

**UNIVERZITA PARDUBICE**  
**FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ**  
**KATEDRA FYZIKÁLNÍ CHEMIE**

**Bakalářská práce**

UNIVERZITA PARDUBICE  
FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ  
KATEDRA FYZIKÁLNÍ CHEMIE

Antiepileptika v pevných lékových formách s prodlouženým uvolňováním

Bakalářská práce

Autor práce: Petr Němeček

Vedoucí práce: Ing. Alena Komersová, Ph.D.

2017

UNIVERSITY PARDUBICE  
FACULTY OF CHEMICAL TECHNOLOGY  
DEPARTMENT OF PHYSICAL CHEMISTRY

Antiepileptic drugs in solid dosage forms with extended release

Bachelor thesis

Author: Petr Němeček

Supervisor: Ing. Alena Komersová, Ph.D.

2017

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
Akademický rok: 2016/2017

## ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Petr Němeček**  
Osobní číslo: **C14441**  
Studijní program: **B2830 Farmakochemie a medicínální materiály**  
Studijní obor: **Farmakochemie a medicínální materiály**  
Název tématu: **Antiepileptika v pevných lékových formách s prodlouženým uvolňováním**  
Zadávací katedra: **Ústav organické chemie a technologie**

### Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

Zpracujte literární rešerši na téma "**Antiepileptika v pevných lékových formách s prodlouženým uvolňováním**" a zaměřte se především na následující body:

1. Přehled účinných látek používaných k léčbě epilepsie a mechanismus jejich účinku.
2. Antiepileptika s prodlouženým uvolňováním účinné látky.
3. Tablety s prodlouženým uvolňováním valproátu sodného, jejich příprava a složení.
4. Výsledky zpracujte formou závěrečné zprávy.

Rozsah grafických prací:

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

**Všechna dostupná chemická literatura.**

Vedoucí bakalářské práce: **Ing. Alena Komersová, Ph.D.**  
Katedra fyzikální chemie

Datum zadání bakalářské práce: **28. února 2017**  
Termín odevzdání bakalářské práce: **3. července 2017**



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.  
děkan

L.S.



prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2017

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracoval samostatně. Všechny literární prameny a informace, které jsem v práci použil, jsem uvedl v seznamu použité literatury.

Byl jsem obeznámen s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o použití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že když dojde k použití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o použití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněná ode mě požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výšky.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním svojí práce v Univerzitní knihovně Univerzity Pardubice.

Petr Němeček

V Pardubicích dne 16. 6. 2017

Na tomto místě bych rád poděkoval své vedoucí Ing. Aleně Komersové, Ph.D. a doc. MUDr. Jaroslavovi Gregorovi, CSc. za odborné vedení a rady při psaní bakalářské práce.

## Anotace

Tato práce je literární rešerší na téma „Antiepileptika v pevných lékových formách s prodlouženým uvolňováním“.

V úvodu jsou definovány typy epilepsie a druhy epileptických záchvatů, které toto onemocnění provázejí. Druhá část práce pak poskytuje ucelený přehled účinných látek používaných pro léčbu epilepsie, zabývá se mechanismem účinku, dávkováním i nežádoucími účinky jednotlivých druhů antiepileptik. Další část práce je věnována problematice antiepileptik s prodlouženým uvolňováním účinné látky, zejména karbamazepinu a valproátu sodného. Diskutováno je složení jednotlivých preparátů, dávkování, indikace a nežádoucí účinky.

**Klíčová slova:** epilepsie, antiepileptikum, prodloužené uvolňování léčiva



## Annotation

The thesis is literary research on topic „Antiepileptic drugs in solid drug forms with prolonged release.“

The introduction defines the types of epileptics and species of epileptic seizures that go along with this disease. The second part of the thesis provides comprehensive overview of the active substances used for the treatment of epilepsy, it deals with mechanism of impact, dosage and side effects of single antiepileptic drugs. Next part of the thesis is devoted to the issue of antiepileptics with prolonged release of the active substances, especially carbamazepine and sodium valproate. Composition of individual preparations, dosage, indications and side effects are still in discussion.

**Key words:** epilepsy, antiepileptic drug, prolonged release

## Obsah:

Úvod.....	- 13 -
1. Epilepsie .....	- 14 -
1.1 Typy epilepsie .....	- 15 -
1.1.1 Primární epilepsie .....	- 15 -
1.1.2 Sekundární epilepsie .....	- 15 -
1.2 Druhy epileptických záchvatů.....	- 16 -
1.2.1 Parciální záchvaty .....	- 16 -
1.2.1.1 Jednoduché s motorickými projevy .....	- 16 -
1.2.1.2 Jednoduché s autonomními/vegetativními příznaky.....	- 17 -
1.2.1.3 Jednoduché se somatosenzorickými a speciálními sensorickými příznaky ..	- 17 -
1.2.1.4 Jednoduché s psychickými symptomy.....	- 17 -
1.2.1.5 Parciální záchvaty s komplexní symptomatologií .....	- 17 -
1.2.2 Generalizované záchvaty .....	- 17 -
1.2.2.1 Absence.....	- 17 -
1.2.2.2 Myoklonické záchvaty .....	- 18 -
1.2.2.3 Klonické záchvaty.....	- 18 -
1.2.2.4 Tonické záchvaty .....	- 18 -
1.2.2.5 Tonicko-klonické záchvaty.....	- 18 -
1.2.2.6 Atonické záchvaty.....	- 18 -
2. Přehled účinných látek pro léčbu epilepsie .....	- 20 -
2.1 Klasická antiepileptika .....	- 20 -
2.1.1 Fenobarbital .....	- 20 -
2.1.2 Karbamazepin .....	- 21 -
2.1.3 Klobazam .....	- 22 -
2.1.4 Klonazepam .....	- 23 -
2.1.5 Etosuximid.....	- 24 -
2.1.6 Fenytoin .....	- 24 -
2.1.7 Primidon.....	- 25 -
2.1.8 Valproát .....	- 26 -
2.2 Nová antiepileptika .....	- 27 -
2.2.1 Felbamát.....	- 27 -
2.2.2 Gabapentin .....	- 27 -

