


# Uživatel: Horrymir/Pískoviště/Hokus pokus

Stručné vysvětlení patofyziologie, projevů a klasifikace epileptických záchvatů:

 Epilepsie ([https://www.youtube.com/watch?v=ONvvTbKR\\_UA](https://www.youtube.com/watch?v=ONvvTbKR_UA))

**Epilepsii (EP) rozumíme opakované záchvaty přechodné mozkové dysfunkce podmíněné excesivními výboji mozkových neuronů** → depolarizace více neuronů současně (parciální záchvaty / generalizované) → ztráta vědomí, zmatenost, křeče, EEG změny, vegetativní příznaky, parestázie, psychické příznaky<sup>[1]</sup>, i trhání koutků úst. Při veškerých záchvatech však dochází ke ztrátě vnímání okolí.

EPILEPSY - Seizure disorder  
La recurring & unpredictable  
Seizures  
GENERALIZED SEIZURES  
BOTH HEMISPHERES



Výskyt v populaci: 3–5 %, u dětí 0,5–1 %.<sup>[2]</sup>

- typické je **opakovaní epileptických záchvatů = náhlé, vůlí neovlivnitelné, epizodické změny činnosti mozku**
- projeví se změnou jednání, chování, poruchou vědomí
- změny senzomotoriky + autonomních funkcí
- příčinou porucha rovnováhy mezi excitačními + inhibičními mechanismy určité sk. neuronů → abnormální výboje v CNS
- EP záchvat se může projevit i subklinicky (změny EEG)
- určitý podnět může v některých případech vyvolat záchvat<sup>[1]</sup>

## Charakteristika záchvatů

- **parciální** (fokální, lokální) **záchvaty** – začínají stereotypně v části 1 hemisféry, většinou v kůře, záchvaty: jednoduché – simplexní (bez poruchy vědomí) a komplexní (s poruchou vědomí)
- pokud následně generalizují → **sekundárně generalizované záchvaty**
- **primárně generalizovaný záchvat** – od začátku oboustranný (při zasažení rozsáhlé oblasti mozku)
- některé záchvaty typický EEG obraz (např. petit mal: hrot – vlna 3/s)<sup>[1]</sup>
- **aura** – je bezprostřední pocit před ztrátou vědomí, která může mít nejrůznější charakter podle lokalizace epileptického ložiska
- **pozáchvatové výpadové projevy** – např. pozáchvatová hemiparéza, nebo afazie trvají obvykle několik hodin, někdy jen několik minut

## Výskyt, průběh a prognóza

- asi 5 % populace prodělá alespoň 1krát v životě EP záchvat x jen 0,5% trpí opakovanými EP záchvaty
- 1. záchvat do 20. roku věku (75 % epileptiků)
- léky účinné u 75–90 % epilepsií (viz Chirurgická léčba epilepsie)<sup>[1]</sup>


## Etiologie epilepsie

- u parciálních záchvatů způsobuje epileptogenní podnět opakování EP záchvatů

**etiopatogenetické faktory vzniku parciálních (i sekundárně generalizovaných) záchvatů:**

1. **prenatálně** – choroby matky v těhotenství, perinatální hypoxie, ischemie, porodní trauma, kongenitální malformace, genetické poruchy
  2. **u novorozenců** – hypokalcémie, hypoglykémie, asfyxie, hyperhydratace, vrozené metabolické poruchy, hyperbilirubinémie aj.
  3. **u kojenců** – febrilní křeče, infekce CNS, kongenitální defekty aj.
  4. **v dětství** – trauma, kongenitální defekty, AV malformace, infekce CNS
  5. **v dospívání a dospělosti** – trauma, nádory CNS, abstinenční příznak, AV malformace, infekce CNS
  6. **v pozdní dospělosti a stáří** – navíc cévní rezidua, degenerativní choroby
- epileptický záchvat může být klinickým projevem jiného patolog. procesu = **symptomatický (sekundární) záchvat** – nádor, zánět CNS, trauma, krvácení do mozku; tato forma může člověka postihnout v jakémkoliv věku, přičemž ve stáří následkem změn je běžnější.



