nejlépe splňovala požadovaná kritéria, jako jsou účinnost, minimum nežádoucích účinků a finanční dostupnost

Klíčová slova: epilepsie, generalizovaná forma, terapie

Abstract

Author: Veronika Poloniová

Title: Survey the pharmacotherapy for generalised epilepsy
- in the area Krnov

Form: Master Thesis

Name of University: Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy
in Hradec Králové

Degree: Pharmacy

Aim: The first aim is to evaluate epilepsy treatment and the established medical practices of generalized forms of epilepsy in the population at Krnov region. Based on the local experience, the second aim is to recommend a combined treatment.

Methods: The retrospective study included patients treated with pharmacotherapy for generalized form of epilepsy in Krnov region, drop 44,000 inhabitants. Eighteen years and older patients who visited the local neurological clinic have been monitored since 1993. The treatment criterion was to define epileptic seizures while minimizing the side effects and preserving cognitive functions.

Main findings: Monotherapy proved that the most effective therapeutic option is valproate and lamotrigine. Combined therapy proved that the optimal combination is valproate + carbamazepine and valproate + lamotrigine.

Conclusion: In monotherapy we have come to the conclusions similar to the most companies that are dealing with epilepsy. Namely valproate and lamotrigine. The therapeutic schemes for the combined treatment are not developed or proposed, there are not enough comparative studies. Valproate and lamotrigine seem to be the dominating preparations in monotherapy. The preparations meet the required factors. These have proved to be successful in the following combined treatment. In combined therapy, the recommendatory combination of valproate with carbamazepine and

valproate with lamotrigine. These preparations meet the medical and the financial factors.

Key words: epilepsy, generalized form, therapy

Seznam zkratk

AAN	Americká neurologická společnost (angl. American Academy of Neurology)
AED	antiepileptika (angl. antiepileptic drug)
BZD	benzodiazepin
BZD ₁	benzodiazepinový receptor - typ 1
BZD ₂	benzodiazepinový receptor - typ 2
CBZ	karbamazepin (angl. carbamazepine)
CLB	klobazam (angl. clobazam)
CNS	centrální nervový systém
CT	počítačová tomografie (angl. computed tomography)
CZP	klonazepam (angl. clonazepam)
EEG	elektroencefalografie
Epistop	občanské sdružení
ESM	ethosuximid (angl. ethosuximide)
GABA	kyselina γ -aminomáselná (angl. gamma - aminobutyric acid)
GABA _A	receptor pro GABA – typ A
GBP	gabapentin
ILAE	Mezinárodní liga proti epilepsii (angl. International League Against Epilepsy)
i. v.	intravenózně
LCM	lakoamid (angl. lacosamide)
LEV	levetiracetam
LTG	lamotrigin
MR	magnetická rezonance (angl. magnetic resonance)
NICE	The National Institute for Health and Clinical Excellence

NMDA	N-methyl-D-asparagová kyselina
NÚ	nežádoucí účinky
OXC	oxkarbazepin (angl. oxcarbazepine)
PHB	fenobarbital (angl. phenobarbital)
PET	pozitronová emisní tomografie (angl. positron emission tomography)
PGB	pregabalin
PHT	fenytoin (angl. phenytoin)
PRM	primidon
QALY	rok života o standardizované kvalitě (angl. quality-adjusted life year)
RCT	randomizovaná kontrolní studie (angl. randomized controlled trial)
RFM	rufinamid
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SLT	sultiam
SPECT	tomografická scintigrafie (angl. single-photon emission computed tomography)
TGB	tiagabin
TGF- β	transformující růstový faktor β (angl. transforming growth factor β)
TPM	topiramát
VGB	vigabatrin
VPA	valproát
ZNS	zonisamid

1 Úvod, cíl a zadání práce

Epilepsie je jednou z nejrozšířenějších neurologických chorob. Postihuje jedince všech věkových skupin bez rozdílu pohlaví. Počet nemocných touto chorobou je 0,5 - 1% populace. Vyskytuje-li se epilepsie v příbuzenstvu, bývá riziko vzniku nemoci o něco vyšší než u ostatní populace. Epilepsie může mít i vážné sociální důsledky.

Epilepsie není nebezpečná pouze z hlediska samotného onemocnění ale také vyšším počtem úrazů.

Léčba epilepsie je velmi individuální. V monoterapii jsou sice vypracována doporučená schémata, ale v poslední době se již nehodnotí pouze účinnosti preparátů, ale přihlíží se i k jiným faktorům.

Řada randomizovaných kontrolovaných studií (RCT) je bohužel často zaměřena hlavně na nové preparáty a nehodnotí již starší používání léčiv. Doporučené postupy pak vznikají právě na podkladě hodnocení RCT. Proto je zahajování léčby a její další vedení stále svým způsobem značně individuální, závislé na empirických zkušenostech pracoviště a finančních možnostech závislejících na úhradách zdravotních pojišťoven.

Cílem práce je zhodnocení léčby epilepsie a zavedených léčebných postupů a farmakoterapeutické zkušenosti v populaci na Krnovsku v léčbě generalizované formy (jedná se o počet přibližně 44 000 obyvatel).

(Ambler a kol., 2003, Faber, 1995, Engel, 2006)

2 Teoretická část

2.1 Charakteristika epilepsie

Epilepsie je onemocnění centrálního nervového systému (CNS), které je charakterizované opakujícími se záchvaty neboli paroxysmy.

Epileptický záchvat je záchvatovitá porucha chování, emocí, motorických funkcí nebo vnímání způsobená kortikálním neuronálním výbojem.

(Ambler a kol., 2003, Buck a kol., 1997)

2.1.1 Etiologie epilepsie

Etiologie epilepsie je multifaktoriální. Na jejím vzniku se v různé míře podílejí faktory endogenní i exogenní.

Endogenní (genetické faktory)

Jsou to faktory:

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

Exogenní faktory

Jsou to:

- A. Ohraničené poškození mozku (např. hipokampální skleróza, kontuze mozku, absces, krvácení, infarkt, arteriovenózní anomálie, nádory).
- B. Difuzní, bilaterální nebo multifokální poškození mozku:

- difuzní cerebrální hypoxie,
- trauma, difuzní axonální poranění,
- prenatální a perinatální encefalopatie,
- vaskulární onemocnění, aterosklerosa, vaskulitidy,
- metabolické vlivy, hypoglykémie, hyperamonémie, hyperurikémie, změny osmolarity krve,
- toxické a lékové encefalopatie, alkoholismus, abúzus drog,
- neuroinfekce,
- autoimunní onemocnění,
- hematologická onemocnění.

(Zárubová in Vlček a kol., 2010)

2.1.2 Anatomický podklad epilepsie

Epilepsie je sice projevem funkčních poruch centrálního nervového systému, ale byly odhaleny i anatomické podklady těchto poruch. Tam, kde se to dosud nepodařilo, lze předpokládat mikrostrukturální změny, které teprve budou objasněny.

Anatomické změny se pak odvíjejí od etiologických faktorů, zejména pak od exogenních.

Endogenní i exogenní faktory se podílejí na změnách, které vedou k organickým změnám mozkové tkáně a následně k tvorbě potencionálních ložisek epilepsie.

Při anoxii dochází k degeneraci a úbytku neuronů následovaným množením gliové tkáně – ke vzniku gliových jizev. Dále se mohou vyskytovat také fokální změny laminární stavby mozkové kůry například intrakortikální a meningeální heterotopie.

Jizvy mají všeobecně tendenci ke sklerotizaci a následně pak k atrofickým změnám. Tyto změny vznikají také perinatálně při ischemických, infekčních nebo metabolických poruchách. Mohou se zde vyskytovat i změny malformační způsobené poruchou kortikálního vývoje.

Mezi další anatomické podklady epilepsie patří mimo jiné intracerebrální krvácení a nádory, infekce, abscesy, vrozené malformace mozku, infarkt, skleróza, trauma nebo arteriovenózní malformace.

Temporální lalok bývá jedním z nejčastějších míst epileptických ložisek. Skleróza a atrofie mediálních hlubokých částí temporálních laloků s postižením gyrus hippocampi mohou vznikat i jako následek komplikovaného porodu, kdy dojde ke stlačení hlavičky porodními cestami. Často se hovoří o změně exprese glutamátových transportérů jako o možném anatomickém podkladu.

Jacksonské záchvaty mívají typicky svá epileptická ložiska v gyrus praecentralis (motorické záchvaty) nebo v gyrus postcentralis (senzitivní záchvaty). Obdobně i další parciální záchvaty.

Typické bývá, že epileptické ložisko je v přímém sousedství anatomické léze.

(Faber, 1995, Mumenthaler a kol., 2001, Proper a kol., 2002, Tichý a kol., 1998)

2.1.3 Patofyziologie epilepsie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Astrocyty působí na vznik epilepsie také dlouhodobě prostřednictvím změny svých vlastností. Změny se dějí na podkladě zvýšeného vychytávání albuminu astrocyty a tím následně způsobené indukce transformujících růstových faktorů β (TGF- β). Dochází k down regulaci draslíkových kanálů a

omezení exprese vodních kanálů na povrchu buněk, k ovlivnění mikrocirkulace. Tyto změny mají za následek změněné iontové poměry, kvůli kterým se stávají tkáně náchylnější ke vzniku záchvatu. Dále je možné sledovat změny také v dalších mechanismech zahrnující například oxid dusnatý, adenosin a glutamátové receptory.

2.1.3.1 Patofyziologie fokální formy epilepsie

U tohoto druhu epilepsie byl identifikován anatomický podklad, ložisko – epileptický fokus. Jedná se o místo, kde probíhají patologické neuronální výboje. Zpravidla se jedná o stav po neurogenezi a biogenezi, kdy dochází k patologickému propojení a porušení rovnováhy mezi excitací a inhibicí. K výbojům pak dochází spontánně nebo na určitý podnět.

2.1.3.2 Patofyziologie generalizované formy epilepsie

Zde dochází k abnormálnímu chování mozkové kůry nebo kmenových struktur. Epileptický výboj postihuje současně obě mozkové hemisféry. Porucha je v talamokortikální oblasti.

(Faber, 1995, Kovács a kol., 2012, Poolos a kol., 2012, Servít, 1987, Silbernagl a kol., 2012, Tomlinson a kol., 2012, Zárubová in Vlček a kol., 2010)

2.1.4 Typy záchvatů

Hlavním projevem onemocnění jsou epileptické záchvaty. Ty se projeví změnami stavu vědomí a změnami funkcí (motorických, senzorických a vegetativních). Symptomy jsou četné a proměnlivé. Přestože je zavedená mezinárodní klasifikace, užívají se i nadále různé modifikace této klasifikace. Byly snahy i o zavedení patofyziologické klasifikace epilepsie. Toto dělení však nebylo pro klinickou praxi vyhovující. Pro svou jednoduchost se setkáváme v běžné praxi i s historickou terminologií podle klasické francouzské školy.

2.1.4.1 Starší klinické dělení podle francouzské školy

Aura. Před některými epileptickými záchvaty se objevují smyslové počitky a vjemy označované jako aura. Z patofyziologického hlediska není aura jeho předzvěstí, ale je jeho počátkem. Aura odpovídá výbojům v oblasti některého smyslového analyzátoru. Může být senzitivní, akustická, čichová, optická a vestibulární.

