

Antiepileptika

Epilepsie je časté neurologické onemocnění s různorodými projevy. Prevalence je 8–9 případů na 1000 obyvatel^[1]. Charakteristickým projevem onemocnění jsou záchvaty. Záchvaty dělíme podle vzniku záchvatu na:

- **fokální** (záchvat vzniká v lokalizovaném ložisku v mozku), mohou probíhat s poruchou vědomí nebo bez ní, mohou probíhat s motorickými projevy (např. automatismy, klonické projevy) nebo s jinými projevy (zárazy v chování, kognitivní, emoční projevy),
- **generalizované** (záchvat vzniká najednou v celém mozku), probíhá vždy s poruchou vědomí a může být provázen motorickými projevy, nebo se může jednat o absenci – generalizovaný záchvat bez motorických projevů,
- **s neznámým začátkem**.

Dle typu záchvatů, kterými pacient trpí rozlišujeme **typ epilepsie** – fokální, generalizovaná, kombinovaná fokální a generalizovaná, neznámého typu.

Etiologie epilepsie může být různá – strukturální (po cévní mozkové příhodě, traumatu), genetická, infekční, metabolická (např. při porfyrii), autoimunitní nebo neznámá.

Onemocnění provází řada **komorbidit** – poruchy učení, intelektu, poruchy autistického spektra, deprese, poruchy hybnosti, spánku, GIT.^[2]

 *Podrobnější informace naleznete na stránce Epilepsie.*

 *Podrobnější informace naleznete na stránce Klasifikace epileptických záchvatů.*

Antiepileptika jsou léky, které potlačují projevy onemocnění.

Mechanismus účinku

Antiepileptika potlačují excitabilitu neuronů. Cílí na celou řadu receptorů – **sodíkové**, **vápníkové** nebo **draselné** kanály, **GABAergní** (inhibiční) nebo **glutamátové** (excitační) receptory nebo se mohou vázat na **synaptické proteiny**. Mechanismus účinku řady antiepileptik nebyl do detailu objasněn.

Úzkospektrá antiepileptika ovlivňují pouze na jednu z výše uvedených struktur:

- Na⁺ kanály – karbamazepin, eslikarbamazepin acetát, fenytoin, lakosamid,
- Ca²⁺ kanály – etosuximid, gabapentin, pregabalin,
- GABA – klobazam, klonazepam, fenobarbital, primidon, tiagabin, vigabatrin,
- Glutamát – perampanel,
- Vazba na synaptické proteiny – levetiracetam, brivaracetam.

Širokospektrá antiepileptika ovlivňují více nebo většinu z možných cílových struktur (valproát, lamotrigin, topiramát, flebamát, zonisamid).

Zásady léčby epilepsie

První pomoc při epileptickém záchvatu

Při probíhajícím epileptickém záchvatu zajišťujeme **prevenci poranění** – odstraníme nebezpečně předměty, podložíme hlavu, uvolníme oděv kolem krku. Nebráníme motorickým projevům záchvatu a vyčkáme odeznění záchvatu, ten by měl spontánně odeznít (motorické projevy do 5 minut, jiné projevy do 10 minut). Pokud po odeznění záchvatu pacient nenabude ihned vědomí, uložíme jej do stabilizované polohy.

V některých případech je třeba zajistit převoz do nemocnice, především:

- jedná-li se o první záchvat nebo kumulaci záchvatů,
- přetrvává-li dezorientace,
- pokud došlo k poranění, které vyžaduje ošetření,
- pokud se jedná o *Status epilepticus*.^[3]

Status epilepticus

Pokud epileptický záchvat neodezní do 5 minut v případě motorických projevů, případně do 10 minut v případě záchvatu bez motorických projevů, nebo pokud nastane další záchvat aniž by pacient nabyl vědomí, nastává *Status epilepticus*. Ten vyžaduje vždy co nejčasnější lékařskou péči. Cíle léčby jsou zajistit vitální funkce, zastavit záchvatovitý stav, objasnit jeho etiologii a zabránit recidivě – následná péče.^[3]

Pro léčbu *Status epilepticus* podáváme léky **intravenózně**:

- benzodiazepiny – diazepam nebo účinnější midazolam,
- dále antiepileptika – fenytoin, valproát, levetiracetam, fenobarbital, lakosamid^[4],
- při neúčinnosti thiopental, propofol^[3].