Epilepsie	
Epilepsy	
	
Výskyt epilepsie na 100 000 obyvatelů v roce 2004.	
<b>Patogeneze</b>	náhlá a přechodná porucha funkce nervových buněk
<b>Klasifikace a odkazy</b>	
<b>MeSH ID</b>	D004827 ( <a href="https://www.medvik.cz/bmc/link.do?id=D004827">https://www.medvik.cz/bmc/link.do?id=D004827</a> )
<b>OMIM</b>	604233 ( <a href="https://omim.org/entry/604233">https://omim.org/entry/604233</a> ), 254770 ( <a href="https://omim.org/entry/254770">https://omim.org/entry/254770</a> ), 600669 ( <a href="https://omim.org/entry/600669">https://omim.org/entry/600669</a> ), 600512 ( <a href="https://omim.org/entry/600512">https://omim.org/entry/600512</a> )
<b>MedlinePlus</b>	000694 ( <a href="https://medlineplus.gov/ency/article/000694.htm">https://medlineplus.gov/ency/article/000694.htm</a> )
<b>Medscape</b>	1184846 ( <a href="https://medicine.medscape.com/article/1184846-overview">https://medicine.medscape.com/article/1184846-overview</a> )

- epilepsie manifestující se až v pokročilém věku = **epilepsia tarda**
- **kryptogenní epilepsie** = předpokládá organickou etiologii
- **posttraumatická epilepsie** – za 6 měsíců až 2 roky po úrazu (traumatické intrakraniální krvácení, impresivní fraktura kalvy, záchvat těsně po úrazu, amnézie delší než 24 hod.)
- **primárně generalizovaná epilepsie** – Idiopatická epilepsie – nemá prokázanou příčinu, předpokládá se genetická predispozice a projeví se nejpozději do 25 let věku.<sup>[1]</sup>

## Patogeneze epilepsie

- náhlá a přechodná porucha funkce nervových buněk
- epilepsii působí **neurony poškozené** (s nekontrolovatelnou činností a zvýšenou elektrickou aktivitou), obvykle alespoň částečně izolované, s redukcí axosomatických inhibičních synapsí (mediátory GABA a glycin)
- změny v temporálním laloku nejčastější (temporální epilepsie)<sup>[2]</sup>
- propagací paroxysmálních výbojů do struktur kmene (ARAS) dochází k projekci impulzů do obou mozkových hemisfér → následná **ztráta vědomí**
- EP záchvat **elektrofyzilogicky**: nekontrolovaný, synchronní výboj skupiny gangliových buněk v mozku
- klinické projevy odráží oblast mozku, kde výboj začal – epileptické ložisko (fokus)
- **záchvatová pohotovost** – individuální, podmíněna geneticky, podléhá vnitřním i zevním podmínkám organismu
- výše záchvatového prahu kolísá s věkem (v dětství nižší, v dospělosti stoupá, po 60. roce opět klesá)<sup>[1]</sup>

## Epileptické ložisko

Základním patologickým mechanismem je epileptické ložisko (fokus); jde o různě rozsáhlou populaci neuronů s patologickou elektrickou aktivitou. V neuronech, resp. v jejich membránách dochází k akční depolarizaci (paroxysmální depolarizační posun), což způsobuje hyperexcitabilitu a v ložisku dochází k abnormálním výbojům, dochází dále k projevům hyperautorytmicity a hypersynchronie. Ložisko může být dlouhou dobu klinicky němé a při překročení záchvatového prahu dojde k manifestaci záchvatu s projevy epileptického paroxysmu. Charakter vlastního záchvatu je vždy dán lokalizací výboje a jeho šířením.

## Klasifikace epileptických záchvatů

**Epileptický záchvat** je příznakem epilepsie; může se vyskytovat u řady onemocnění.

- typ záchvatů určí: anamnéza, pozorování, EEG
- stanovení typu záchvatu přispívá k lokalizaci epilepsie v CNS, po etiologii pátráme až zobrazovacími metodami
- **primární epilepsie** – silná genetická predispozice, podkladem není žádná strukturální, metabolická či patologická abnormita, v období mezi záchvaty nejsou odchylky od normy
- **sekundární (symptomatická) epilepsie** – provází jiná onemocnění CNS, prognóza horší než primární epilepsie<sup>[1]</sup>

### Parciální epileptický záchvat (fokální, ložiskový)

- lokalizovanost epileptického výboje, který se může šířit do okolí, nebo i sekundárně generalizovat; parciální záchvaty jsou projevem lokalizované (fokální) léze mozku
- vždy sekundární (nádor, zánět)<sup>[1]</sup>