Velký záchvat (grand mal) je patrně nejznámější forma záchvatu. Dochází k němu náhle a je přítomna okamžitá ztráta vědomí. Někdy jí může předcházet epileptický výkřik způsobený křečí hlasivkového svalstva. Vznikne tak děsivý nelidský skřek. Průběh záchvatu můžeme rozdělit do třech stádií:

- tonické křeče
- klonické křeče
- postparoxysmální bezvědomí

Tonické křeče. Po ztrátě vědomí dojde ke generalizované křeči příčně pruhovaného svalstva se zástavou dechu. Postižený je zprvu bledý, ale rychle se rozvíjí cyanóza. Zornice jsou mydriatické, nereagují na osvit. Z důsledku křeče žvýkacích svalů musculus masseter a muscoli temporales může dojít k pokousání jazyka. Následkem křeče paravertebrálních svalů může dojít také ke kompresivním frakturám obratlů. Horní končetiny jsou v addukci a flexi, pěsti jsou zaťaté. Dolní končetiny jsou většinou extendovány a stočeny dovnitř.

Klonické křeče. Další fází je stádium klonických křečí. Záškuby postihují horní i dolní končetiny, okohybné svalstvo, šijové svalstvo. Uvolňuje se dýchací svalstvo a postižený začíná chrčivě dýchat. Bývají patrné i vegetativní příznaky projevující se zvýšeným sliněním a pěnou u úst. Někdy nastane pomočení a defekace.

Postparoxysmální bezvědomí. Bezvědomí přechází v hluboký spánek. Probouzení je pozvolné, upravuje se reakce zornic na světlo. Pacient někdy bývá zmatený, na nic si nepamatuje, mívá bolesti hlavy a dostavuje se celková i svalová vyčerpanost.

Status epilepticus. Jedná se o stav, kdy z různého důvodu dojde k nakupení paroxysmů. Pacient mezi jednotlivými záchvaty nenabývá vědomí. V status epilepticus může přejít jak parciální forma (která se změnila na komplexní), tak generalizovaná forma epilepsie. Nepodaří-li se tento stav zvládnout, dochází k celkovému vyčerpání organismu, centrální hypertermii, k rozvratu elektrolytů, kardiálnímu selhání a mozkovému otoku. Nevládnutý stav končí smrtí.

Absence (petit mal). Jde o epileptické projevy s velmi krátkou (několikavteřinovou) poruchou vědomí bez pádů. Pacient se zarazí ve své činnosti nebo v řeči ustrne, zahledí se do neurčita. Během chvilky pokračuje v činnosti, která byla takto přerušena. Na uvedený stav má amnézii. Lidmi ve svém okolí pak bývá hodnocen jako roztržitý.

Psychomotorický záchvat. Vzniká záchvatovitě. Dochází k zastření vědomí, zmatenosti. Uplatňují se zde však automatizmy, které mohou být i značně složité. Člověk tak může dokončit započatou činnost a dělat dojem vědomého konání. Může například dojít z práce domů a část cesty si nepamatovat. Většinou je ale patrná činnost neúčelná a neadekvátní dané situaci. Časté jsou vegetativní projevy jako slzení, zarudnutí, zblednutí, pocení nebo nucení na močení.

Lennoxův - Gastautův syndrom. Neurologický syndrom postihující děti ve věku od jednoho roku do šesti let. Projevuje se epileptickými příznaky (astatické či myoklonické záchvaty, grand mal ve spánku, atypické absence). Příčina může být genetická nebo je stav důsledkem časného poškození mozku. Léčba je obtížná.

Westův syndrom. Neurologický syndrom, který se objevuje v kojeneckém věku a je častější u chlapců. Vzniká v důsledku poškození mozku při porodu nebo prenatalně v důsledku vývojových poruch, metabolických vad apod. Projevuje se bleskovými křečemi připomínajícími salaamové křeče (viz níže), poruchami psychomotorického vývoje, mentální retardací, změnami na elektroencefalografii (EEG). Prognóza závisí na vyvolávající příčině

Salaamové křeče. Jeden z možných projevů epilepsie u dětí. Jedná se o křečovité pohyby hlavy, trupu a končetin připomínající orientální pozdrav.

Jacksonské záchvaty. Epileptické výboje postihují jen část centrální motorické nebo exteroceptivní oblasti. Manifestace jsou ohraničené na určitou část těla. Jsou děleny na motorické a senzitivní. Je-li postižena celá polovina těla, hovoříme o hemijacksonských paroxysmech. Šíření je transkortikální a může vyústit i v generalizovaný záchvat.

Epilepsia partialis continua (Koževnikov). Ohraničené epileptické křeče vyvolané drobnou organickou lézí postihující oblast motorické zóny. Vznikají tak dlouho trvající záškuby ohraničené svalové oblasti. Nikdy nedochází k šíření křečí.

(Ambler a kol, 2003, Brázdil a kol., 2006, Faber, 1995, Hanscomb a kol., 1999, Procházka, 2010, Servít, 1983, Zárubová in Vlček a kol., 2010)

2.1.4.2 Současné rozdělení epilepsií a klasifikace záchvatů

V této práci jsme využili dělení dle etiologie, typů epileptických záchvatů a epileptických syndromů.

Rozdělení epilepsie dle etiologie:

- Epilepsie idiopatické (většinou genetická příčina)
- Epilepsie symptomatické (kryptogenní) - etiologie je známa nebo předpokládána

Typy epileptických záchvatů. Klasifikaci epileptických záchvatů ukazuje tabulka č. 1.

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

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

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

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

neonatální období

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

kojenecké období

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

dětství

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

adolescence

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

méně specifický vztah k věku

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

zvláštní epileptické stavy

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

stavy s epileptickými záchvaty, které nevyžadují diagnózu epilepsie

- benigní novorozenecké záchvaty
- febrilní záchvaty

(Ambler a kol, 2003, Berg a kol., 2010, Brázdil a kol., 2006, Engel, 2006, Faber, 1995, Hanscomb a kol., 1999, Servít, 1983, Zárubová in Vlček a kol., 2010)

2.1.5 Diagnostika epilepsie

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

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

Fakultativně doplňujeme:

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

(Ambler a kol., 2003, Mumenthaler a kol., 2001, Procházka, 2010, Zárubová in Vlček a kol., 2010)

2.2 Terapie epilepsie

2.2.1 Cíl a strategie léčby epilepsie

V současné době je reálným cílem léčby vymizení záchvatů (v ideálním případě bez zhoršení psychických a fyzických funkcí). U řady pacientů je však nutné se spokojit pouze s redukováním počtem záchvatů a jejich sníženou intenzitou. Farmakologická léčba je nejčastějším a nejdůležitějším typem léčby. Zahajujeme ji tehdy, když je diagnóza jistá nebo vysoce pravděpodobná. Tato terapie je velmi individuální a pro každého pacienta je zvolena nejoptimálnější varianta. Je zohledněn typ epileptického syndromu a záchvatu, věk, pohlaví, přidružená onemocnění, rizika lékových interakcí apod.

(Berg a kol., 2010, Mumenthaler a kol., 2001, NICE, 2012)

2.2.2 Nefarmakologická terapie epilepsie

Pacientům s epilepsií jsou doporučována různá režimová opatření. Ta slouží buď jako samostatná léčba, nebo jsou součástí léčby komplexní. Doporučuje se šetřící životní režim, vyvarovat se stresových situací, extrémům jak činnostních, tak pobytových. Omezit pobyt na prudkém slunci, v nevětraných místnostech, nevystavovat se nadměrnému horku, hluku. Dokonce i samotné nudění se může být stresujícím faktorem. Práce v zaměstnání by neměla být ve výškách, u vody a u strojů, v nočních směnách apod. Při únavě a nevyspání byla prokázána větší pravděpodobnost vzniku záchvatu. Fotosenzitivní jedinci by se měli rovněž vyvarovat mihotavému nebo blikajícímu světlu. Záchvaty mohou být také vyvolány určitými geometrickými tvary, jako jsou například pruhy, šachovnice, soustředné kruhy apod. Není vhodná expozice stroboskopických záblesků, zejména se jedná o frekvence 5-30 záblesků za sekundu.

Dalším režimovým opatřením je spánek pouze jednou denně, probouzení se pravidelně ve stejnou dobu a po probuzení je nutné ihned vstát z postele.

U většiny typů epilepsie se doporučuje značně omezit až vynechat konzumaci alkoholických nápojů. Existují však také typy epilepsií, které dovolují konzumaci piva i vína. Dále se doporučuje dostatečný příjem tekutin (raději častěji a v malých množstvích). Neexistuje speciální dieta pro epileptiky, důležitá je ale pravidelnost a střídmost v jídle. U některých farmakorezistentních epilepsií (např. u Lennoxova - Gastautova syndromu) se používá ketogenní dieta, která je bohatá na tuky. Není zdravá ani příliš chutná a může se praktikovat vždy jen po kratší dobu. Cílem této diety je konzumovat ze 70 % tuky, z 30 % bílkoviny a příjem sacharidů omezit tak, že by neměl přesahovat 20 gramů za den.

(Komárek, 1997, Zárubová in Vlček a kol., 2010)

2.2.3 Farmakoterapie epilepsie

Pro volbu terapie je důležité určit typ epileptického záchvatu. A to na základě klinického popisu záchvatu (semiologie) a rozboru EEG. Faktory ovlivňující výběr optimální antiepileptické léčby shrnuje tabulka č. 3.

Upřednostňována je monoterapie. Nevýhodou kombinované terapie je totiž kumulace nežádoucích účinků (dále také jen NÚ) a lékové interakce. Proto se k ní přistupuje teprve tehdy, když je monoterapie lékem první i druhé volby neúspěšná (tab. 4). Při akutních stavech můžeme léky podat intravenózně (i.v.).

Při určení dávky je třeba se řídit hlavně klinickými příznaky. Určování hladiny léku v séru je až druhotné (nesmí se však překročit maximální dávky). Je třeba provádět kontroly krevního obrazu a jaterních testů.

Pokud není dosaženo kompenzace epilepsie do jednoho roku léčby, je pacient odeslán do epileptologického centra, kde je podrobněji vyšetřen. Pokud není přesto dosaženo kompenzace do dvou let, zvažujeme chirurgickou terapii nebo stimulační léčbu.

U pacientů užívajících farmakoterapii je však ze všeho nejdůležitější compliance. Vynecháním dávky může dojít k vyprovokování záchvatu nebo k dekompenzaci onemocnění.

Antiepileptika (dále také jen AED) ovlivňují frekvenci a intenzitu epileptických záchvatů. Léčba bývá zpravidla celoživotní. Neovlivňují příčinu nemoci. U některých pacientů ale mohou tyto léky zabránit rozvoji onemocnění a vnitřními mechanismy se pak organismus nastaví do normální funkce. AED dělíme na klasická (I. a II. generace) a na nová (III. a další generace).