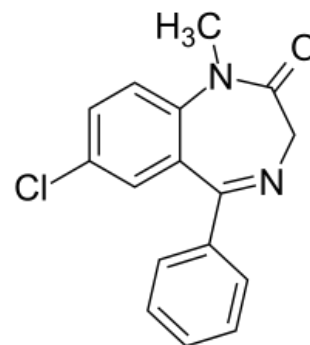
Dlouhodobá perorální léčba epilepsie

Cíl léčby je dosáhnout kompenzace záchvatů bez nepříjemných nežádoucích účinků a zajistit pacientovi optimální kvalitu života^[3]. Obecně většina nemocných na léčbu reaguje dobře.

Léčba **je zahájena monoterapií**, dávka je **postupně zvyšována** do podstatné redukce/vymizení záchvatů, do dosažení maximálních dávek nebo projevů lékové toxicity. Je-li monoterapie neúčinná tak je opakován stejný postup s jiným lékem. Až po dalším neúspěchu léčby (méně než v 10 %) je přistupováno ke kombinaci více antiepileptik^[5].

Predikce, resp. úprava individuální dávky se řídí odpovědí na léčbu hodnocené podle:

- **Dynamického principu** – posouzením typu křečí, jejich incidence a bezpečnosti léčby, volba antiepileptika se děje podle typu záchvatů, monitorují se krevní obraz, ALT, AST, GGT, EEG.
- **Kinetického principu** – odhad nebo úprava dávky prostřednictvím terapeutického monitorování (TDM), založeného na stanovení plazmatických koncentrací antiepileptika a jejich průběžné kontroly. Pohybuje-li se plazmatická koncentrace uvnitř stanoveného rozsahu, predikuje s vysokou pravděpodobností absenci křečí, protože zvyšuje práh neuronů pro křečovou pohotovost při přijatelném riziku nežádoucích účinků



Struktura diazepam

První epileptický záchvat obvykle není důvodem pro zahájení léčby. Před léčbou je třeba analyzovat kompletní výsledky biochemie a KO. Volbu antiepileptik určuje typ záchvatu, přesněji epileptický syndrom^[5].

Fokální záchvaty

1. Monoterapie první volby – levetiracetam, lamotrigin.
2. Monoterapie druhé volby – carbamazepin, eslicakrbamazepin acetát, lacosamid, zonisamid, topiramát, valproát.
3. Přídavná léčba – brivaracetam, klobazam, gabapentin, pregabalin.^[3]

Generalizované záchvaty s tonicko-klonickými křečemi

1. Monoterapie první volby – levetiracetam, lamotrigin.
2. Monoterapie druhé volby – topiramát, valproát.
3. Přídavná léčba – levetiracetam, pregabalin, zonisamid.^[3]

Absence

1. Monoterapie první volby – etosuximid, lamotrigin, valproát.
2. Monoterapie druhé volby – levetiracetam, topiramát.
3. Přídavná léčba – zonisamid.^[3]

Myoklinické záchvaty

1. Monoterapie první volby – levetiracetam, valproát.
2. Monoterapie druhé volby – lamotrigin.
3. Přídavná léčba – benzodiazepiny, levetiracetam, topiramát, zonisamid.^[3]

Kontrolou užívání léku je jeho hladina v séru, ta umožňuje také individuální stanovení dávky.^[5]

Léčba během těhotenství

Epilepsie není v žádném případě kontraindikace těhotenství, avšak závažným nežádoucím účinkem některých antiepileptik je teratogenita. Fenytoin, karbamazepin, valproát a fenobarbital jsou prokázanými teratogeny. Tyto léky nenasazujeme ženám v produktivním věku, není-li to nezbytné. Pokud to nezbytné je, je třeba zajistit vhodnou metodu kontracepce^[6].