### Parciální simplexní záchvat

- vědomí zachováno, s příznaky:
  - **motorickými** (tonické / klonické) – 1 segment končetiny, Jacksonská motorická epilepsie, adverzivní záchvaty (z gyrus praecentralis)
  - **senzorickými** – pseudohalucinace, iluze, parestézie, bolest, Jacksonská senzitivní epilepsie (z gyrus postcentralis a senzorické kůry)
  - **autonomními** – TF, DF, nauzea, zčervenání, bolest
  - **psychickými** – dreamy states, deja vu, depersonalizace (z limbického systému a kůry)<sup>[1]</sup>

### Parciální záchvat s komplexní symptomatologií

- vědomí porušeno: (temporální epilepsie) – aura (unciformní krize, depersonalizace, halucinace / iluze, abdominální aura), záchvat (pohledem nepřítomný, stereotypní pohyby)
  - **ztráta vědomí navazuje** na parciální simplexní záchvat
  - **ztráta vědomí od začátku**<sup>[1]</sup>

### Parciální záchvat sekundárně generalizovaný

- parc. → do kmene → ztráta vědomí → talamokortikální okruh → do obou hemisfér
- prodromy → aura → iktus → postparoxysmální období
  - **parciální simplexní záchvat se sekundární generalizací**
  - **komplexní parciální záchvat se sekundární generalizací**
  - **parciální simplexní záchvat v komplexní se sekundární generalizací**<sup>[1]</sup>

## Generalizovaný epileptický záchvat

- bilaterálně lokalizované záchvaty, symetrické bez ložiskového začátku
- začátky epileptických výbojů se lokalizují do mezodiencefalické retikulární formace a projikují se difuzně po celém mozku
- s křečemi (konvulzivní) / bez křečí (non-konvulzivní)
- porucha vědomí záchvat uvádí, bez aury, primární i sekundární
- typický průběh má tři fáze: Období před záchvatem – *aura* (může chybět); samotný *záchvat*, jenž trvá i několik minut; posléze pacient upadá do *spánku*.
  - **absence** (petit mal): „zaráz“ (zakoukání, záškuby víček), zblednutí / zčervenání, EEG: hrot / pomalá vlna
    - **typická absence**
    - **atypická absence**
  - **myoklonický záchvat** – rychlé sval. záškuby bez ztráty vědomí, EEG: výboj hrotů
  - **tonický záchvat** (*Westův syndrom*) – tonické spazmy trupu a flexe HKK, extenze DKK, u dětí, mentální retardace, pády
  - **klonický záchvat** (*dětská a Janzova juvenilní myoklonická epilepsie*) – menší frekv. záškubů než myoklonus, ztráta vědomí, děti
  - **atonický záchvat** (astatický záchvat, *Lenoxův-Gastautův syndrom*) – ztráta tonu posturálních svalů → náhlý pád k zemi, nemusí být porucha vědomí
  - **tonicko-klonický záchvat** (grand mal) – ztráta vědomí, pád, cyanóza, salivace, areflexie zornic, (1) *tonická fáze* (EEG: vysoké symetrické hroty) → (2) *tonicko-klonická fáze* (↑TK, TF, tonické kontrakce a krátké relaxace, EEG: vysoké pomalé vlny / komplexy hrot/vlna) → (3) *fáze uvolnění* (ochabnutí svalů a inkontinence, EEG: izoelektrická linie) → probuzení a zmatenost / spánek<sup>[1]</sup>

## Neklasifikované záchvaty

### Status epilepticus

- 90 % nekomplikovaných generalizovaných záchvatů trvá méně než 2 minuty, zřídka do 5 minut, tzn. je nutné jako status epilepticus (SE) léčit každý záchvat trvající 5, nejvýše 10 minut. Mortalita generalizovaného tonicko-klonického SE je 10–20 %.
- porucha vědomí i mezi záchvaty → může dojít k poškození mozku
- urgentní stav! (vyčerpání, ↑TK)<sup>[1]</sup>
- doprovázen horečkou, leukocytozou, acidozou a hrozí energetické vyčerpání a kolaps organismu, mozková hypoxie z respirační hypoventilace a mozkový edém