2.2.3	Lamotrigin .....	- 28 -
2.2.4	Levetiracetam.....	- 29 -
2.2.5	Pregabalin .....	- 31 -
2.2.6	Rufinamid .....	- 31 -
2.2.7	Tiagabin .....	- 32 -
2.2.8	Topiramát.....	- 33 -
2.2.9	Vigabatrin .....	- 34 -
2.2.10	Zonisamid .....	- 35 -
2.2.11	Oxkarbazepin.....	- 36 -
3.	Antiepileptika s prodlouženým uvolňováním účinné látky.....	- 38 -
3.1	Perorální formy léčiv s prodlouženým uvolňováním s účinnou látkou karbamazepinem .....	- 38 -
3.1.1	Neurotop Retard® .....	- 38 -
3.1.2	Timonil Retard® .....	- 39 -
3.1.3	Tegretol CR® .....	- 39 -
3.2	Perorální formy léčiv s prodlouženým uvolňováním s účinnou látkou valproátem .....	- 40 -
3.2.1	Convulex CR®.....	- 40 -
3.2.2	Depakine Chrono Sécable® .....	- 40 -
3.2.3	Orfiril long® .....	- 41 -
3.2.4	Valproat Chrono Sandoz® .....	- 41 -
3.2.5	Valproat-rathiopharm Chrono® .....	- 42 -
4.	Závěr.....	- 44 -
	Použitá literatura: .....	- 46 -

## Seznam obrázků

Obr. 1 Fenobarbital.....	- 20 -
Obr. 2 Karbamazepin.....	- 21 -
Obr. 3 Klobazam.....	- 22 -
Obr. 4 Klonazepam.....	- 23 -
Obr. 5 Etosuximid.....	- 24 -
Obr. 6 Fenytoin.....	- 25 -
Obr. 7 Primidon.....	- 25 -
Obr. 8 Valproát.....	- 26 -
Obr. 9 Felbamát.....	- 27 -
Obr. 10 Gabapentin.....	- 28 -
Obr. 11 Lamotrigin.....	- 29 -
Obr. 12 Levetiracetam.....	- 30 -
Obr. 13 Pregabalin.....	- 31 -
Obr. 14 Rufinamid.....	- 32 -
Obr. 15 Tiagabin.....	- 32 -
Obr. 16 Topiramát.....	- 33 -
Obr. 17 Vigabatrin.....	- 34 -
Obr. 18 Zonisamid.....	- 35 -
Obr. 19 Oxkarbazepin.....	- 36 -
Tabulka 1 Souhrnný přehled epileptických záchvatů dle mezinárodní klasifikace (převzato z <sup>[9]</sup> ).	- 19 -
Tabulka 2 Souhrnný přehled antiepileptik a jejich lékových forem dostupných na českém trhu.....	- 37 -
Tabulka 3 Přehled antiepileptik s prodlouženým uvolňováním.....	- 43 -

## Úvod

Epilepsie je nervové onemocnění mozku v šedé hmotě mozkové, které se vyznačuje dysfunkcí nervových buněk. Nervové buňky poté nevysílají z mozku do těla vzruchy a to může vést k nejrůznějším typům záchvatů.<sup>[1]</sup>

Epilepsie byla odedávna považovaná za prostředek vyšších sil k potrestání člověka. Nesla různá označení, např. padoucnice, morbus sacer, morbus divinus nebo svatá/božská nemoc. Ve 4. století př. n. l. jí důkladně popsal Hippokrates, včetně druhů záchvatů a symptomů, ale ještě ve středověku byla stále považována za trest od Boha. K její léčbě se používaly různé mastičky, byliny a jiná neúčinná farmaka. Zhruba od poloviny 19. století však bylo prokázáno, že je epilepsie spojena s poškozením mozku a od té doby se této nemoci věnuje větší pozornost.<sup>[1]</sup>

V té době se začínají objevovat první účinnější léky, které se postupem času stále zdokonalovaly a odborníci se snažili co nejvíce omezit či zcela eliminovat nežádoucí účinky těchto léčiv.<sup>[1]</sup>

S nástupem moderní medicínské techniky a elektroniky už není epilepsie takovou neznámou jako v minulosti, přesto je její léčba během na dlouhou trať. V roce 2017 je (v ČR i ve světě) popsáno více než 20 účinných látek<sup>[2]</sup>, které se více či méně používají k potlačení jejich projevů a nejméně dalších deset nových léčiv je v některé z částí preklinických/klinických testů.<sup>[2, 3]</sup> Přehled látek užívaných v epileptologii doplněné o jejich mechanismy účinku a dostupnosti jejich forem je uveden v další části práce.

## 1. Epilepsie

Epilepsie<sup>[1-9]</sup> je chronické nervové onemocnění zapříčiněné paroxysmální poruchou nervových buněk v šedé hmotě mozkové, které může být doprovázeno řadou symptomů. Nadměrná aktivita neuronů může vést k abnormálním aktivacím některých částí mozku, ten poté vysílá nadměrné množství signálů do těla, což může vést k záchvatům, změnám vědomí, až k chvilkovým bezvědomím. Pojmeme epilepsie se rozumí nemoc, která je doprovázena celou řadou příznaků, které vyplývají z řady podmínek. Epilepsii odpovídá také označení mozkový záchvat nebo křečovitá porucha.<sup>[4,5,6]</sup>

Při epilepsii se u pacienta vyskytuje vysoká tendence k opakujícím se záchvatům, nicméně jeden záchvat sám o sobě ještě nemusí nutně znamenat epilepsii. Jedná se o relativně běžnou poruchu, odhadem trpí epilepsií okolo 0,5-2% celé populace, ve které se s touto nemocí setkáváme spíše u mužů než u žen (asi 10:8). U více než 70% pacientů se první záchvaty projeví ještě před dosažením 20 let.<sup>[4,5]</sup>