Pro ženy plánující těhotenství (ideálně všechny v produktivním věku) je ideální volbou léčby **monoterapie** nejlépe **lamotriginem** případně gabapentinem.^[6]

Ukončení léčby

Ukončení léčby zvažujeme **nejdříve po 3 letech bez záchvatu** při EEG bez specifických EP grafoelementů, pomalu klesáme s dávkou (riziko rebound fenoménu!).^[5] **Náhlé ukončení léčby antiepileptiky je velkým rizikem.** Znamená náhlou ztrátu kontroly nad epilepsií a může vyvolat status epilepticus. Podobně i přechod

jednoho léčiva na druhé musí být veden s velkou opatrností.

Farmakorezistentní pacienti

Jedná se o compliantní pacienty, u kterých selhala dvě adekvátně zvolená antiepileptika v monoterapii nebo kombinaci v maximálních tolerovaných dávkách. Rezistence na léčbu antiepileptiky se objevuje až u **30 % pacientů** v odborných centrech. Vysvětlení může být několik, např. změny cílové struktury neuronů či zvýšená exprese transportérů. Následně dochází ke snížení koncentrace antiepileptik v těsné blízkosti ovlivňované struktury. Vhodné je také někdy zvážit, jestli se nejedná o nesprávně stanovenou diagnózu. Tito pacienti mohou být za určitých podmínek indikováni k chirurgické léčbě^[3].

 *Podrobnější informace naleznete na stránce Chirurgická léčba epilepsie.*

Farmakokinetika

Optimálně by hladina antiepileptika měla při použití dávkování co nejméně kolísat a měla by být co nejméně ovlivňována dalšími faktory. Naopak použité antiepileptikum by mělo co nejméně ovlivňovat léky podávané v jiných indikacích i látky endogenní.

Farmakokinetické parametry klasických antiepileptik jsou si do určité míry podobné. **Po p.o. podání se dobře vstřebávají**, váží se na plazmatické bílkoviny, jsou **extenzivně metabolizována v játrech**, kde často indukují CYP systém a v menší míře i systém konjugací (výjimkou je valproát, který jaterní enzymatický systém inhibuje). Poskytují tedy široký prostor pro vznik četných **lékových interakcí**. Většina antiepileptik přestupuje do mateřského mléka. Některá nová antiepileptika mají farmakokinetické vlastnosti odlišné, např. nevykazují vazbu na plazmatické bílkoviny nebo se v játrech vůbec nemetabolizují.

Farmakokinetika většiny antiepileptik je **lineární** s výjimkou fenytoinu (exponenciální růst hladiny).

Většina antiepileptik dostatečně **dlouhý poločas** (dávkování jednou až dvakrát denně), případně se používají formy s prodlouženým uvolňováním. U některých pacientů přesto dochází k významnému kolísání hladiny s možnými obdobími **přechodné intoxikace nebo relapsu záchvatů**. Výjimkou počtu denních dávek gabapentin, který je nutné podávat ve třech až čtyřech dávkách pro jeho omezené vstřebávání ze střeva.

U starších pacientů se farmakokinetické vlastnosti mění. Volné frakce antiepileptik jsou vyšší, clearance snížena a poločas prodloužen. Snížení ledvinových funkcí může vést k **hromadění antiepileptik** vylučovaných ledvinami (gabapentin, pregabalin, vigabatrin, topiramát, zonisamid, sultiam, fenytoin).

Nežádoucí účinky a interakce

Nežádoucí účinky dělíme do tří základních skupin:

- **Typ A (závislé na dávce)** – většina antiepileptik ovlivňuje funkci nervového systému jako **kognici** (většinou zpomalení, porucha paměti), dále způsobují závratě, ospalost, změny spánku, vyvolávají ataxii, poruchy vidění a třes. Vedou také ke **změnám tělesné hmotnosti**, ať již k nárůstu (valproát, vigabatrin) či k úbytku (topiramát, zonisamid). S prodloužováním doby léčby se může objevit **hyperplazie dásní** a polyneuropatie (fenytoin), megaloblastová anémie z poruchy metabolismu kyseliny listové, poruchy zorného pole (vigabatrin), osteoporóza či tyreopatie (karbamazepin).
- **Typ B (alergie a idiosynkrazie)** – okamžité vysazení antiepileptika, nejzávažnější jsou alergické reakce (lamotrigin), hepatopatie (karbamazepin, valproát) a poruchy krvetvorby (karbamazepin, fenytoin).
- **Typ C (teratogenní)** – přisuzovány zejména **valproátu**, zahrnují zvláště poškození tvorby neuronální trubice typu spina bifida. Antiepileptika jako léková skupina patří mezi suspektní teratogeny.