## Diagnostika

- největší význam má **anamnéza** a objektivní **popis záchvatu**
- klinický nález (někdy i EEG) mohou být mezi záchvaty v normě
- pečlivě se ptáme na anamnézu v dětství a před porodem
- úrazy, febrilní křeče
- vjemy + pocity před záchvatem, okolnosti + průběh záchvatu
- počet záchvatů, kdy byl poslední, zda předcházel abúzus alkoholu, spánková deprivace nebo jiný rizikový faktor
- užívání léků
- **CT** a **MRI** → vyloučení sekundarity
- pro monitorování průběhu choroby, vhodnosti a úspěšnosti terapie hl. **EEG**
- **perfuzní SPECT** pomáhá odlišit primární a sekundární epileptické ložisko
- **PET** má význam výzkumný s možností detailně sledovat regionální průtok a metabolismus mozku
- EEG záznam je někdy u nemocných s epilepsií normální, při užití aktivačních metod (spánková deprivace) a dlouhodobém monitorování je EEG nález patologický více než v 90 % případů epilepsie<sup>[1]</sup>



EEG záznam epileptického záchvatu u dítěte

## Morfologické změny mozku

- **primární epilepsie:** žádné specifické morfologické změny, kt. by EP spolehlivě vysvětlily, u řady případů však změny existují (dysgenetické fokusy mozkové kůry vzniklé v průběhu intrauterinního vývoje, fokální jizvy mozkové kůry, úbytek neuronů sledovaný zmnožením glie)
- **sekundární epilepsie:** nejrůznější patologické stavy, na 150 genetických syndromů je spojeno s epileptickými projevy<sup>[2]</sup>

## Léčba epilepsie

### Primární

- zajištění okolí (odstranění předmětů, o které by se nemocný mohl poranit), podložení hlavy, při generalizovaném záchvatu aplikovat diazepam (10 mg i.v., nebo 1 amp. per rectum)

### Životospráva

- zakazujeme alkohol, řízení auta, nebezpečnou práci, bráníme dlouhému spánku
- doporučujeme ketogenní dietu, monofázický spánek, opatrnost při sportu
- předpokladem úspěšné léčby

## Antiepileptika

**Epilepsie** je časté neurologické onemocnění s různorodými projevy. Prevalence je 8–9 případů na 1000 obyvatel<sup>[3]</sup>. 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.<sup>[4]</sup>

 *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<sup>+</sup> kanály – karbamazepin, eslikarbamazepin acetát, fenytoin, lakosamid,
- Ca<sup>2+</sup> 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 probíhající epileptické 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 odeznět (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*.<sup>[5]</sup>

### 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.<sup>[5]</sup>

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

- benzodiazepiny – diazepam nebo účinnější midazolam,
- dále antiepileptika – fenytoin, valproát, levetiracetam, fenobarbital, lakosamid<sup>[6]</sup>,
- při neúčinnosti thiopental, propofol<sup>[5]</sup>.

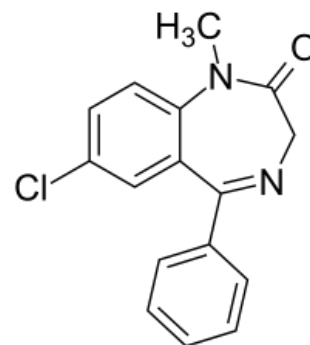
## Dlouhodobá perorální léčba epilepsie

**Cíl léčby** je dosáhnout kompenzace záchvatů bez nepříjemných nežádoucích účinků a zajistit pacientovi optimální kvalitu života<sup>[5]</sup>. 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<sup>[7]</sup>.

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<sup>[7]</sup>.

### 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.<sup>[5]</sup>

### Generalizované záchvaty s tonicko-klonickými křečemi

1. Monoterapie první volby – levetiracetam, lamotrigin.
2. Monoterapie druhé volby – topiramát, valproát.
3. Přídavná léčba – levetiracetam, pregabalin, zonisamid.<sup>[5]</sup>

### Absence

1. Monoterapie první volby – etosuximid, lamotrigin, valproát.
2. Monoterapie druhé volby – levetiracetam, topiramát.
3. Přídavná léčba – zonisamid.<sup>[5]</sup>

### Myoklinické záchvaty

1. Monoterapie první volby – levetiracetam, valproát.
2. Monoterapie druhé volby – lamotrigin.
3. Přídavná léčba – benzodiazepiny, levetiracetam, topiramát, zonisamid.<sup>[5]</sup>

Kontrolou užívání léku je jeho hladina v séru, ta umožňuje také individuální stanovení dávky.<sup>[7]</sup>

### 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<sup>[8]</sup>.

Pro ženy plánující těhotenství (ideálně všechny v produktivním věku) je ideální volbou léčby **monoterapie** nejlépe **lamotriginem** případně gabapentinem.<sup>[8]</sup>

### Ukončení léčby

Ukončení léčby zvažujeme **nejdříve po 3 letech bez záchvatu** při EEG bez specifických EP grafoelementů, pomalu klesáme s dávkou (riziko rebound fenoménu!).<sup>[7]</sup> **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<sup>[5]</sup>.