Epilepsie se může u člověka vyskytnout hned z několika příčin. Nejčastěji jsou to příčiny, které mohou vést k poškození nervových buněk v mozku – od úderů do hlavy, přes mozkové infekce, nesprávnou výživu mozkových buněk způsobenou defekty metabolismu, krvácením do mozku, toxicitou některých látek, onemocněním ledvin až po nádory mozku. Ve většině případů se epilepsie vyvine a projeví po několika měsících až několika letech po daném úrazu. K mozkové poruše může dojít i při porodu z vysokého tlaku na hlavičku dítěte. Také dědičnost hraje v epilepsii svoji roli, ale není zcela rozhodující – uznávaným stanoviskem je, že dítě, které má rodiče s epilepsií, má 50% šanci, že bude touto nemocí také postiženo, a dítě, jehož rodiče epilepsii netrpí, má šanci 200:1, že se u něj tato nemoc projeví.<sup>[5,6,7]</sup>

Osoby s epilepsií jsou často společností odsouváni na vedlejší kolej. Při prokázaných záchvatech nesmí člověk s epilepsií řídit motorové vozidlo ani obsluhovat velké stroje, musí se často vzdát alkoholických nápojů a vesměs všeho, co by mohlo buď záchvat vyvolat, nebo by při jeho průběhu mohlo vést k ublížení druhé osobě. Na druhou stranu existuje mnoho akcí a sdružení, které se snaží tyto lidi zapojit do všedního života.

Při záchvatu je nutné klást důraz na prevenci úrazu. Není vhodné násilně otevírat ústa při snaze ochránit jazyk před pokousáním, mohlo by dojít k vylámaní zubů nebo jinému poškození chrupu i čelisti. Nedoporučuje se ani vkládat prsty do ústní dutiny pro prevenci

zapadnutí jazyka, mohlo by dojít k vážnému pokousání. Doporučuje se uvolnění oděvu kolem krku, podložení hlavy polštářem a uložení nemocného do stabilizované polohy na bok (do tzv. Rautekovy zotavovací polohy). Pokud nemocný souhlasí, je vhodné o správném postupu při záchvatu poučit někoho z blízkých nebo spolupracovníků.<sup>[8,9]</sup>

## **1.1 Typy epilepsie**

Epilepsie se dříve dělila do tří hlavních kategorií – symptomatická epilepsie (příznaková, ze známé příčiny), idiopatická (uvažuje se zde určitá vrozená dispozice) a kryptogenní (z neznámé příčiny, ale předpokládá se strukturální porucha), ale s nástupem přístrojů jako EEG (elektroencelegrafie), CT (počítačová tomografie) mozku, MRI (magnetická rezonance mozku) pomocí kterých se dá sledovat mozková aktivita, už je toto označování zastaralé. Epilepsie je také klasifikována jako primární a sekundární.<sup>[7,8]</sup>

### **1.1.1 Primární epilepsie**

U primární epilepsie je nástup nemoci v prvních letech života, a lze zde uvažovat genetickou složku a projev nemoci v příčinné souvislosti. Také zde nejsou zjištěné žádné strukturální změny mozku, na rozdíl od sekundární (např. jizvy po úrazu mozku, nádoru na mozku,...). Projevují se zde 3 typy záchvatů – grand mal (tonicko-klonické záchvaty), petit mal a myoklonické záchvaty. Tzv. grand mal nebo tonicko-klonické záchvaty se pojí se ztrátou vědomí, ztuhlostí a křečemi po celém těle, a následnou sérií rychlých a pomalých záškubů, které pomínou zhruba do minuty. Osoba většinou několik minut poté na chvíli spí, poté se probouzí a vrací do normálu, pokud se nevyskytnou další záchvaty. I když jsou důležité genetické faktory, záchvat grand mal může mít i zdravý jedinec. Zapříčinit ho může nedostatek spánku, extrémní únava, drogové toxicity, metabolické poruchy, ale například i alkohol. Druhým typem záchvatu je petit mal, také známý jako absence. Během těchto záchvatů je daná osoba duchem nepřítomna na několik sekund a může vykazovat trochu abnormální chování, kdy obvykle přestane reagovat a můžou se u něj objevit záškuby víček. Tyto záchvaty se mohou u nekontrolovaných případů stávat i stokrát za den. Třetím typem záchvatů je myoklonická epilepsie, která se projevuje záškuby svalů po celém těle.<sup>[6,7,9]</sup>

### **1.1.2 Sekundární epilepsie**

U sekundární epilepsie se můžeme setkat se spoustou různých projevů, neboť u těchto spontánních elektrických aktivací různých částí mozku může docházet k různým projevům.

Na rozdíl od primární epilepsie lze u sekundární nalézt strukturální změny mozku, mezi které může patřit například jizva po úrazu mozku, nádor mozku,.... V některých případech může docházet k abnormálním pocitům, zrakovým halucinacím, nebo místním svalovým kontrakcím, v jiných případech, způsobených lézemi ve spánkovém nebo čelním laloku může docházet ke zkreslení paměti, iluzím, čichovým nebo sluchovým halucinacím, záškubům končetin nebo abnormálnímu držení těla a jiným psychickým příznakům. Tyto záchvaty mohou vést k záchvatům připomínající ty epileptické.<sup>[6,7,9]</sup>

U některých případů může mít epilepsie tak závažný průběh, že jde dané osobě až o život. Tato fáze je klasifikována jako status epilepticus. Její specifika jsou v nahromadění záchvatů s motorickou, senzickou a psychickou symptomatologií bez úpravy vědomí mezi jednotlivými záchvaty. Tento stav může trvat hodiny až dny a může vzniknout zcela spontánně nebo být vyprovokován např. rychlým vysazením antiepileptické léčby. U spousty pacientů se může před samotným záchvatem vyskytnout specifický stav/pocit, tzv. aura. Pacient při něm cítí pro něj zcela typický a specifický pocit, díky němuž pozná, že se blíží záchvat a může o této situaci informovat své okolí.<sup>[7,8]</sup>

## **1.2 Druhy epileptických záchvatů**

Epileptické záchvaty se dělí do tří hlavních skupin, a to na záchvaty simplexní (parciální), generalizované a záchvaty z neznámé příčiny. Souhrnný přehled typů epileptických záchvatů je uveden v Tab. 1.