Nežádoucí účinky:

- neurotoxické: závratě, ospalost, diplopie, ataxie
- gastrointestinální obtíže: nauzea, zvracení
- hematologické poruchy
- toxická epidermální nekrolýza (Stevens - Johnsonův syndrom = Lyellův syndrom)

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

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

2.2.3.1 Antiepileptika I. generace

Patří mezi nejdéle používaná antiepileptika. Do I. generace řadíme tyto skupiny léčivých látek:

- Barbituráty
- Hydantoiny
- Sukcinimidy

Barbituráty

- účinek:
 - antikonvulzivní, sedativní, hypnotické, ve vyšších dávkách i narkotický
- mechanismus účinku:
 - agonista receptorů kyseliny γ -aminomáselné (GABA) - potencuje účinek GABA přímo na GABA_A receptorech
 - snižují GABA degradaci
 - blokují AMPA receptor, podtyp glutamátového receptoru (glutamát má excitační účinek na CNS)

Jako příklad léčivých látek uvádíme následující dvě:

Fenobarbital (PHB)

- indikace:
 - generalizované tonicko - klonické křeče, novorozenecké křeče
- firemní názvy: Luminal, Phenaemal

Primidon (PRM)

- indikace:
 - epilepsie typu grand mal, parciální komplexní záchvaty přecházející v generalizované, individuálně parciální záchvaty s jednoduchou symptomatikou
- firemní názvy: Liskantin

Hydantoiny

- účinek:
 - antikonvulzivní

Příkladem léčivé látky této skupiny je:

Fenytoin (PHT)

- mechanismus účinku:
 - váže se na sodíkové kanály a zpomaluje jejich aktivaci (zpomaluje vznik akčního potenciálu a jeho frekvenci opakování)
- indikace:
 - tonicko - klonické křeče, status epilepticus, neuralgie trigeminu, sekundárně generalizované tonicko - klonické záchvaty
- firemní název: Epilan D Gerot

Sukcinimidy

- účinek:
 - antikonvulzivní (selektivní potlačení výbojů a jejich synchronizace v talamokortikálním kruhu)

Jako příklad léčivé látky zmiňujeme:

Ethosuximid (ESM)

- mechanismus účinku:
 - inhibitor nízkoprahových T-typů vápníkových kanálů v talamových neuronech
- indikace:
 - parciální záchvaty, léčivo volby u absencí (petit-mal)
- firemní název: Petinimid

2.2.3.2 Antiepileptika II. generace

Protože první generace antiepileptik měla mnoho NÚ, byly vyvinuty další léčivé látky. Ty řadíme do II. generace antiepileptik. Do této skupiny léčivých látek náleží:

- Benzodiazepiny
- Iminostilbeny
- Kyselina valproová (VPA)

Benzodiazepiny

- účinek:
 - komplexní účinky na CNS: anxiolytické, sedativní, hypnotické, myorelaxační, antikonvulzivní, amnestické

Uvádíme jako příklad nejčastěji využívané léčivé látky:

- Diazepam
- Klonazepam
- Klobazam
- Midazolam

Diazepam

- mechanismus účinku:
 - vazba na benzodiazepinové receptory typu 1 (BZD₁), $\Omega_1 - \alpha_1$ podjednotka (hypnosedativní účinek), α_2 podjednotka (anxiolytický účinek) a na benzodiazepinové receptory typu 2 (BZD₂), $\Omega_2 -$ myorelaxační a antikonvulzivní účinek
 - alostericky zvýší afinitu vazebného místa pro GABA → vyšší frekvence otevírání chloridového kanálu → prohloubení postsynaptického inhibičního potenciálu

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

Klonazepam

- mechanismus účinku:
 - zvyšuje frekvenci synaptického inhibičního působení GABA (agonisté GABA-ergních receptorů)
- indikace:
 - absence a myoklonické křeče u dětí, psychosedativum
- firemní název: Rivotril

Klobazam

- mechanismus účinku:
 - podobný diazepamu
- indikace:
 - používá se u fokálních epileptických záchvatů a jako lék do kombinace.
- firemní název: Frisium

Midazolam

- mechanismus účinku:
 - podobný diazepamu
- indikace:
 - rychlý nástup účinku, užívá se u akutních stavů převážně u dětí a mladistvých
- firemní název: Buccolam

Iminostilbeny

- látky patřící do skupiny tricyklických antiepileptik
- účinek:
 - antikonvulzivní, neuroleptické (stabilizující náladu)
- mechanismus účinku:
 - ovlivnění sodíkových kanálů a adenosinových receptorů, mají pozitivně psychotropní účinek

Zástupcem iminostilbenů je:

Karbamazepin (CBZ)

- indikace:
 - generalizované tonicko-klonické křeče, neuralgie trigeminu
- firemní názvy: Biston, Neurotop, Tegretol, Timonil

Kyselina valproová (VPA)

- účinek:
 - antikonvulzivní (účinné na všechny druhy záchvatů, zejména pak na generalizované epilepsie), neuroleptické
- mechanismus účinku:
 - zvyšuje koncentraci GABA v mozku inhibicí enzymů, které ji degradují (GABA - aminotransferáza)
 - inhibuje sodíkové a vápníkové kanály
- indikace:
 - absence, parciální a tonicko-klonické křeče, maniodepresivní psychózy, deprese a migrény
- firemní názvy: Convulex, Depakine chrono, Valproat chrono

2.2.3.3 Antiepileptika III. generace

Následující generace antiepileptik má ještě méně NÚ než předchozí druhá generace. Je také účinnější v léčbě.

- účinek:
 - antikonvulzivní, mají malý vliv na kognitivní funkce, nižší toxicitu a lékové interakce

Mezi léčivé látky této skupiny patří (dle abecedního pořadí):

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

Eslikarbazepin (ESL)

- mechanismus účinku:
 - stabilizace napěťově řízeného sodíkového kanálu
- indikace:
 - přídatná léčba parciálních záchvatů s nebo bez sekundární generalizace u dospělých
- firemní název: Exalief, Zebinix

Gabapentin (GBP)

- mechanismus účinku:
 - modulace metabolismu a koncentrace aminokyselin v CNS (glutamát a GABA), ovlivňuje prostupnost vápníkových a sodných kanálů, zvyšuje hladinu serotoninu v séru, přesný mechanismus neznámý
- indikace:
 - tonicko-klonické a částečné záchvaty, bipolární afektivní poruchy
- firemní název: Apo - Gab, Gabagamma, Gabanox, Gabapentin Aurobindo, Gabapentin - Teva, Gabator, Gordius, Grimodin, Neurontin

Lacosamid (LCM)

- mechanismus účinku:
 - ovlivňuje pomalé sodíkové kanály
- indikace:
 - přídatná léčba u farmakorezistentních záchvatů od 16 let.
- firemní název: Vimpat

Lamotrigin (LTG)

- mechanismus účinku:
 - ovlivňuje napětově řízené sodíkové kanály a metabolismus aminokyselin
- indikace:
 - parciální i generalizované záchvaty
- firemní název: Epimil, Lamictal, Lamotrigin Actavis, Lamotrigin Arrow, Lamotrigin Aurobindo, Lamotrigin Merck, Lamotrigin Mylan, Lamotrigin Orion, Lamotrigin - Ratiopharm, Lamotrix, Plexxo, Rubimar

Levetiracetam (LEV)

- mechanismus účinku:
 - stabilizace napětově řízeného sodíkového kanálu
- indikace:
 - monoterapie nebo přídatná terapie u parciálních a generalizovaných tonicko - klonických záchvatů, Lennoxův - Gastautův syndrom

- firemní název: Dretacen, Epiletam, Kapidokor, Keppra, Leftiram, Levetiracetam Accord, Levetiracetam Actavis, Levetiracetam Actavis Group, Levetiracetam Bristol Lab, Levetiracetam Desitin, Levetiracetam Ewopharma, Levetiracetam Orion, Levetiracetam Pfizer, Levetiracetam Pharmaswiss, Levetiracetam Ratiopharm, Levetiracetam Stada, Levetiracetam Teva, Levetiracetam - Lupin, Matever, Repitend, Trund

Pregabalin (PGB)

- mechanismus účinku:
 - stabilizuje napěťově řízené vápníkové kanály, snižuje hladiny aspartátu a glutamátu snižuje uvolňování noradrenalinu, přesný mechanismus neznámý
- indikace:
 - přídatná léčba parciálních záchvatů a u dospělých
- firemní název: Lyrika

Rufinamid (RFM)

- mechanismus účinku:
 - ovlivňuje napěťově řízené sodíkové kanály, zasahuje do metabolismu GABA a glutamátu
- indikace:
 - léčba Lennoxova-Gastautova syndromu od 4 let
- firemní název: Inovelon

Stiripentol

- mechanismus účinku:
 - zvyšuje extracelulární koncentraci GABA, přesný mechanismus je neznámý
- indikace:
 - přídatná léčba, Dravetův syndrom
- firemní název: Diacomit

Tiagabin (TGM)

- mechanismus účinku:
 - zvyšuje extracelulární koncentraci GABA inhibicí jejího vychytávání do neuronů a buněk glie
- indikace:
 - parciální záchvaty
- firemní název: Gabitril

Topiramát (TPM)

- mechanismus účinku:
 - stabilizace sodíkových kanálů, usnadnění GABA – inhibiční funkce, blokáda glutamátových receptorů
- indikace:
 - parciální i generalizované záchvaty
- firemní název: Erravia, Topamax, Topilept, Topilex, Topimark, Topiramat Actavis, Topiramat Bluefish, Topiramat Galex, Topiramat Mylan, Topiramat Orion, Topiramat Sandoz, Topirama – Ratiopharm, Topiramat – Teva, Topiramat Arrow, Topiramat Tecnimede

Vigabatrin (VGB)

- mechanismus účinku:
 - ireverzibilně inhibuje biodegradační enzym GABA - transaminázu
- indikace:
 - refrakterní epilepsie, Westův syndrom, parciální záchvaty
- firemní název: Sabril

Zonisamid (ZNS)

- mechanismus účinku:
 - není přesně známý, zahrnuje ovlivnění sodíkového kanálu, GABA, BZD receptorů
- indikace:
 - přídatná léčba fokálních i generalizovaných záchvatů
- firemní název: Zonegran

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

Typ záchvatu	Léčiva 1.volby	Léčiva 2.volby	Další léčiva	Léčiva zhoršující stav
generalizované tonicko – klonické	karbamazepin lamotrigin oxkarbazepin kys.valproová	klobazam lamotrigin levetiracetam kys.valproová topiramát		
tonické, atonické	kys.valproová	lamotrigin	rufinamid topiramát	karbamazepin gabapentin oxkarbazepin pregabalin tiagabin vigabatrin
absence	ethosuximid lamotrigin kys.valproová	ethosuximid lamotrigin kys.valproová	klobazam klonazepam levetiracetam topiramát zonisamid	karbamazepin gabapentin oxkarbazepin fenytoin pregabalin tiagabin vigabatrin
myoklonické	levetiracetam kys.valproová topiramát	levetiracetam kys.valproová topiramát	klobazam klonazepam zonisamid	karbamazepin gabapentin oxkarbazepin fenytoin pregabalin tiagabin vigabatrin

fokální	karbamazepin lamotrigin levetiracetam oxkarbazepin kys.valproová	karbamazepin klobazam gabapentin lamotrigin levetiracetam oxkarbazepin kys.valproová topiramát	fenytoin fenobarbital pregabalin tiagabin vigabatrin zonisamid lacosamid	
prolongované a opakované záchvaty a status epilepticus - mimo nemocnici	bukálně midazolam, rektálně diazepam, lorazepam i.v.			
status epilepticus - v nemocnici	lorazepam i.v., diazepam i.v., bukálně midazolam	fenobarbital i.v. fenytoin i.v.		