 *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.<sup>[9]</sup> 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.<sup>[7]</sup>

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.<sup>[9]</sup>

## Přehled antiepileptik

### Širokospektrá antiepileptika

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

#### Valproát

*Mechanismus účinku:* širokospektré antiepileptikum, blokuje  $\text{Na}^+$  i  $\text{Ca}^{2+}$  a také potencuje GABA, *Indikace:* všechny typy záchvatů, lék volby u generalizovaných záchvatů, *Nežádoucí účinky:* celkem značné - tremor, nárůst hmotnosti, hepatotoxicita, trombocytopenie, teratogenita!<sup>[3]</sup>

#### Lamotrigin

*Mechanismus účinku:* působí na  $\text{Na}^+$  i  $\text{Ca}^{2+}$  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<sup>[3][8]</sup>

#### Topiramát

*Mechanismus účinku:* velmi širokospektré antiepileptikum, působí na  $\text{Na}^+$  i  $\text{Ca}^{2+}$  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<sup>[3][8]</sup>

#### Zonisamid

*Mechanismus účinku:* blokáda  $\text{Na}^+$  i  $\text{Ca}^{2+}$  kanálů inhibice karboanhydrázy, modulace dopaminergních a serotonergních systémů, *Indikace:* terapie fokálních záchvatů, *Nežádoucí účinky:* somnolence, ataxie, ale i závažné kožní reakce - titrovat dávku pomalu<sup>[3][8]</sup>

#### 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<sup>[3][8]</sup>

#### Klonazepam

*Mechanismus účinku:* potenciace GABA, *Indikace:* i.v. při status epilepticus, fokální i generalizované záchvaty - vyhrazen pro rezistenci na jiná antiepileptika<sup>[3]</sup>

### 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  $\text{GABA}_A$  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<sup>[3]</sup>

#### 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<sup>[3]</sup>

#### Fenytoin

*Mechanismus účinku:* blokáda  $\text{Na}^+$  kanálů, *Indikace:* fokální epilepsie (lék druhé volby), zhoršuje generalizované formy, *Nežádoucí účinky:* poměrně četné - nystagmus, ataxie<sup>[3]</sup>

#### Etosuximid

*Mechanismus účinku:* inhibice  $\text{Ca}^{2+}$  kanálů typu T, *Indikace:* absence, *Nežádoucí účinky:* značné, především na GIT<sup>[3]</sup>

#### Karbamazepin

*Mechanismus účinku:* blokáda  $\text{Na}^+$  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<sup>[3]</sup>

### Klobazam

*Mechanismus účinku:* potenciace GABA (benzidiazepinový derivát), *Indikace:* fokální i generalizované záchvaty u farmakorezistentní epilepsie<sup>[3]</sup>

### Flebamát

*Mechanismus účinku:* ovlivnění  $\text{Na}^+$  i  $\text{Ca}^{2+}$  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<sup>[3][8]</sup>

### Gabapentin

*Mechanismus účinku:* ovlivnění  $\text{Ca}^{2+}$  kanálu, zvýšení syntézy GABA *Indikace:* periferní neuropatie, fokální epilepsie, *Nežádoucí účinky:* zvýšení hmotnosti<sup>[3][8]</sup>

### Pregabalin

*Mechanismus účinku:* ovlivnění  $\text{Ca}^{2+}$  kanálu, *Indikace:* periferní neuropatie, úzkostná porucham přídatná terapie u fokálních záchvatů *Nežádoucí účinky:* somnolence, závratě, nárůst váhy<sup>[3][8]</sup>

### Tiagabin

*Mechanismus účinku:* inhibice zpětného vychytávání GABA, *Indikace:* fokální záchvaty (generalizované zhoršuje), *Nežádoucí účinky:* somnolence, závrať, anxieta, deprese, *Interakce:* substrát P450 - induktory zrychlují metabolismus<sup>[3][8]</sup>