Interakcí antiepileptik navzájem nebo jejich interakcí s jinými léčivy může být účinnost látek významně snížena, případně zvýšena toxicita. Většina interakcí způsobena ovlivněním na úrovni jaterního metabolismu. Zejména silné induktory mohou ovlivnit biotransformaci a snížit hladinu i účinnost jiných antiepileptik a léků (např. warfarinu, kortikoidů, cytostatik, hormonálních kontraceptiv).

Silnými inhibitory jsou valproát nebo stiripentol. Hypoalbuminemie a vytěsnění z vazby na bílkovinu při uremii zvyšuje volnou frakci antiepileptik. Lékem volby jsou v tomto případě antiepileptika s nízkou vazbou na bílkoviny a s nízkou úrovní jaterní metabolizace (gabapentin, pregabalin, levetiracetam, topiramát).

Inhibitory karboanhydrázy (topiramát, zonisamid, sultiam, acetazolamid) snižují renální exkreci citrátu a zvyšují pH moči. Mohou způsobit hyperchloremii, metabolickou acidózu se zvýšeným rizikem nefrolitiázy, osteomalacii a omezení růstu u dětí. Neměly by se navzájem kombinovat.

Rozdělení antiepileptik dle generací

Dělení antiepileptik na generace nebere v potaz ani chemickou strukturu, ani mechanismus účinku, ale pouze rok zavedení do praxe.^[7] Tradiční dělení antiepileptik do generací vypadá takto:

1. Generace (zhruba meziválečné období) – fenobarbital, fenytoin, etosuximid.
2. Generace (zhruba 50. až 80. léta) – karbamazepin, valproát a benzodiazepiny.
3. Generace (léky registrované od 90. let do současnosti - nová antiepileptika) - především lamotrigin, levetiracetam, topiramát, lakosamid, zonisamid, gabapentin, pregabalin a další.^[5]

Jelikož většina dnes používaných látek spadá do třetí generace, můžeme se dnes setkat s alternativním rozdělením, které slučuje první a druhou generaci, a naopak do dvou generací rozděluje látky registrované od zhruba od 90. let:

1. Generace – fenobarbital, fenytoin, etosuximid, karbamazepin, valproát a benzodiazepiny.
2. Generace – flebamát, gabapentin, lamotrigin, levetiracetam, tiagabin, topiramát, pregabalin a zonisamid.
3. Generace – lacosamid, eslicarbamazepin acetát, rufinamid, brivaracetam, perampanel, vigabatrin a klobazam.^[7]

Přehled antiepileptik

Širokospektrá antiepileptika

Látky s širokým účinkem použitelné v řadě indikací, obvykle léčiva volby.

Valproát

Mechanismus účinku: širokospektré antiepileptikum, blokuje Na^+ i Ca^{2+} a také potencuje GABA, *Indikace:* všechny typy záchvatů, lék volby u generalizovaných záchvatů, *Nežádoucí účinky:* celkem značné - tremor, nárůst hmotnosti, hepatotoxicita, trombocytopenie, teratogenita!^[1]

Lamotrigin

Mechanismus účinku: působí na Na^+ i Ca^{2+} a tlumí působení excitačních aminokyselin, *Indikace:* fokální i generalizované záchvaty, lék volby u žen ve fertilním věku - lze použít i v těhotenství, v psychiatrii jako "stabilizátor nálady" *Nežádoucí účinky:* zčervenání, vyrážky, toxická epidermální nekrolýza - vyskytuje se při rychlém nasazení vysokých dávek, somnolence, ataxie, diploidie^{[1][6]}