(Databáze léků, 2012, Glauser a kol., 2006, Kučera, 2005, Lincová a kol., 2007, NICE, 2012, Procházka, 2010, Ryzí a kol., 2008, Zárubová in Vlček a kol., 2010)

2.2.4 Chirurgická terapie epilepsie

U farmakorezistentních epilepsií je možné u některých forem provést resekční epileptochirurgický zákrok. Nejčastěji se provádí u mediální temporální epilepsie (po operaci jsou až 2/3 pacientů bez záchvatu).

Z neresekčních chirurgických zákroků je možná stimulace levého bloudivého nervu prostřednictvím implantované elektrody a stimátoru (tato metoda snižuje počet záchvatů až o 50%, pozitivně ovlivňuje spánek a téměř u poloviny pacientů zlepšuje náladu) a stereotaktické operační zákroky.

(Brázdil a kol., 2006, Dbalý, 2004, Grandall, 1987)

3 Experimentální část

3.1 Metodika

3.1.1 Použitý materiál

Data použitá v této práci jsme získali z ambulantních karet neurologické ambulance MUDr. Iva Krčmáře v rámci polikliniky v Krnově, Náměstí Hrdinů 6, 794 01 Krnov.

3.1.2 Charakteristika souboru pacientů

Jedná se o skupinu 206 pacientů (muži i ženy) starších 18-ti let, kteří jsou sledováni pro generalizovanou formu epilepsie od roku 1993. V souboru lehce převažovala mužská část populace. Nejvíce nemocných jsme zaznamenali ve věkové kategorii 40-60 let.

3.1.3 Pracovní postup

V kartotéce na neurologické ambulanci jsme vybrali 206 pacientů trpících generalizovanou formou epilepsie. U každého pacienta jsme si zaznamenávali data – pohlaví, věk, NÚ a farmakoterapii. Data jsme sbírali v období od února do dubna 2012.

Pacienty jsme hodnotili z hlediska jejich terapie. Jedná-li se o monoterapii, nebo o kombinovanou léčbu. Zkoumali jsme, jak se terapie liší dle pohlaví, věku a které léčivé látky jsou nejpoužívanější.

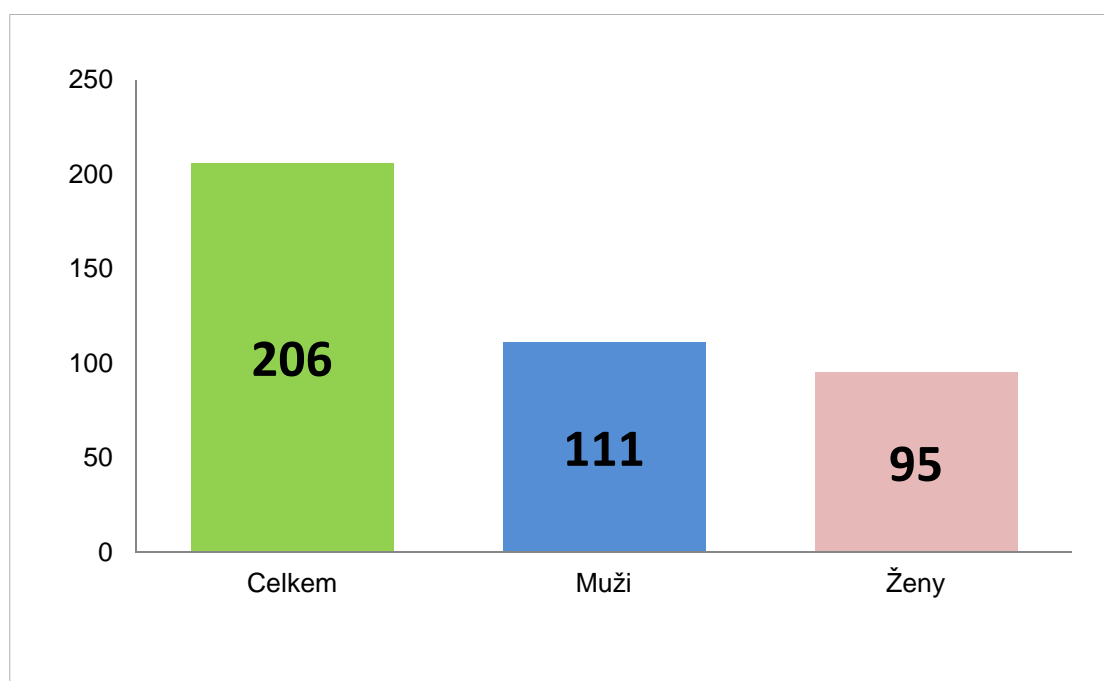
3.1.4 Vyjádření výsledků

Jednotlivá data jsme zaznamenávali do tabulek v programu Microsoft Excel. Data jsme statisticky analyzovali a z výsledků poté vytvořili grafy, které uvádíme v další části práce.

3.2 Výsledková část

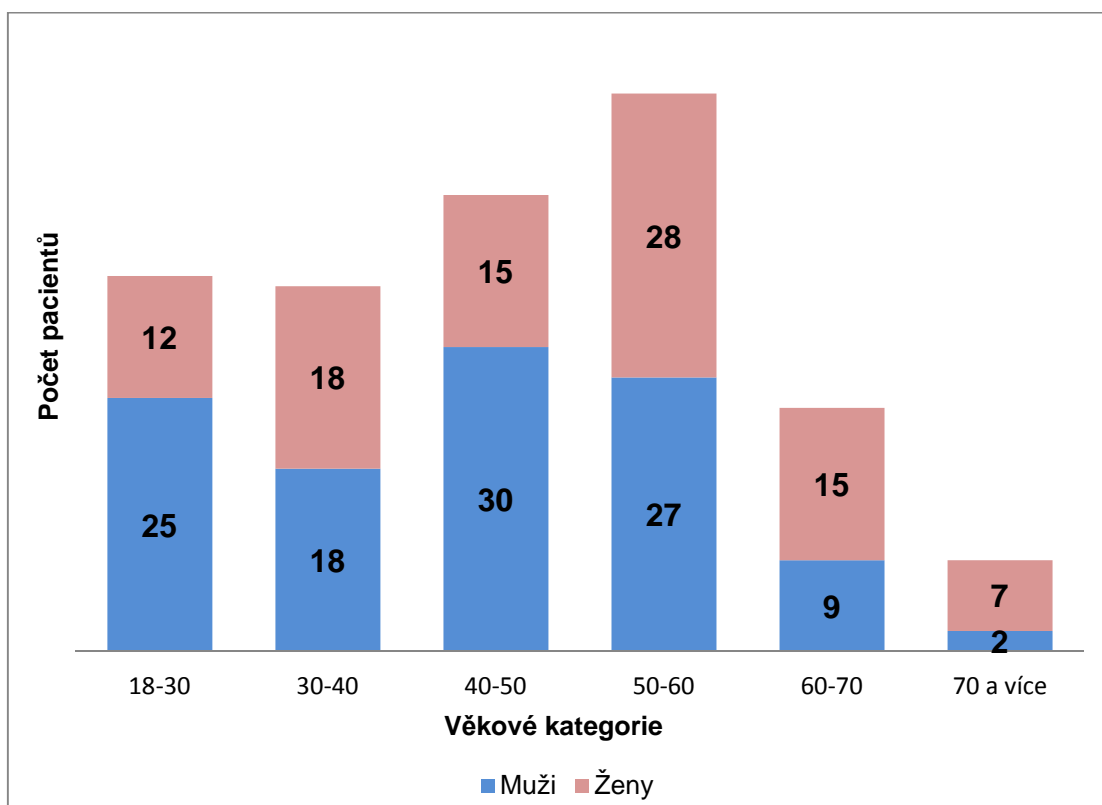
Náš soubor pacientů obsahuje 206 osob. Souhrnné zastoupení jednotlivých pohlaví v souboru ukazuje graf č. 1.

Graf č. 1: Rozdělení souboru pacientů podle pohlaví



Graf zobrazuje rozdělení pacientů v souboru dle pohlaví. Ve skupině se vyskytuje 111 mužů (54 %) a 95 žen (46 %).

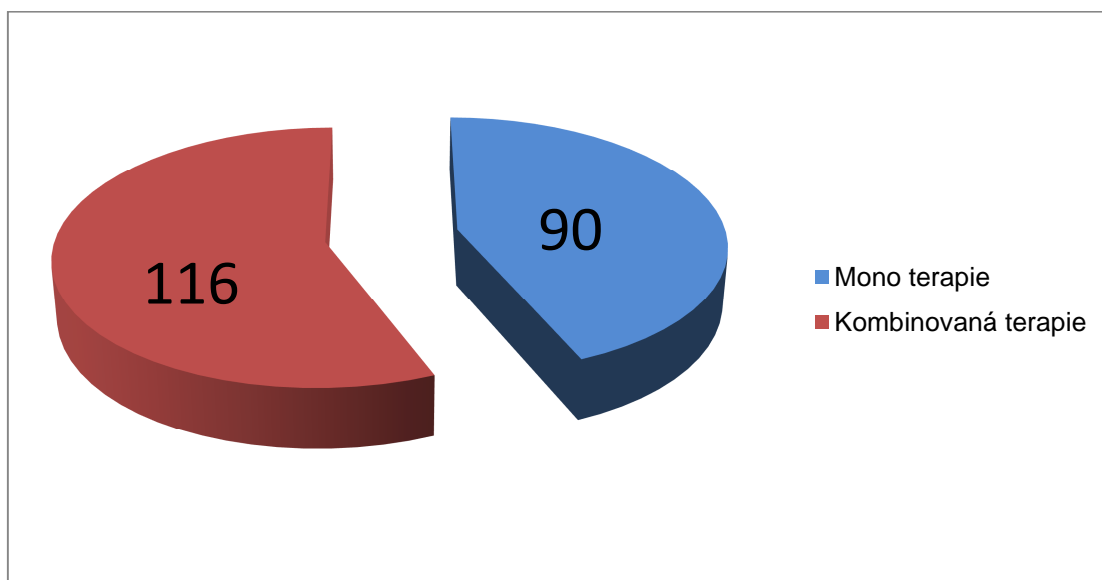
Graf č. 2: Rozdělení souboru pacientů podle pohlaví a věkové kategorie



Z grafu lze vyčíst počty pacientů v daných skupinách i součet obou skupin. Nejvíce léčených pacientů je ve věku mezi 50 a 60 lety. Nejvíce léčených mužů pak ve věkové kategorii od 40 do 50 let, nejvíce žen v kategorii od 50 do 60 let. Z celého souboru je pouze 9 pacientů starších 70 let.