### **1.2.1 Parciální záchvaty**

Parciální záchvaty lze rozdělit na simplexní, při nichž se záchvatovitě objevují nejružnější motorické, senzitivní, vegetativní nebo psychické příznaky, nedochází však k poruše vědomí. Při komplexním záchvatu dochází zpravidla po patologickém prchavém subjektivním pocitu tzv. auře ke kvalitativní poruše vědomí a u postiženého jedince můžeme většinou pozorovat „automatické“ chování.<sup>[9,2,10,11,12,13]</sup>

#### **1.2.1.1 Jednoduché s motorickými projevy**

U tohoto typu záchvatu může docházet k záškubům motorického svalstva v jakékoli části těla. Záchvat může být jen čistě fokální, ale může se i rozšířit do dalších částí těla. Mimo záškuby se může projevit i verzivní symptomatologie ve formě stáčení očí a hlavy nebo rotací celého těla. Po pominutí záchvatu se může projevit dočasná místní paréza.<sup>[2,9,10,11,12,13]</sup>



### **1.2.1.2 Jednoduché s autonomními/vegetativními příznaky**

Tyto záchvaty se mohou projevit vyskytnutím tachykardií, zvýšeným pocením, zrudnutím, vyvoláním nauzey a až zvracení. Mezi další projevy patří např. nucení na stolicí nebo močení.<sup>[2,9,10,11,12,13]</sup>

### **1.2.1.3 Jednoduché se somatosenzorickými a speciálními senzorickými příznaky**

Centra, která tyto záchvaty vyvolávají, jsou korové okrsky a projevují se u pacienta senzitivními vjemy. Tyto vjemy se mohou projevit přes brnění nebo mravenčení, píchání, pálení až po znecitlivění nebo ztrátu orientace v prostoru. Záchvaty mohou zasáhnout do všech smyslů a mohou být jednoduché nebo komplexní. Jednoduché se mohou projevovat pouze záblesky nebo např. pachutí v ústech, komplexní poté mohou vyvolat kompletní zrakové nebo sluchové halucinace.<sup>[2,9,10,11,12,13]</sup>

### **1.2.1.4 Jednoduché s psychickými symptomy**

U těchto záchvatů jsou cílem postižení vyšší cerebrální funkce. Ty poté mohou vyvolávat poruchy řeči, snové stavy, tzv. déjà vu i jamais vu i poruchy časové orientace. Tyto záchvaty mohou vyústit až k vyvolání pocitů depersonalizace, velkému pocitu strachu, hrůzy nebo naopak slasti, které po nějaké době náhle samy vymizí.<sup>[2,9,10,11,12,13]</sup>

### **1.2.1.5 Parciální záchvaty s komplexní symptomatologií**

Jedná se o parciální záchvat, v jehož průběhu dojde k narušení vědomí. Všechny typy parciálních simplexních záchvatů mohou přejít do parciálního záchvatu s komplexní symptomatologií, a ten může přejít až do generalizovaného klonicko-tonického. Během komplexního záchvatu může u pacientů docházet ke změnám chování, resp. vyvolat bezděčnou a komplexní motorickou činnost, která může nastat jak během záchvatu, tak i po něm. Mezi tyto automatické a koordinované činnosti může patřit žvýkání, žmoulání, polykání, sání, gestikulace.<sup>[2,9,10,11,12,13]</sup>

## **1.2.2 Generalizované záchvaty**

### **1.2.2.1 Absence**

Jedná se o krátké záchvaty, kdy u daného pacienta nastane náhlý záraz v jeho činnosti, který trvá od několika sekund až po maximálně půl minuty. Tento pacient během záchvatu nereaguje na oslovení a může se u něj objevit mírné stočení bulbů směrem vzhůru. Během absence se může projevit klonická komponenta, např. záškuby víček či mimického svalstva,

atonická komponenta s poklesem tonu v různých částech trupu nebo tonická a autonomní komponenta.<sup>[2,9,10,11,13,14]</sup>

### **1.2.2.2 Myoklonické záchvaty**

Jedná se o náhlé a rychlé svalové kontrakce nejčastěji lokalizované jen v jednotlivých svalech, nicméně mohou postihovat i celé svalové skupiny. Výskyt těchto záchvatů může být buď v sériích, nebo izolovaně.<sup>[2,9,10,11,13,14]</sup>

### **1.2.2.3 Klonické záchvaty**

U těchto typů záchvatů se vyskytují klonické křeče, nejčastěji opakovaně. Tyto křeče mohou během záchvatu měnit frekvenci i sílu a jsou zvláště patrné na končetinách.<sup>[2,9,10,11,13,14]</sup>

### **1.2.2.4 Tonické záchvaty**

Během těchto záchvatů nastávají tonické kontrakce svalů trupu i končetin.<sup>[2,9,10,11,13,14]</sup>

### **1.2.2.5 Tonicko-klonické záchvaty**

Tyto záchvaty jsou také známy jako „grand mal“ a skládají se jak z tonické tak i klonické fáze. Nástup záchvatu často doprovází tonická část, kdy pacient upadne na zem do bezvědomí a může mu pomodrat obličej z důvodu špatného dýchání, protože tonické křeče postihují i dýchací svaly. Po tonické části nastává u pacienta přechod ke klonickým křečím rovněž doprovázenými dechovými nepravidelnostmi. Pacient během záchvatu sliní a typické je i zatínání zubů. Na konci záchvatu klonické křeče ustanou, ale bezvědomí může trvat dál a často přechází do postparoxysmálního spánku.<sup>[2,9,10,11,13,14]</sup>