Topiramát

Mechanismus účinku: velmi širokospektré antiepileptikum, působí na Na^+ i Ca^{2+} kanály, blokuje AMPA glutamátové receptory, potencuje GABA, slabě inhibuje karboanhydrázu, *Indikace:* velice široké - fokální i generalizované záchvaty u dětí i dospělých, migréna *Nežádoucí účinky:* somnolence, poruchy koncentrace, kognice, parestézie - zhoršují se při rychlé titraci dávky^{[1][6]}

Zonisamid

Mechanismus účinku: blokáda Na^+ i Ca^{2+} kanálů inhibice karboanhydrázy, modulace dopaminergních a serotonergních systémů, *Indikace:* terapie fokálních záchvatů, *Nežádoucí účinky:* somnolence, ataxie, ale i závažné kožní reakce - titrovat dávku pomalu^{[1][6]}

Levetiracetam

Mechanismus účinku: úplně nevíme, váže se na synaptický vezikulární protein SV2A, *Indikace:* fokální záchvaty, generalizované tonicko-klonické záchvaty, myoklonické záchvaty, *Nežádoucí účinky:* jen vzácně agresivita, prakticky nemá lékové interakce^{[1][6]}

Klonazepam

Mechanismus účinku: potenciace GABA, *Indikace:* i.v. při status epilepticus, fokální i generalizované záchvaty - vyhrazen pro rezistenci na jiná antiepileptika^[1]

Úzkospektrá antiepileptika

Látky s úzkým účinkem vyhrazené pro specifické epileptické syndromy, jako přídatná terapie, případně nové látky zatím čekající na rozšíření indikace.

Fenobarbital

Mechanismus účinku: působí na GABA_A receptory, *Indikace:* z důvodu nežádoucích účinků dnes velmi omezené, působí na fokální a generalizované tonicko-klonické záchvaty, široké uplatnění ve veterinární praxi nebo v rozvojových zemích, *Nežádoucí účinky:* útlum, deprese, behaviorální změny^[1]

Primidon

proléčivo - v játrech je metabolizován na fenobarbital, *Mechanismus účinku:* potenciace GABA, *Indikace:* fokální a generalizované tonicko-klonické záchvaty - pouze jako přídatná terapie, *Nežádoucí účinky:* útlum, ataxie^[1]

Fenytoin

Mechanismus účinku: blokáda Na^+ kanálů, *Indikace:* fokální epilepsie (lék druhé volby), zhoršuje generalizované formy, *Nežádoucí účinky:* poměrně četné - nystagmus, ataxie^[1]

Etosuximid

Mechanismus účinku: inhibice Ca^{2+} kanálů typu T, *Indikace:* absence, *Nežádoucí účinky:* značné, především na GIT^[1]

Karbamazepin

Mechanismus účinku: blokáda Na^+ kanálů, *Indikace:* lék volby u fokálních záchvatů, *Metabolismus:* je substrátem a zároveň silným induktorem CYP 3A4, snižuje účinek řady léků (hormonální antikoncepce!, warfarin!, další antiepileptika, doxycyklin, theofylin, kortikoidy, tricyklická antidepresiva), *Nežádoucí účinky:*

somnolence, diplopie, vertigo^[1]

Klobazam

Mechanismus účinku: potenciace GABA (benzidiazepinový derivát), *Indikace:* fokální i generalizované záchvaty u farmakorezistentní epilepsie^[1]

Flebamát

Mechanismus účinku: ovlivnění Na^+ i Ca^{2+} kanálu a blokáda NMDA receptoru pro glutamát, *Indikace:* v ČR pouze Lennox-Gastautův syndrom z důvodu možných nežádoucích účinků, *Nežádoucí účinky:* aplastická anémie, hepatální selhání^{[1][6]}

Gabapentin

Mechanismus účinku: ovlivnění Ca^{2+} kanálu, zvýšení syntézy GABA *Indikace:* periferní neuropatie, fokální epilepsie, *Nežádoucí účinky:* zvýšení hmotnosti^{[1][6]}

Pregabalin

Mechanismus účinku: ovlivnění Ca^{2+} kanálu, *Indikace:* periferní neuropatie, úzkostná poruchám přídatná terapie u fokálních záchvatů *Nežádoucí účinky:* somnolence, závratě, nárůst váhy^{[1][6]}