### Vigabatrin

*Mechanismus účinku:* zvýšení koncentrace GABA v synaptické štěrbině, *Indikace:* Westův syndrom (infantilní spasmus)<sup>[3][8]</sup>

### Lakosamid

*Mechanismus účinku:* blokáda  $\text{Na}^+$  kanálů, *Indikace:* přídatná terapie u fokálních záchvatů, *Nežádoucí účinky:* závratě, bolesti hlavy, nevolnost, rozmazané vidění - nevhodný pro pacienty s rizikem suicida<sup>[8]</sup>

### Rufinamid

*Mechanismus účinku:* není objasněn, pravděpodobně interakce v  $\text{Na}^+$  kanály, *Indikace:* Lennox-Gastautův syndrom<sup>[3][8]</sup>

### Eslikarbamazepin acetát

*Mechanismus účinku:* blokáda  $\text{Na}^+$  kanálů, *Indikace:* fokální záchvaty, *Nežádoucí účinky:* závratě, ospalost - časté (1 z 10), *Interakce:* prakticky žádné (přestože je strukturně podobný karbamazepinu)<sup>[8]</sup>

### Perampanel

*Mechanismus účinku:* antagonist glutamátových AMPA receptorů, *Indikace:* přídatná terapie u fokálních záchvatů, *Nežádoucí účinky:* závratě, ospalost<sup>[8]</sup>

### Brivaracetam

*Mechanismus účinku:* vazba na synaptický vezikulární protein SV2A, *Indikace:* přídatná terapie u fokálních záchvatů<sup>[8]</sup>

## Chirurgická léčba

Chirurgická léčba epilepsie je zvažována u **farmakorezistentních epileptiků**. Dle definice Mezinárodní ligy proti epilepsii se jedná o pacienty, u nichž dochází k více než jednomu záchvatu za měsíc po dobu dvou let při léčbě kombinací nejméně třech antiepileptik v terapeutických dávkách a záchvaty současně negativně ovlivňují kvalitu života daného pacienta. V současné době by měl mít každý epileptik MRI vyšetření k vyloučení organické příčiny epilepsie, jako je nízkostupňový gliom, arteriovenózní malformace, kavernom či meziotemporální skleróza.

## Vyšetření

Epileptik zvažovaný k chirurgické léčbě musí absolvovat:

1. iktální a interiktální EEG vyšetření;
2. strukturální vyšetření (MRI);
3. funkční vyšetření (Wada test, PET, SPECT, fMRI);
4. psychiatrické a neuropsychologické vyšetření.

## Operační výkon

Operaci indikuje neurolog-epileptolog. Provádí se:

- Přední dvoutřetinová **temporální lobektomie s amygdalohipokampektomií** (AHE) (70 %) – rozsah lobektomie je určen intraoperativní EEG s ohledem na funkční kortex, je to základní výkon při meziotemporální skleróze u pacientů s parciálně komplexními záchvaty.
- Extratemporální resekce, nejčastěji **topektomie** (20 %) – podle záhytu strukturální topické abnormality na MRI, po temporální resekci dochází u 70 % pacientů k úplné regresi epilepsie, po extratemporální resekci u



60 % nemocných.

- **Kalosektomie, hemisferektomie, stimulace n. vagus a mnohočetné subpiální transektce (10 %) –** indikovány u nefokálních epileptických záchvatů.<sup>[10]</sup>

## Diferenciální diagnostika epilepsie

- **stavy spojené s poruchou vědomí:** vazovagální synkopa, srdeční arytmie (Adamsův-Stokesův syndrom), migréna, hypokalcémie, amentní stavy, narkolepsie, ortostatická hypotenze
- **jiná záchvatovitá onemocnění:** neuralgie n. V, Menierský syndrom
- údaj o křečích (zejm. klonických) zvyšuje podezření na EP záchvat
- někdy nesnadné odlišit **hysterický (psychogenní) záchvat** – nemocný se obvykle při pádu neporaní a svůj pád usměrní, chybí mydriáza s areflexií zornic, nejsou pozitivní iritační pyramidové jevy, chybí vzestup TK a srdeční frekvence, hysterie a EP se často u nemocného prolíná<sup>[1]</sup>