### **1.2.2.6 Atonické záchvaty**

Během těchto záchvatů je typický náhlý pokles svalového napětí v různé síle. To se může projevit různě, přes lehký pokles hlavy až pád na zem. Při vysoké extenzitě může dojít ke ztrátě tonu do takové míry, že pacient upadne na zem, přičemž během pádu nastává krátké bezvědomí. Toto bezvědomí je ale extrémně krátké/až nepostřehnutelné a pacient po pádu ihned vstává. Za ryze atonické záchvaty se považují právě ty, které jsou doprovázeny extrémně krátkým bezvědomím.<sup>[2,9,10,11,13,14]</sup>

**Tabulka 1** Souhrnný přehled epileptických záchvatů dle mezinárodní klasifikace (převzato z <sup>[9]</sup>)

<b>Parciální (ložiskové fokální) záchvaty</b>	
<b>1.1 Jednoduché parciální záchvaty (bez poruchy vědomí)</b>	<b>1.2 Komplexní parciální záchvaty</b>
S motorickými projevy (včetně jacksonských projevů)	Kterýkoli typ jednoduchého záchvatu s následnou kvalitativní či kvantitativní poruchou vědomí
Se somatosenzorickými nebo zvláštními sensorickými projevy (iluze, pseudohalucinace)	Izolovaná porucha vědomí
S psychickými příznaky (včetně dysmnézie, kognitivních a efektivních poruch)	
S vegetativními příznaky	
<b>Generalizované záchvaty</b>	
Absence	Pouze s poruchou vědomí
	S klonickou složkou
	S atonickou složkou
	S automatismy
	S vegetativními příznaky
Myoklonické záchvaty	
Klonické záchvaty	
Tonické záchvaty	
Tonicko-klonické záchvaty	
Atonické záchvaty	
<b>Neklasifikované záchvaty</b>	

## 2. Přehled účinných látek pro léčbu epilepsie

Za tzv. antiepileptika jsou považovány léky, které epilepsii neléčí, ale pouze potlačují její projevy, především tedy epileptické záchvaty. Velký průlom v léčbě epilepsie způsobilo zavedení fenobarbitalu do terapie epilepsie. Zavedením tohoto léčiva v roce 1912<sup>[3,15]</sup> začala éra tzv. “klasických antiepileptik”, která trvala až zhruba do konce 80. let minulého století.<sup>[3]</sup>

Po této době začíná éra “nových antiepileptik”. Největším rozdílem mezi klasickými a novými je hlavně ve způsobu zaměření syntézy/výroby. Zatímco u většiny klasických antiepileptik byl jejich léčebný účinek nalezen víceméně náhodně, nová antiepileptika už byla/jsou syntetizována a priori právě za účelem léčby epileptických onemocnění.<sup>[3]</sup>

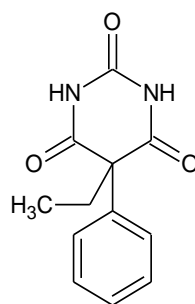
V současné době disponuje česká epileptologie prakticky všemi dostupnými antiepileptiky, mezi nejužívanější patří karbamazepin, valproát, lamotrigin, topimarát a levetiracetam. V roce 2017 je povědomí o dalších více než 10 látkách, které jsou v některé z fází preklinického nebo klinického výzkumu.<sup>[2,3]</sup> Souhrnný přehled užívaných antiepileptik je uveden v Tab. 2.

I přes tyto skutečnosti stále existuje 20-30% pacientů, kteří jsou na dostupnou farmakoterapii rezistentní.<sup>[3]</sup>

### 2.1 Klasická antiepileptika

#### 2.1.1 Fenobarbital

Fenobarbital (Obr. 1) byl syntetizován v roce 1911 Emilem Fisherem. Jeho antiepileptické vlastnosti byly objeveny náhodně Alfredem Hauptmannem, který jej podával svým pacientům s epilepsií.<sup>[15]</sup>



Obr. 1 Fenobarbital

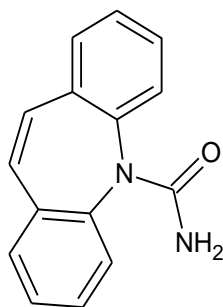
Byť se jedná o nejstarší antiepileptikum a během let se vyvinula léčiva účinnější a s méně nežádoucími účinky (u fenobarbitalu jde především o hypnotický účinek, ale i

vyvolávání depresí a změn chování), je stále oblíbenou volbou lékařů jak v zemích třetího světa, tak i ve vyspělejších zemích. Jeho výhodou je především nízká cena. Mechanismus účinku spočívá v působení na receptory pro kyselinu gama-aminomáselnou (GABA). V České republice se fenobarbital moc nepředepisuje, zejména kvůli svým nežádoucím účinkům.<sup>[3,15,16]</sup>

Na českém trhu je dostupný ve dvou komerčních preparátech. Prvním je Phenaemal 0,1<sup>®</sup> (celým názvem Phanaemal 0,1 100MG TBL NOB 50 I a II<sup>®</sup>) od firmy Desitin Pharma spol. s r. o.. Léčivo je ve formě tablet s obsahem 100 mg účinné látky. Druhým je Phenaemaletten<sup>®</sup> (celým názvem Phenaemaletten 15MG TBL NOB 50 I, II<sup>®</sup>) od stejné firmy. Doporučená denní dávka fenobarbitalu se pohybuje v rozmezí 60 až 250mg pro dospělého a 3-4mg/kg tělesné hmotnosti u dětí. Doba působení je 6 – 18 hodin a metabolismus probíhá v játrech cytochromem P 450.<sup>[17,18]</sup>

### 2.1.2 Karbamazepin

Karbamazepin (Obr. 2) je heterocyklická sloučenina ze skupiny iminostilbenů. První syntéza pochází z roku 1980 od firmy Fuji Yakuhin Kogyo K.K.. V těle se metabolizuje v játrech na primární metabolit karbamazepin-10-11-epoxid, který je farmakologicky aktivní.<sup>[19,20]</sup> V těle se váže na plazmatické bílkoviny, při eliminaci/biotransformaci dochází nejdříve k oxidaci a hydroxylaci, poté se naváže na glukuronid<sup>[19]</sup> a je vyloučen močí ve formě metabolitu.