Tiagabin

Mechanismus účinku: inhibice zpětného vychytávání GABA, *Indikace:* fokální záchvaty (generalizované zhoršuje), *Nežádoucí účinky:* somnolence, závrať, anxieta, deprese, *Interakce:* substrát P450 - induktory zrychlují metabolismus^{[1][6]}

Vigabatrin

Mechanismus účinku: zvýšení koncentrace GABA v synaptické štěrbině, *Indikace:* Westův syndrom (infantilní spasmus)^{[1][6]}

Lakosamid

Mechanismus účinku: blokáda Na^+ kanálů, *Indikace:* přídatná terapie u fokálních záchvatů, *Nežádoucí účinky:* závratě, bolesti hlavy, nevolnost, rozmazané vidění - nevhodný pro pacienty s rizikem suicida^[6]

Rufinamid

Mechanismus účinku: není objasněn, pravděpodobně interakce v Na^+ kanály, *Indikace:* Lennox-Gastautův syndrom^{[1][6]}

Eslikarbamazepin acetát

Mechanismus účinku: blokáda Na^+ kanálů, *Indikace:* fokální záchvaty, *Nežádoucí účinky:* závratě, ospalost - časté (1 z 10), *Interakce:* prakticky žádné (přestože je strukturně podobný karbamazepinu)^[6]

Perampanel

Mechanismus účinku: antagonist glutamátových AMPA receptorů, *Indikace:* přídatná terapie u fokálních záchvatů, *Nežádoucí účinky:* závratě, ospalost^[6]

Brivaracetam

Mechanismus účinku: vazba na synaptický vezikulární protein SV2A, *Indikace:* přídatná terapie u fokálních záchvatů^[6]

Odkazy

Použitá literatura

1. KUBA, Robert. Antiepileptika a jejich klinické použití v epileptologii. *Praktické lékárenství* [online]. 2010, roč. 10, vol. 6, no. 2, s. 62-66, dostupné také z <https://www.solen.cz/artkey/lek-201002-0002_Antiepileptika_a_jejich_klinicke_pouziti_v_epileptologii.php>. ISSN 1803-5329.
2. MARUŠIČ, Petr, Hana OŠLEJŠKOVÁ a Milan BRÁŽDIL. Classification of the epileptic seizures and classification of the epilepsies ILAE 2017. *Neurologie pro praxi*. 2018, vol. 19, no. 1, s. 32-36, ISSN 1213-1814. DOI: 10.36290/neu.2018.075 (<http://dx.doi.org/10.36290%2Fneu.2018.075>).
3. MARUŠIČ, Petr, et al. *Soubor minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií* [online]. - vydání. 2017. Dostupné také z <www.epistop.cz>. ISBN 978-80-906982-0-8.
4. STRZELCZYK, Adam, Johann Philipp ZÖLLNER a Laurent M. WILLEMS. Lacosamide in status epilepticus: Systematic review of current evidence. *Epilepsia*. 2017, roč. 6, vol. 58, s. 933-950, ISSN 0013-9580. DOI: 10.1111/epi.13716 (<http://dx.doi.org/10.1111%2Fepi.13716>).
5. SEIDL, Zdeněk a Jiří OBENBERGER. *Neurologie pro studium i praxi*. 1. vydání. Praha : Grada Publishing, 2004. ISBN 80-247-0623-7.
6. SYNEK, Stanislav. *Novinky v neurologii*. Příspěvek na konferenci Farmakologie a farmakoterapie vybraných onemocnění. Praha. 2019.
7. LAPENNA, Paul a Laura M. TORMOEHLN. The Pharmacology and Toxicology of Third-Generation Anticonvulsant Drugs. *Journal of Medical Toxicology*. 2017, roč. 4, vol. 13, s. 329-342, ISSN 1556-9039. DOI: 10.1007/s13181-017-0626-4 (<http://dx.doi.org/10.1007%2Fs13181-017-0626-4>).

Související články

- Epilepsie
- Chirurgická léčba epilepsie