## Historie

První záznamy o epilepsii se odhadují z období babylonského, v letech 2080 před naším letopočtem. Od těch dob obdržela mnoho pojmenování a mimo epilepsie může být ve veřejnosti známý výraz jako padoucnici, morbus sacer, morbus divinus, božskou či svatou nemoc. Do Kniha a slovníků lékařských spisů se dostala v čase 1067 až 1046 před naším letopočtem. Však tehdy byla nazývána jako magie zlých duchů a k jejímu léčení se využívaly mastě, tekutiny a mnohá další neúčinná „farmaka“. První ucelený pohled na tuto nemoc mozku pojmenovanou epilepsie stanovil ve 4 století př.n.l. *Hippokrates*. Ten pojmenoval různé typy záchvatů a dokonce příbuzné příznaky, které se vyskytly i u zvířat. I přesto byla epilepsie ještě ve středověku brána za trest od vyšších vlivů, nebo dokonce od boha, také se jí říkalo boží nemoc. Až v druhé polovině 19. století bylo konečně stanoveno, že za záchvaty může porucha v mozku a pro léčbu byly využívány bromidy.

## Odkazy

*Stručné vysvětlení patofyziologie, projevů a klasifikace epileptických záchvatů:*

 Epilepsie ([https://www.youtube.com/watch?v=ONvvTbKR\\_UA](https://www.youtube.com/watch?v=ONvvTbKR_UA))

## Související články

- Epilepsie/PGS
- Chirurgická léčba epilepsie
- Klasifikace epileptických záchvatů

## Externí odkazy

- Epilepsie (česká wikipedie)
- Epilepsy (anglická wikipedie)
- *Stručné vysvětlení patofyziologie, projevů a klasifikace epileptických záchvatů:*

 Epilepsie ([https://www.youtube.com/watch?v=ONvvTbKR\\_UA](https://www.youtube.com/watch?v=ONvvTbKR_UA))

## Zdroj

1. SEIDL, Zdeněk a Jiří OBENBERGER. *Neurologie pro studium i praxi*. 2. vydání. Praha : Grada Publishing, 2004. ISBN 80-247-0623-7.
2. POVÝŠIL, Ctibor a Ivo ŠTEINER, et al. *Speciální patologie*. 2.. vydání. Praha : Galén-Karolinum, 2007. ISBN 978-80-7262-494-2.
3. 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](https://www.solen.cz/artkey/lek-201002-0002_Antiepileptika_a_jejich_klinicke_pouziti_v_epileptologii.php)>. ISSN 1803-5329.
4. MARUŠIČ, Petr, Hana OŠLEJŠKOVÁ a Milan BRÁZDIL. 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>).
5. MARUŠIČ, Petr, et al. *Soubor minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií* [online]. - vydání. 2017. Dostupné také z <[www.epistop.cz](http://www.epistop.cz)>. ISBN 978-80-906982-0-8.
6. 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>).
7. SEIDL, Zdeněk a Jiří OBENBERGER. *Neurologie pro studium i praxi*. 1. vydání. Praha : Grada Publishing, 2004. ISBN 80-247-0623-7.
8. SYNEK, Stanislav. *Novinky v neurologii*. Příspěvek na konferenci Farmakologie a farmakoterapie vybraných onemocnění. Praha. 2019.
9. LAPENNA, Paul a Laura M. TORMOEHLLEN. 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>).
10. SAMEŠ, M, et al. *Neurochirurgie*. 1. vydání. Praha : Jessenius Maxdorf, 2005. ISBN 80-7345-072-0.

## Použitá literatura

- SEIDL, Zdeněk a Jiří OBENBERGER. *Neurologie pro studium i praxi*. 2. vydání. Praha : Grada Publishing, 2004. ISBN 80-247-0623-7.
- POVÝŠIL, Ctibor a Ivo ŠTEINER, et al. *Speciální patologie*. 2.. vydání. Praha : Galén-Karolinum, 2007. ISBN 978-80-7262-494-2.
- HYNIE, Sixtus. *Farmakologie v kostce*. 2. vydání. Praha : Triton, 2001. ISBN 80-7254-181-1.
- SAMEŠ, M, et al. *Neurochirurgie*. 1. vydání. Praha : Jessenius Maxdorf, 2005. ISBN 80-7345-072-0.
- AMBLER, Zdeněk. *Základy neurologie*. 6. vydání. Praha : Galén-Karolinum, 2006. ISBN 80-246-1258-5.