Obr. 2 Karbamazepin

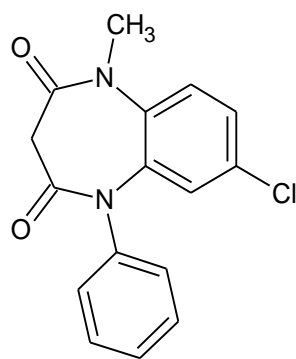
Mechanismem účinku u karbamazepinu je blokáce napětově řízených sodíkových kanálků. Karbamazepin je ve většině zemí Evropy lékem první volby při léčbě u pacientů s fokálními záchvaty. Na rozdíl od fenobarbitalu nemá karbamazepin tak výrazné sedativní účinky, a proto v normálním životě nesnižuje pracovní/školní výkonnost.<sup>[21]</sup> Karbamazepin má negativní vliv na některé typy generalizovaných záchvatů a to především na absence a

myoklonické záchvaty. Karbamazepin indukuje jaterní enzymy vázané na cytochrom P450 a může tedy interagovat s dalšími léky, které se metabolizují v játrech. Mezi nežádoucí účinky způsobené většími dávkami může patřit snížení bdělosti, závrať, poruchy vidění,<sup>[19,20]</sup> u gastrointestinálního traktu (GIT) dochází ke zpomalení peristaltiky střev, pocitu nevolnosti až zvracení.<sup>[20]</sup> Vzácně může způsobovat kožní onemocnění Stevens-Johnsonova syndromu, a to hlavně u asijské populace a u populace severní Evropy, která má ve své genetické základně alelu HLA-A\*3101.<sup>[22]</sup>

V České republice je k dostání jak v klasické tak i v retardované formě. Mezi léčiva s účinnou složkou karbamazepinu patří například Biston<sup>®</sup>, Neurotop<sup>®</sup>, Timonil<sup>®</sup> a další. Je k dostání také v léčivech s retardovaným uvolňováním – těm bude věnována pozornost v další kapitole. Maximální doporučená dávka u dětí 12-15 let nesmí překročit 1 000 mg, u pacientů 16-18 let 1 200 mg a u dospělých 1 600 mg a celková denní dávka se podává ve 2-4 dílčích dávkách. Karbamazepin se v těle absorbuje během 2 až 7 hodin a maximálních plazmatických koncentrací dosahuje za 4 až 35 hodin. Poločas vylučování je u karbamazepinu kolem 40 hodin od podání. Vylučování probíhá hlavně močí, sekundárně pak střevním traktem.<sup>[23]</sup>

### 2.1.3 Klobazam

Jedná se o benzodiazepinový derivát lišící se od ostatních benzodiazepinů menšími tlumivými účinky. Využívá se jako doplněk k terapii u pacientů, kteří trpí farmakorezistentní epilepsií, k některým typům záchvatů. Klobazam (Obr. 3) jako antikonvulzivum<sup>[24]</sup> je účinný na fokální a generalizované tonicko-klonické záchvaty.<sup>[3]</sup>



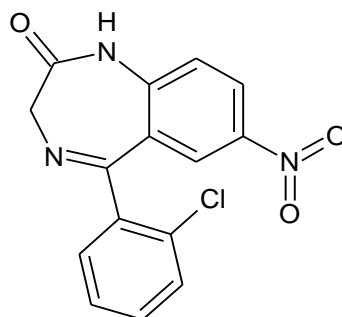
Obr. 3 Klobazam

Na trh byl uveden v roce 1984, v České republice patří k méně používaným antiepileptikům.

V České republice je k dostání pod obchodním názvem Frisium 10<sup>®</sup> (celým názvem Frisium 10MG TBL NOB 20<sup>®</sup>) ve formě tablet a je určen k perorálnímu podání. Doporučená denní dávka se pohybuje v rozmezí 20 až 30 mg této látky, u starších pacientů je menší, a to v rozmezí 10 až 20 mg. U dětí nad 6 let je běžná udržovací hladina léku 0,3 až 1 mg/kg tělesné hmotnosti a pro děti mladších 6 let není k dispozici žádná léková forma zajišťující bezpečné dávkování.<sup>[25]</sup>

#### 2.1.4 Klonazepam

Klonazepam (Obr. 4) je dalším zástupcem ze skupiny benzodiazepinů, jehož mechanismus účinku spočívá v inhibici GABAergních receptorů. Je účinný proti generalizovaným záchvatům (např. myoklonickým, atonickým atd), ale lze jej využít i při fokálních záchvatech.<sup>[3,26]</sup>



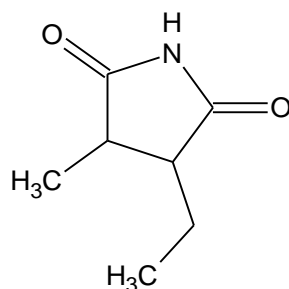
Obr. 4 Klonazepam

Nežádoucí účinky jsou závislé na dávce, mimo sedaci způsobuje i ataxii a behaviorální změny.<sup>[27,28]</sup> V ČR patří klonazepam, stejně jako předchozí klobazam, k méně používaným antiepileptikům. Nejčastěji je předepisován pacientům s farmakorezistentní epilepsií u výše zmíněných záchvatů. Klonazepam se může využít i k léčbě kumulace epileptických záchvatů.<sup>[3]</sup>