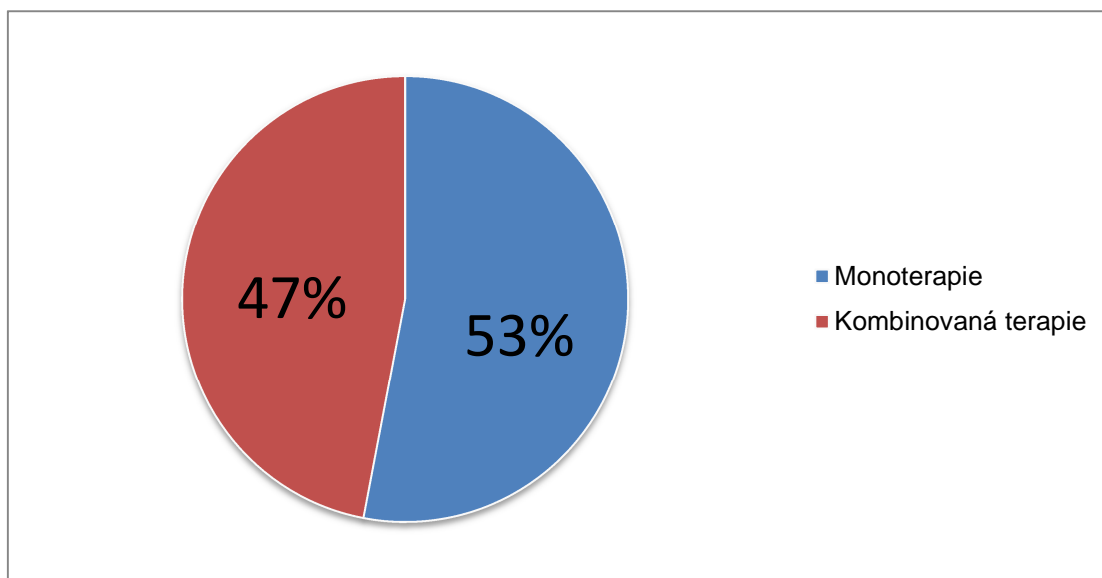
Následující grafy ukazují podrobnosti terapie našeho souboru pacientů.

Graf č. 3: Počet pacientů léčících se monoterapií a kombinovanou terapií



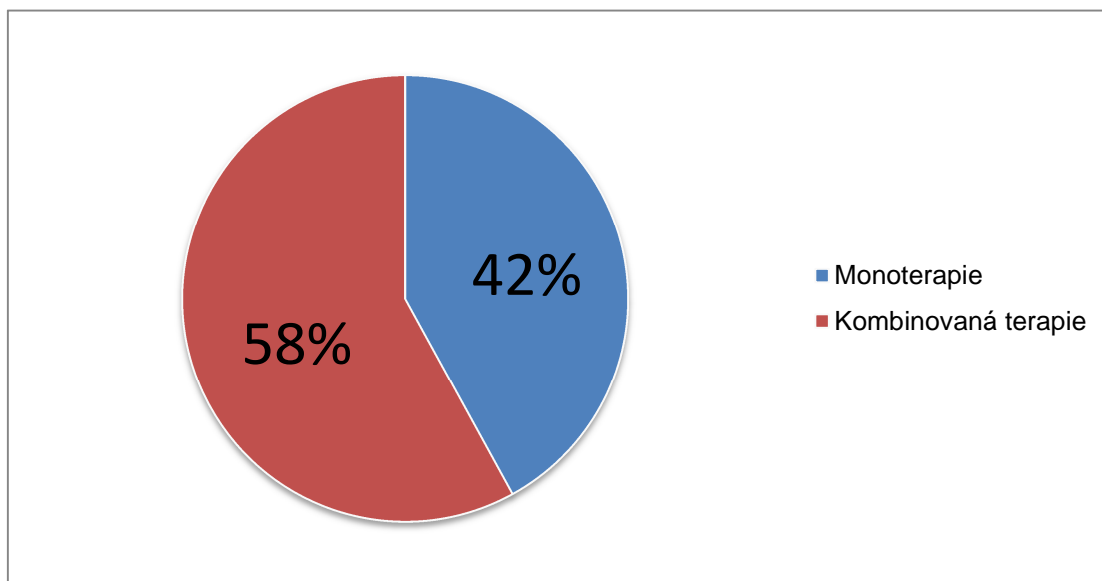
Z grafu můžeme vyčíst, že většina pacientů (56 %) se léčí kombinovanou terapií.

Graf č. 4: Poměr mužů léčících se monoterapií a kombinovanou terapií



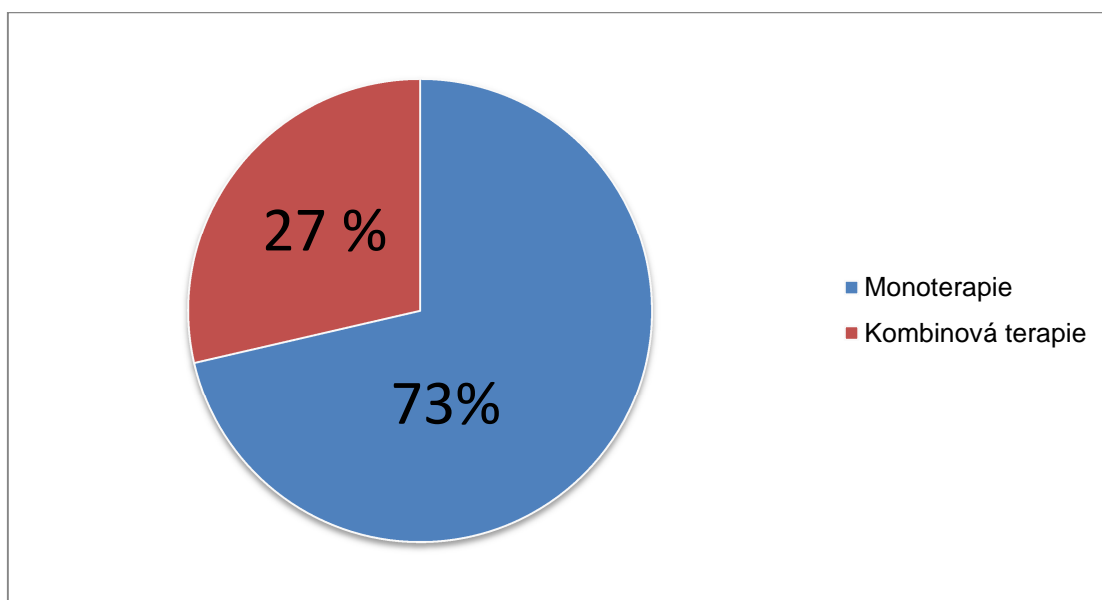
Graf zobrazuje rozdělení monoterapie a kombinované terapie u mužů v našem souboru. Většina mužů je léčena monoterapií, rozdíl ovšem není markantní.

Graf č. 5: Poměr žen léčících se monoterapií a kombinovanou terapií



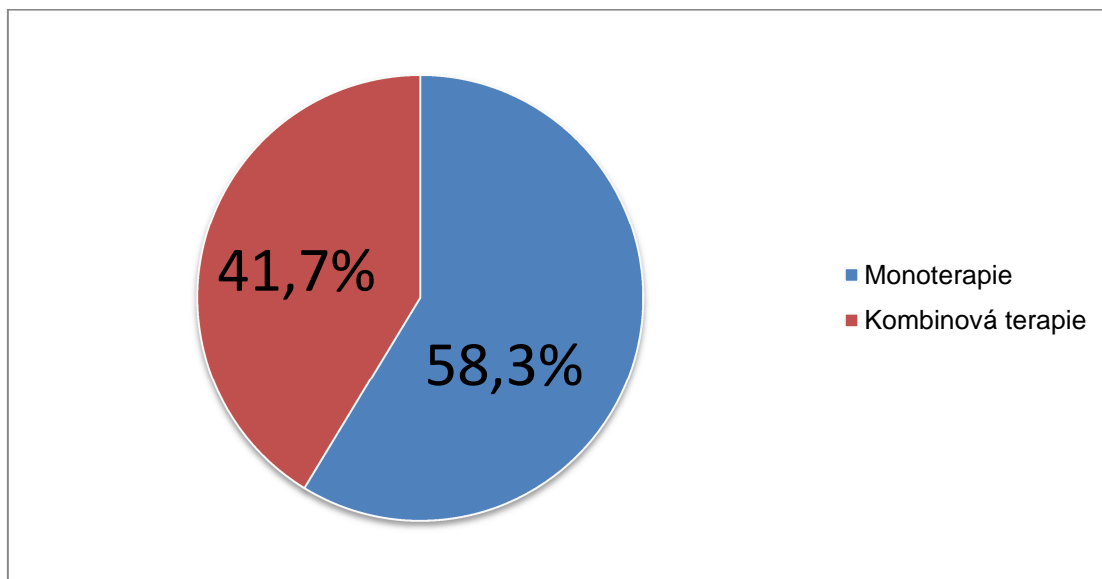
Z grafu lze vyčíst, že většina žen v našem souboru je léčena kombinovanou antiepileptickou terapií (55 žen), monoterapii užívá pouze 45 žen.

Graf č. 6: Poměr pacientů léčících se monoterapií a kombinovanou terapií ve věkové skupině 18 - 30 let



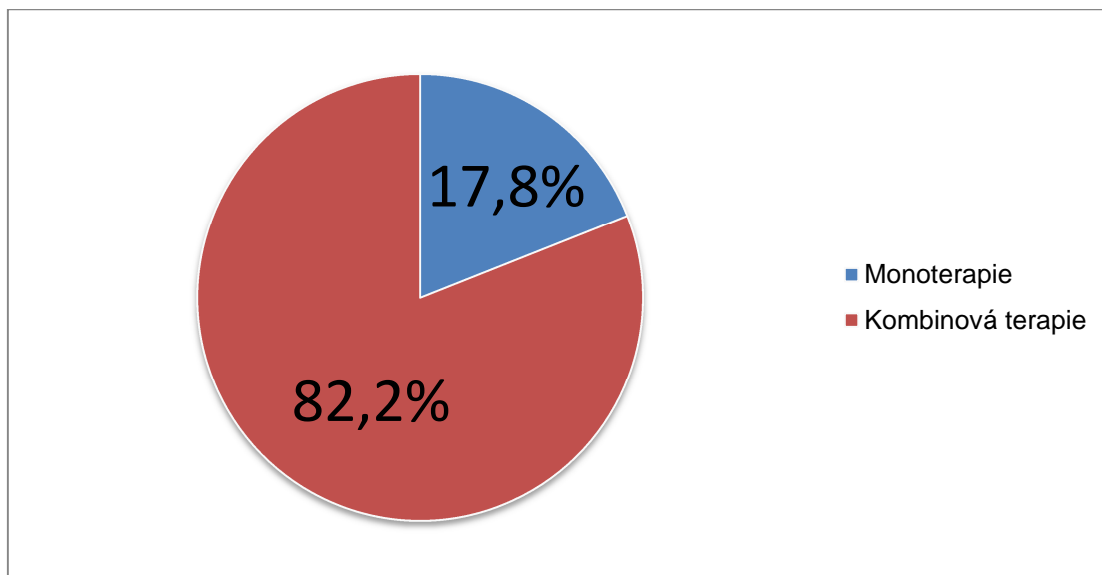
Graf ukazuje rozložení terapie v našem souboru ve věkové skupině mezi 18 a 30 lety. V této skupině převažuje monoterapie (27 pacientů).