V České republice je k dostání v tabletách Rivotril 0,5MG<sup>®</sup> a Rivotril 2MG<sup>®</sup> a kapkách Rivotril 2,5 ml/mg<sup>®</sup>. Doporučená udržovací dávka je u dospělých pacientů individuální, obvykle se za dostatečnou bere 3 až 6 mg/den. U dětí je udržovací dávka v průměru 0,1 mg/kg tělesné hmotnosti. Poločas absorpce léčiva je přibližně 25 min, průměrný eliminační čas je mezi 30 až 40 hodinami a převážné množství látky je vyloučeno močí/stolicí.<sup>[29]</sup>

### 2.1.5 Etosuximid

Antiepileptické účinky etosuximidu (Obr. 5) byly objeveny v roce 1960 a jedná se o pětičlenný heterocyklický kruh. Od této doby byl preferovanou látkou pro své účinky proti záchvatům.<sup>[30]</sup> Mechanismem účinku je inhibice Ca kanálků a konkrétně působí najejich T-typ. Tímto způsobem i tiší bolesti vyvolané podrážděním nocioreceptorů.<sup>[3,31]</sup>



Obr. 5 Etosuximid

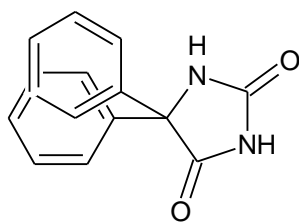
V současné době už nemá příliš velké využití. Byť se v minulosti používal u více typů generalizovaných záchvatů, dnes už se používá pouze u pacientů s absencemi. Nevýhodou této látky při použití v praxi jsou její nežádoucí účinky – projevují se poměrně často a zasahují GI trakt.<sup>[3]</sup>

Na trhu je k dostání jako Petinimid<sup>®</sup> (celým názvem Petinimid 250MG CPS MOL 100<sup>®</sup>) ve formě měkkých tobolek. Doporučená denní udržovací dávka je okolo 20 mg/kg tělesné hmotnosti u dospělých a 15 mg/kg tělesné hmotnosti u dětí. Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo přibližně po 1-4 hodinách. Plasmatický poločas etosuximidu je mezi 48 až 60 hodinami u dospělých a 16 až 58 hodinami u dětí.<sup>[32]</sup>

### 2.1.6 Fenytoin

Fenytoin (Obr. 6) je klasický zástupce starých/klasických antiepileptik ze skupiny hydantoinů.<sup>[33]</sup> Využívá se k léčbě fokálních záchvatů, v České republice je to lék 2. volby pro pacienty trpící těmito záchvaty (v USA se dokonce jedná o lék 1. volby).<sup>[3]</sup> Mechanismem účinku je blokáce napětově řízených Na kanálků, čímž dojde k přerušení vedení akčního potenciálu.





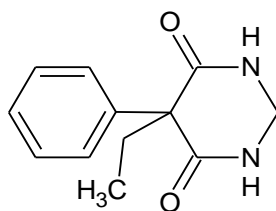
Obr. 6 Fenytoin

Má nežádoucí účinky na centrální nervovou soustavu – způsobuje hlavně nystagmus, ataxii. Jeho užívání může mít za následek zhoršení generalizovaných záchvatů, a to zejména myoklonických, atonických a absencí.<sup>[3]</sup>

V České republice je k dostání ve formě tablet Epilan D Gerot<sup>®</sup> (celým názvem Epilan D Gerot 100MG TBL NOB 100<sup>®</sup>). Udržovací denní dávka je u dospělých ve většině případů 300 mg rozdělených do tří dávek. U dětí je denní dávka 4 až 7 mg/kg tělesné hmotnosti rozdělená do 2-3 dílčích dávek. Maximální plazmatické hladiny dosáhne za 4 až 12 hodin a plazmatický biologický poločas je 7 až 42 hodin. Fenytoin je metabolizován v játrech a po navázání na kyselinu glukuronovou je vyloučen ledvinami glomerulární filtrací a tubulární sekrecí.<sup>[34]</sup>

### 2.1.7 Primidon

První zmínky o použití Primidonu (Obr. 7) k léčbě epilepsie pocházejí z roku 1953.<sup>[35]</sup> Jedná se o antikonvulzivum ze skupiny barbiturátů,<sup>[36,37]</sup> z chemického hlediska se jedná o proléčivo, protože se v játrech metabolizuje na fenobarbital. V dnešní době je v ČR používán jen v omezené míře, hlavně proto, že často působí nežádoucí účinky, zejména útlum a ataxii.<sup>[3]</sup>



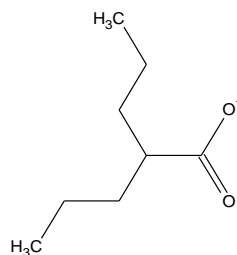
Obr. 7 Primidon

Používá se v přídatné terapii u fokálních a generalizovaných tonicko-klonických záchvatů.<sup>[3]</sup>

V České republice je distribuován pod názvem Liskantin<sup>®</sup> (celým názvem Liskantin 250MG TBL NOB 100<sup>®</sup>) ve formě tablet k perorálnímu podání. Doporučená denní udržovací dávka je obvykle rozdělena do 3 dílčích dávek a u dětí nad 9 let a dospělých odpovídá 750 až 1500 mg. U dětí do 2 let odpovídá denní dávka 75 až 250 mg, u dětí od 2-5 let 250 až 500 mg a u dětí 6-9 let 500 až 750 mg. Maximální plazmatické koncentrace dosahuje primidon po 3 hodinách (v rozpětí 0,5 – 9 hodin). Při eliminaci je primidon oxidativně metabolizován v játrech na PEMA (2-ethyl-2-phenylmalonamide) a fenobarbital a průměrný plazmatický čas primidonu činí 15,2 (9 až 22,5) hodin při monoterapii, při kombinované terapii se tato doba zkracuje na 8,3hodin.<sup>[38]</sup>

### 2.1.8 Valproát

Valproát (Obr. 8) patří k nejpoužívanějším antiepileptikům. Jedná se o širokospektrální antiepileptikum s účinností na prakticky všechny typy epileptických záchvatů. Má více typů mechanismu účinku<sup>[3]</sup>, mezi něž patří např. inhibice sodíkových kanálků nebo blokace excitatorní aktivity na úrovni excitačních transmiterů.<sup>[3,39]</sup> Obecně je považován za lék první volby u generalizovaných záchvatů.