Graf č. 7: Poměr pacientů léčících se monoterapií a kombinovanou terapií ve věkové skupině 30 - 40 let



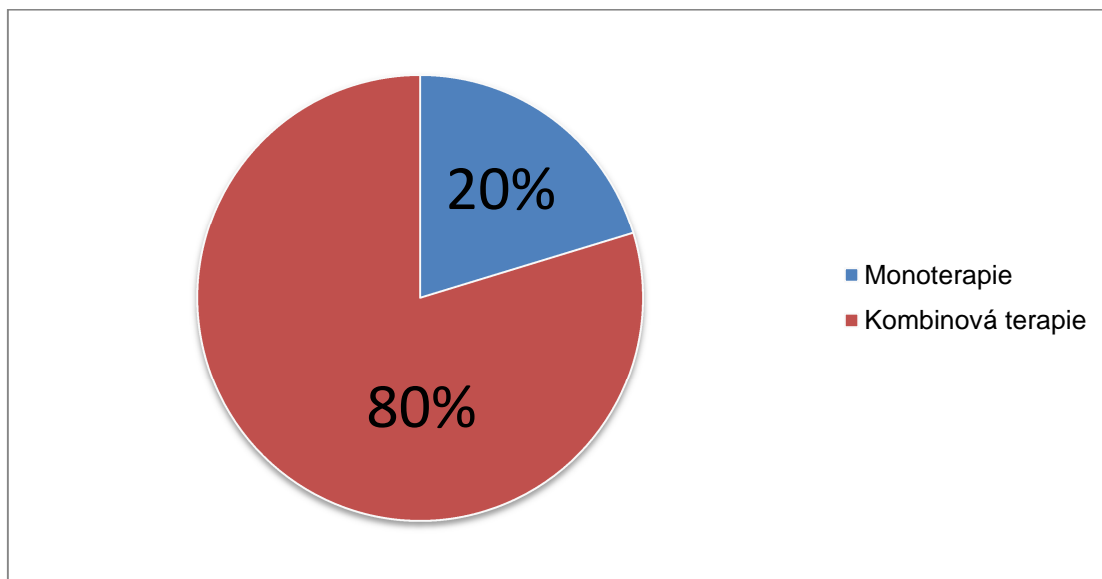
Z grafu lze vyčíst, že většina pacientů našeho souboru ve věkové skupině mezi 30 a 40 lety je léčena monoterapií. Jedná se o 21 pacientů.

Graf č. 8: Poměr pacientů léčících se monoterapií a kombinovanou terapií ve věkové skupině 40 - 50 let



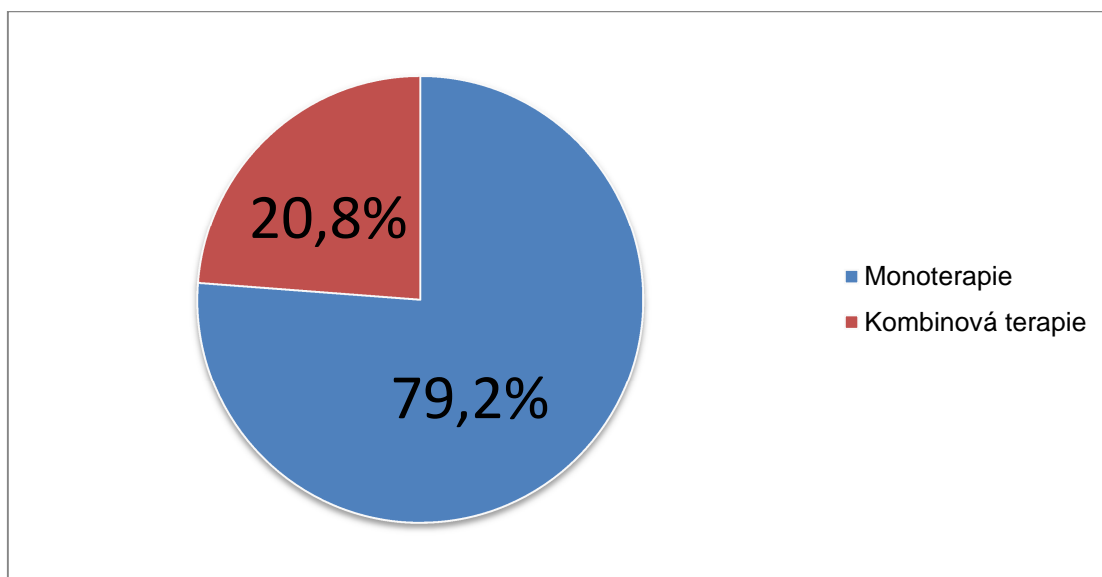
Graf znázorňuje převahu kombinované terapie v léčbě epilepsie u pacientů v našem souboru ve věkovém rozmezí mezi 40 a 50 lety. Kombinovanou terapií je v této skupině léčeno 37 pacientů.

Graf č. 9: Poměr pacientů léčících se monoterapií a kombinovanou terapií ve věkové skupině 50 - 60 let



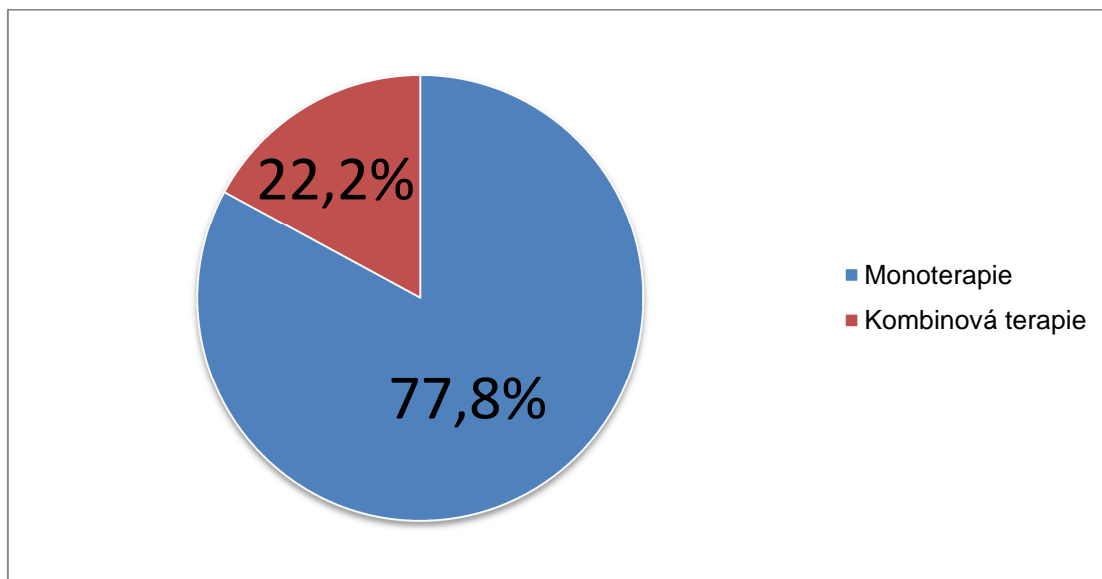
Z grafu lze vyčíst, že většina pacientů (44) v našem souboru patřících do věkové skupiny od 50 do 60 let je léčena kombinovanou terapií.

Graf č. 10: Poměr pacientů léčících se monoterapií a kombinovanou terapií ve věkové skupině 60 - 70 let



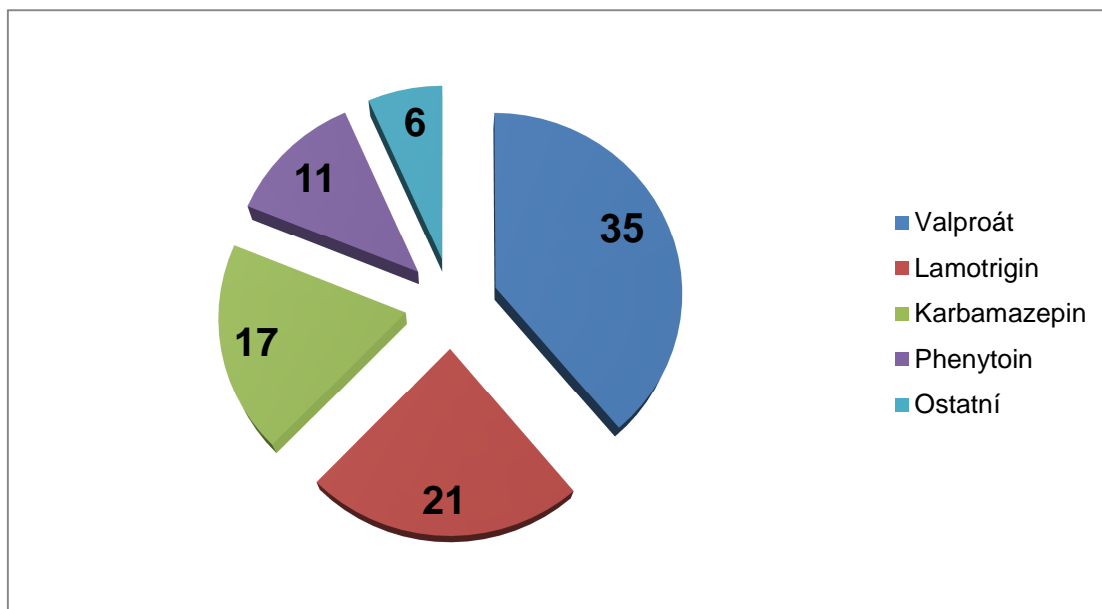
Graf ukazuje, že z 24 pacientů v našem souboru patřících do věkové skupiny mezi 60 a 70 lety užívá většina (19) k léčbě epilepsie pouze jedno antiepileptikum.

Graf č. 11: Poměr pacientů léčících se monoterapií a kombinovanou terapií ve věkové skupině nad 70 let



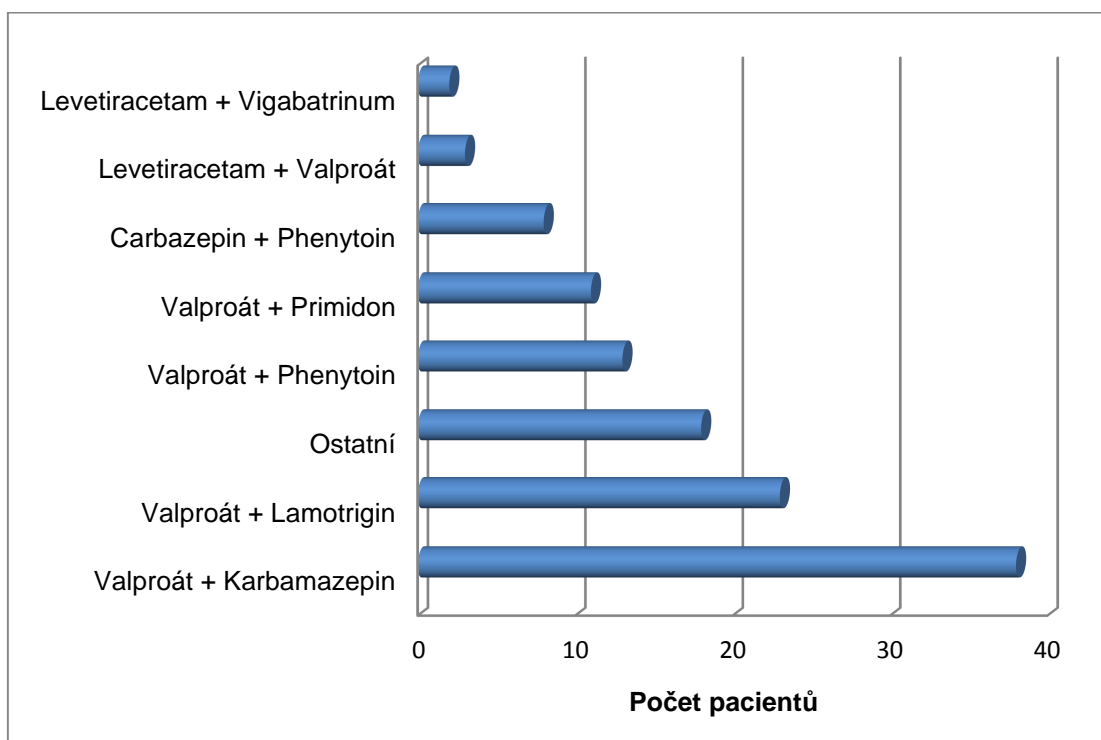
Z grafu lze vyčíst, že většina pacientů našeho souboru, kteří jsou starší 70 let, je léčena monoterapeuticky. V tomto případě se jedná o 7 pacientů.

Graf č. 12: Monoterapie – zastoupení jednotlivých léčivých látek



Graf ukazuje zastoupení jednotlivých léčivých látek při monoterapii. Nejpoužívanějším látkou je valproát (39 % případů), druhou nejpoužívanější látkou je pak lamotrigin (23 %). Naopak 6 ostatních preparátů je v terapii použito pouze jedenkrát.

Graf č. 13: Kombinovaná terapie - struktura



V grafu je zaznamenána struktura kombinované léčby. Nejpoužívanější kombinací léčivých látek jsou valproát s karbamazepinem (přibližně 33 %) a valproát s lamotriginem (přibližně 20 %). V kombinované léčbě je významně větší zastoupení kombinací léčivých látek, které jsou použity pouze jedenkrát (jedná se o 18 takovýchto kombinací).

Závažnější nežádoucí účinky byly zaznamenány u lamotriginu, kdy se ve 4 případech vyskytl exantém a ve 2 případech bolest hlavy. Pro tyto nežádoucí účinky musela být terapie změněna. V úvodu léčby karbamazepinem ve většině případů došlo k přechodnému zhoršení kontrolních jaterních testů i přes zahájení terapie nižšími dávkami a jejich následným pozvolným zvyšováním.

Žádný ze sledovaných pacientů nepodstoupil epileptochirurgický zákrok.

4 Diskuse

Epilepsie je jednou z nejrozšířenějších neurologických chorob postihující jedince všech věkových skupin bez rozdílu pohlaví (Sander a Shorvon, 1996). Počet nemocných touto chorobou se velmi přibližně odhaduje na 0,5 - 1% populace. Existují ale ovšem také názory, že je tento údaj značně podhodnocený. Dle odhadů WHO by prevalence pouze aktivní epilepsie mohla dosahovat celosvětově 0,8% (World Health Organization, 2001a). Mnohem vyšší prevalence epilepsie byla nicméně zjištěna v rozvojových zemích, kde publikované studie hovoří o poměru mezi 1 % a 4 % (De Bittencenaourt a kol., 1996; Debrock a kol., 2000; Preux a Druet-Cabanac, 2005). Pokud bychom se měli podívat na jednotlivé oblasti přesněji, pak dle studií ze subsaharské Afriky a Latinské Ameriky byla v těchto oblastech prevalence epilepsie 1,5 % respektive 1,78 % (Almu a kol., 2006; Velez and Eslava-Cobos, 2006; Melcon a kol., 2007; Prischich a kol., 2008). Oproti tomu v rozvinutých zemích v Evropě a Severní Americe se toto onemocnění vyskytuje u méně než 0,8 % populace (Forsgren a kol., 2005; Theodore a kol., 2006; Tran a kol., 2006). Nedávné studie z Čínské lidově demokratické republiky hovoří o prevalenci 0,289 % s mírnou převahou mužů před ženami a častějším výskytem onemocnění na venkově (0,317 %) než ve městech (0,234 %) (Gu a kol., 2013). Dle těchto údajů lze tedy vyslovit hypotézu, že výskyt epilepsie je ovlivněn rovněž geografickou polohou a s ní spojenou socioekonomickou úrovní. Některé studie zvažují i možný vliv vyšší hladiny zinku a nižší hladiny mědi v krvi na vznik epilepsie u dětí (Wojciaka a kol., 2013). Zvážíme-li dostupnost péče v chudších státech světa, můžeme předpokládat, že mnoho dalších případů výskytu epilepsie zůstává v současnosti nezachyceno a hlavně neléčeno. Samotná diagnostika tohoto onemocnění je velmi finančně i časově nákladná a vyžaduje technické vybavení. Pro nákladnost léčby bylo nutné upravit guidelines pro chudé státy (Ehrhardt a Meyer, 2012)

Prevalence generalizované formy epilepsie v oblasti Krnovska byla 0,4 %. Tento údaj má ale své limity. Lze předpokládat, že celkový počet nemocných v této oblasti je vyšší. Někteří nemocní navštěvují zdravotnická zařízení v jiných

oblastech a velmi pravděpodobně zde žijí i obyvatelé, kteří na svou diagnózu teprve čekají. V našem souboru rovněž mírně převažovali muži nad ženami.

Přestože je prevalence epilepsie vysoká, neexistuje ve Střední a Východně Evropě oficiální specializace v epileptologii a léčba probíhá pod vedením neurologa (Jedrzejczak, 2013). Česká republika je přesto jediná z těchto zemí, která poskytuje péči specialistů na epilepsii s vyšší pravomocí (majících vyšší limity pro preskripci antiepileptik). Dostupnost péče v oblasti Střední a Východní Evropy v jednotlivých zemích je velmi variabilní - poměrově nejmenší počet odborníků zabývajících se epilepsií nalezneme ve Slovinsku (4,4 na 100 000 obyvatel), největší pak v Litvě (14,4 na 100 000 obyvatel), v České republice se nachází přibližně 10,4 neurologů na 100 000 obyvatel (Jedrzejczak, 2013). Spektrum pojišťovacími společnostmi částečně nebo plně hrazených antiepileptik je v těchto zemích rovněž velmi rozdílné s nejširším spektrem v České republice a největšími omezeními v Polsku, kde jsou léky novějších generací hrazeny pojišťovkami pouze v případě epilepsie rezistentní na léčbu (Jedrzejczak, 2013).

V našem souboru nebyl žádný pacient léčen ketogenní dietou. U dětí nicméně některé nedávné studie ukázaly její poměrně dobrý efekt v léčbě refrakterních epilepsií (Suo a kol., 2013). Tato terapie (a její modifikace) celosvětově získává na oblíbenosti (Wang a Lin, 2013; Kossoff a Wang, 2013).

Rovněž žádný sledovaný pacient v našem souboru nepodstoupil epileptochirurgický zákrok, přestože v České republice, v porovnání se zeměmi Střední a Východní Evropy, probíhá ročně poměrově nejvíce těchto operací (7,6 operovaných na 1 milion obyvatel), a to ve 4 chirurgických centrech s dobou strávenou na čekací listině 4 - 12 týdnů (Jedrzejczak, 2013).

Při vyhodnocení výsledků našeho zkoumání se nám v monoterapii ukázala jako nejúčinnější volba valproát nebo lamotrigin. Naše zjištění odpovídá doporučením pro léčbu epilepsie společností APIASTOP, NICE, SIGN. Lamotrigin byl indikován přednostně u žen, které chtěly otěhotnět, z důvodu méně častých a ne tak závažných nežádoucích účinků v porovnání s jinými antiepileptiky. Jak je patrné z našich výsledků, nezanedbatelné místo v terapii

mají i starší preparáty karbamazepin a phenytoin, které jsou cenově podstatně dostupnější než novější generace antiepileptik.

Při kombinované terapii vychází jako nejpoužitelnější kombinace valproátu s karbamazepinem a valproátu s lamotriginem. Při zkoumání efektivity podpůrné terapie novějšími antiepileptiky (cena za přidaný QALY v porovnání se základní terapií) bylo zjištěno, že nejlevnější terapii poskytoval levetiracetam (19 139 americký dolarů), nejdražší pak pregabalin (57 210 americký dolarů) (Bolin a Forsgren, 2012). V našem souboru byl právě levetiracetam nejčastěji užívaným antiepileptikem III. generace při kombinované terapii.

Z našich výsledků nadále vyplývá, že v poměrně vysokém procentu jsou zastoupeny také ostatní léčivé látky, které jsou použité k terapii pouze v jednom případě. Svědčí to o stále aktuální nutnosti individuální terapie. Jak už jsme v úvodu práce naznačili, není účelné ani odůvodněné na každé nově vzniklé onemocnění automaticky nasadit nejnovější a bohužel také nejdražší léky, pokud je terapie staršími preparáty dostatečně účinná a starší a pacienti dobře tolerovaná. Snášlivost léků je velmi individuální.

Teprve pokud je tato léčba neúčinná nebo pokud se projeví její nežádoucí účinky, je doporučeno přistoupit k léčbě nejnovějšími preparáty (NICE 2012). Ty jsou ale velmi drahé a zdravotní pojišťovny ne vždy chtějí provádět jejich úhradu. Nezřídka tak bývají zdravotnická zařízení pokutována za překročení finančních limitů na předepisované léky a to bez ohledu na nutnost léčby. Není pravdivé tvrzení, že za odůvodněnou léčbu nebudou penále uplatňována.

Je nutné, aby i nadále probíhalo sledování účinnosti, nežádoucích účinků a ceny terapie epilepsie a to na různých pracovištích, neboť jen tak lze docílit vytvoření skutečně efektivních léčebných schémat.

5 Závěr

Cílem práce bylo zhodnotit regionální farmakoterapii v populaci na Krnovsku (spádová oblast 44000 obyvatel) od roku 1993 a dobrat se léčebného schématu při léčbě generalizované formy epilepsie, jak v monoterapii, tak v kombinované terapii.

Tyto výsledky jsme následně srovnali s návrhy léčby od jednotlivých společností, které se zabývají vytvářením doporučené léčby pro epilepsii. V monoterapii jsme se získali obdobné závěry jako tyto společnosti. Jako dominující preparáty se nám v monoterapeutické léčbě jeví valproát a lamotrigin.

Protože u kombinované léčby všeobecně doporučená schémata vypracována nejsou, snažili jsme se přispět k jejich tvorbě.

Výsledkem naší práce je doporučené schéma kombinované léčby a to: valproát s karbamazepinem a valproát s lamotriginem.

Tato kombinace nejlépe splňovala požadovaná kritéria, jako jsou účinnost, minimum nežádoucích účinků a finanční dostupnost.

V případě neúspěchu léčby doporučenými schématy se ukazuje jako efektivní terapie kombinovaná léčba preparáty valproátu a levetiracetamu nebo vigabatrinu a levetiracetamu. Tato léčba je už značně finančně náročná a je problém s její úhradou od zdravotních pojišťoven.

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

6 Seznam použité literatury

- ALMU, S., TADESSE, Z., COOPER, P., HACKETT, R. The prevalence of epilepsy in the Zay Society, Ethiopia - an area of high prevalence. *Seizure*, April 2006, roč. 15, č. 3, s. 211-213.
- AMBLER, Z., BENEŠ, V., KELLER, O., URBÁNEK, K. *Neurologie 2003*. První vydání. Praha: Triton, 2003. 383 s. ISBN 80-7254-431-4.
- BERG, T. A., BERKOVIC, F. S. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*, April 2010, roč. 51, č. 4, s. 676-685.
- BOLIN, K., FORSGREN, L. The Cost Effectiveness of Newer Epilepsy Treatments. A Review of the Literature on Partial-Onset Seizures. *Pharmacoeconomics*, October 2012, roč. 30, č. 10, s. 903-923.
- BRÁZDIL, M., MARUSIČ, P. *Epilepsie temporálního laloku*. První vydání. Praha: Triton, 2006. 273 s. ISBN 80-7254-836-0.
- BUCK, D., BAKER, G. A., JACOBY, A., SMITH, D. F., CHADWICK, D. W. Patients' experiences of injury as a result of epilepsy. *Epilepsia*, April 1997, roč. 38, č. 4, s. 439–444.
- Databáze léků* [databáze on-line]. Praha: Státní ústav pro kontrolu léčiv, 2012 [cit. 2012-04-05]. <<http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>>
- DBALÝ, V. *Epileptochirurgie dospělých*. První vydání. Praha: Grada Publishing, 2004. 168 s. ISBN 9788024705989.
- DE BITTENCOURT, P. R., ADAMOLEKUM, B., BHARUCHA, N., CARPIO, A., COSSIO, O. H., DANESI, M. A., et al. Epilepsy in the tropics: I. Epidemiology, socioeconomic risk factors, and etiology. *Epilepsia*, November 1996, roč. 37, č. 11, s. 1121-1127.
- DEBROCK, C., PREUX, P. M., HOUINATO, D., DRUET-CABANAC, M., KASSA, F., ADJIEN, C., et al. Estimation of the prevalence of epilepsy in

- the Benin region of Zinvie using the capture - recapture method. *Int. J. Epidemiol.* April 2000, roč. 29, č. 2, s. 330-335.
- EHRHARDT, S., MEYER C. G. Transfer of evidence-based medical guidelines to low- and middle-income countries. *Trop Med Int Health.* February 2012, roč. 17, č. 2, s. 144-146.
- ENGEL, J. Report of the ILAE Classification Core Group. *Epilepsia*, September 2006, roč. 47, č. 9, s. 1558-1568.
- FABER, J. *Epilepsie a epileptózy*. První vydání. Praha: Maxdorf - Jessenius, 1995. 271 s. ISBN 80-85912-02-3.
- FORSGREN, L., BEGHI, E., OUN, A., SILLANPAA, M. The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. *Eur. J. Neurol.* April 2005, roč. 12, č. 4, s. 245-253.
- GLAUSER, T., BEN-MENACHEM, E., BOURGEOIS, E., CNAAN, A., CHADWICK, D., GUERREIRO, C., KALVIAINEN, R., MATTSON, R., PERRUCA, E., TOMSON, T. ILAE Treatment Guidelines: Evidence-based analysis of antiepileptic drug efficiency and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*, July 2006, roč. 47, č. 7, s. 1094-1120.
- GRANDALL, P. H. Cortical resections. In ENGEL, J., Jr. *Surgical Treatment of the Epilepsies*. New York: Raven Press, 1987. s. 377-404.
- GU, L., LAING, B., CHEN, Q., LONG, J., XIE, J., WU, G., YAN, Y., TAN, J., DOU, W., CHEN, W., WU, P., WANG, J., SU, L. Prevalence of epilepsy in the People's Republic of China: A systematic review. *Epilepsy Res.* March 2013, roč. 15, č. 13, s. 920-1211.
- HANSCOMB, A., HUGHES, L. *Epilepsie*. První vydání. Praha: Společnost „E“, 1999. 63 s. ISBN 8023878972.
- JEDRZEJCZAK, J, et al. Current status of epilepsy health care for adult patients from Central and Eastern European Union Countries - A survey of members of the Central Europe Epilepsy Experts Working Group. *Seizure*, March 2013, roč. 22, č. 13, s. 1059-1311.

- KOMÁREK, V. *Minimální diagnostický a terapeutický standard u pacientů s epilepsií*. První vydání. Praha: Medioforum, 1997. 8 s.
- KOSSOFF, E. H., WANG, H. S. Dietary therapies for epilepsy. *Biomed J.*, January 2013, roč. 36, č. 1, s. 2-8.
- KOVÁCS, R., HEINEMANN, U., STEINHÄUSER C. Mechanisms underlying blood-brain barrier dysfunction in brain pathology and epileptogenesis: Role of astroglia. *Epilepsia*, November 2012, roč. 53, č. 6, s. 53-59.
- KUČERA, Z. Pregabalin v léčbě neuropatické bolesti. *Remedia*, leden 2005, č. 1, s. 102-106.
- LINCOVÁ, D., FARGHALI, H. *Základní a aplikovaná farmakologie*. Druhé vydání. Praha: Galén, 2007. 672 s. ISBN 978-80-7262-373-0.
- MELCON, M. O., KOCHEN, S., VERGARA, R. H. Prevalence and clinical features of epilepsy in Argentina. A community-based study. *Neuroepidemiology*, 2007, roč. 28, č. 1, s. 8-15.
- MUMENTHALER, M., MATTLE, H. *Neurologie*. Desáté vydání. Praha: Grada Publishing, s.r.o., 2001. 652 s. ISBN 80-7169-545-9.
- NICE. *The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care* [on-line]. c2012, last revision 15th of March 2012 [cit. 2012-04-04]. <<http://publications.nice.org.uk/the-epilepsies-the-diagnosis-and-management-of-the-epilepsies-in-adults-and-children-in-primary-and-cg137>>
- POOLOS, N. P., JOHNSTON, D. Dendritic ion channelopathy in acquired epilepsy. *Epilepsia*, 2012, roč. 53, č. 9, s. 32-40.
- PREUX, P. M., DRUET-CABANAC, M. Epidemiology and aetiology of epilepsy in sub-Saharan Africa. *Lancet Neurol.*, January 2005, roč. 4, č. 1, s. 21-31.
- PRISCHICH, F., DE RINALDIS, M., BRUNO, F., EGEO, G., SANTORI, C., ZAPPATERRENO, A., et al. High prevalence of epilepsy in a village in the Littoral Province of Cameroon. *Epilepsy Res.*, December 2008, roč. 82, č. 2-3, s. 200-210.

- PROCHÁZKA, T. Epilepsie u dospělých: klasifikace a léčba. *Psychiatrie pro praxi*, 2010, roč. 11, č. 4, s. 149-151.
- PROPER, E. A., HOOGLAND, G., KAPPEN, S. M., JANSEN, G. H., RENSEN, M. G. A., SCHRAMA, L. H., VAN VEELLEN, C. W. M., VAN RIJEN, P. C., VAN NIEUWENHUIZEN O., GISPEN, W. H., DE GRAAN, P. N. E. Distribution of glutamate transporters in the hippocampus of patients with pharmaco-resistant temporal lobe epilepsy. *Brain*, 2002, roč. 125, s. 32-43.
- RYZÍ, M., OŠLEJŠKOVÁ, H. Rufinamid - nová možnost v léčbě Lennox-Gastautova syndromu. *Farmakoterapie*, 2008, roč. 4, č. 6, s. 586-587.
- SANDER, J. W., SHORVON, S. D. Epidemiology of the epilepsies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*, November 1996, roč. 61, č. 5, s. 433-443.
- SERVÍT, Z. *Epilepsie*. První vydání. Praha: Avicenum, 1983. 280 s.
- SERVÍT, Z. *Etiopatogenetická diagnostika epilepsie*. První vydání. Praha: Avicenum, 1987. 122 s.
- SILBERNAGL, S., LANG, F. *Atlas patofyziologie*. Druhé české vydání. Praha: Grada publishing, a.s., 2012. 416 s. ISBN 978-80-247-3555-9.
- SUCHOPÁR, Josef, et al. *REMEDIA Compendium*. Třetí vydání. Praha: Panax, 1999. 772 s. ISBN 80-902126-5-4.
- SUO, C., LIAO, J., LU, X., FANG, K., HUA, Y., CHEN, L., CAO, D., HUANG, T., LI, B., LI, C. Efficacy and safety of the ketogenic diet in Chinese children. *Seizure*, April 2013, roč. 22, č. 3, s. 174–178.
- SVATÝ, J. *Epileptické syndromy u dětí v prvních třech letech života. Rozbor 742 případů ze specializovaného pracoviště*. První vydání. Praha: Avicenum, 1988. 108 s.
- THEODORE, W. H., SPENCER, S. S., WIEBE, S., LANGFITT, J. T., ALI, A., SHAFER, P. O., et al. Epilepsy in North America: a report prepared under the auspices of the global campaign against epilepsy, the International Bureau for Epilepsy, the International League Against Epilepsy, and the World Health Organization. *Epilepsia*, October 2006, roč. 47, č. 10, s. 1700-1722.

- TICHÝ, J. et al. *Neurologie*. Druhé doplněné vydání. Praha: Karolinum, 1998. 340 s. ISBN 80-7184-750-X.
- TOMLINSON, S. E., BOSTOCK, H., GRINTON, B., HANNA, M. G., KULLMANN, D. M., KIERNAN, M. C., SCHEFFER, I. E., BERKOVIC, S. F., BURKE, D. In vivo loss of slow potassium channel activity in individuals with benign familial neonatal epilepsy in remission. *Brain*, 2012, roč. 135, s. 3144-3152.
- TRAN, D. S., ODERMATT, P., LE, T. O., HUC, P., DRUET-CABANAC, M., BARENNE, H., et al. Prevalence of epilepsy in a rural district of central Lao PDR. *Neuroepidemiology*, 2006, roč. 26, č. 4, s. 199-206.
- VELEZ, A., ESLAVA-COBOS, J. Epilepsy in Colombia: epidemiologic profile and classification of epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*, January 2006, roč. 47, č. 1, s. 193-201.
- WANGH., S., LIN, K. L. Ketogenic diet: An Early Option for Epilepsy Treatment, Instead of A Last Choice Only. *Biomed J.*, January 2013, roč. 36, č. 1, s. 16-17.
- WOJCIAKA, R. B., MOJS, E., STANISLAWSKA-KUBIAK M., SAMBORSKIC, W. The serum zinc, copper, iron, and chromium concentrations in epileptic children. *Epilepsy Research*, March 2013 104, č. 1-2, s. 40-44.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Epilepsy: epidemiology, etiology and prognosis. Fact Sheet No. 165*. Geneva, WHO, 2001.
- ZÁRUBOVÁ, J. Epilepsie. In VLČEK a kol. *Klinická farmacie I*. První vydání. Praha: Grada Publishing, a.s., 2010. ISBN 978-80-247-3169-8. Kapitola 7.2, s. 247-276.