Obr. 8 Valproát

Největším problémem u valproátu jsou jeho nežádoucí účinky. Často způsobuje tremor, vypadávání vlasů, nárůst hmotnosti, ale vykazuje i hepatotoxicitu, trombocytopenii a trombocytopenii.<sup>[3,40,41]</sup> Nejnebezpečnější jsou jeho nežádoucí teratogenní účinky a schopnost vyvolat incidenci vrozených vývojových vad<sup>[39,40,41]</sup>, a to především je-li podáván v prvních dvou trimestrech gravidity.

I přes to všechno je valproát velmi často používaným antiepileptikem a je k dispozici v parenterální formě.<sup>[3]</sup>

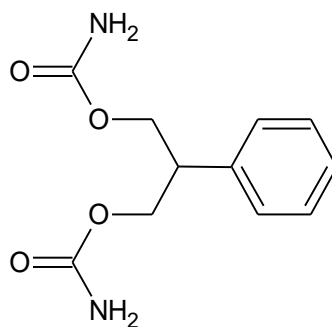
Valproát je na českém trhu k dostání pod obchodními názvy Convulex<sup>®</sup>, Depakine<sup>®</sup>, Depakine chrono<sup>®</sup>, Orfiril<sup>®</sup> (O léčivech s retardovaným uvolňováním na bázi valproátu sodného bude pojednáno v následující kapitole). Přesná korelace mezi denní dávkou,

plazmatickou koncentrací a terapeutickým efektem nebyla dosud nalezena, nicméně obvyklá užívaná dávka je v rozmezí 20 až 30 mg/kg tělesné hmotnosti denně u dospělých a 15 až 45 mg/kg tělesné hmotnosti denně u dětí. Biologická dostupnost valproátu sodného je téměř 100%, poločas látky se pohybuje v rozmezí 8 až 20 hodin, u dětí je tento čas kratší.<sup>[42]</sup>

## 2.2 Nová antiepileptika

### 2.2.1 Felbamát

Prvním lékem ze série nových antiepileptik je felbamát (Obr. 9). Jedná se o antiepileptikum III. generace<sup>[43]</sup>, jehož mechanismus účinku spočívá v ovlivňování napěťově řízených sodíkových a vápníkových kanálků a blokáda NMDA receptoru. Používá se při léčbě Lennoxova-Gastautova syndromu, jak v dětském tak i v dospělém věku.<sup>[3,44,45,46]</sup>



Obr. 9 Felbamát

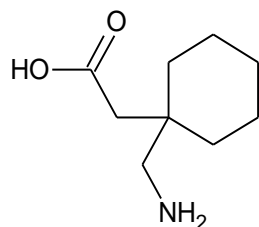
V České republice se jedná o vzácně používané antiepileptikum, respektive je k dispozici pouze formou „mimořádného dovozu“ – v ČR není registrován. Mezi jeho nežádoucí účinky patří relativně vysoké riziko aplastické anémie a hepatálního selhání. Tyto nežádoucí účinky byly rozsáhle zkoumány v 90. letech minulého století, nicméně od roku 1995 do současnosti bylo toto léčivo předepisováno zhruba 50 tisícům pacientů (v USA) a byla sice popsána jedna aplastická anémie, ale žádná závažnější hepatální komplikace.<sup>[3,45]</sup>

Léčiva s účinnou složkou felbamátu např. Felbato<sup>®</sup>, Taloxa<sup>®</sup> nejsou v České republice k dostání a lze je získat pouze formou „mimořádného dovozu“.<sup>[47]</sup>

### 2.2.2 Gabapentin

Gabapentin (Obr. 10) neboli 1-(aminomethyl)cyklohexanová kyselina má pravděpodobně, jako jeho předchůdce felbamát, více mechanismů účinku. Svoji strukturou připomíná neurotransmitter  $\gamma$ -aminomáselnou kyselinu. Předpokládaným mechanismem účinku je u něj vazba na  $\alpha_2$ - $\delta$  podjednotky u napěťově řízených kalciových kanálků. Z dalších

účinků u gabapentinu se také bere v potaz inhibice syntéz glutamátu, inhibice uvolňování neurotransmiterů noradrenalinu a dopaminu, zvýšení hladiny serotoninu a kompetice s membránovým přenosem L-aminokyselin a využívá se, spíše než v epileptologii, jako lék proti neuropatické bolesti.<sup>[3,48,49]</sup>



Obr. 10 Gabapentin

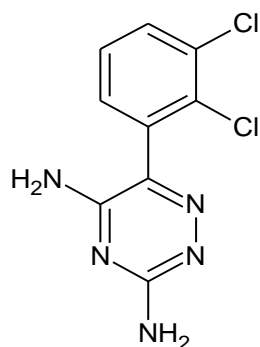
V těle se rychle vstřebává z GI traktu, neváže se na plazmatické proteiny, a je vylučován výhradně ledvinami.<sup>[48,49]</sup>

Dnes se již na českém trhu vyskytuje několik forem léčiv s účinnou látkou gabapentinu z důvodu konce patentové ochrany původního léčiva Neurontinu<sup>®</sup> (např. Apo-Gab<sup>®</sup>, Gabagamma<sup>®</sup>, Gabanox<sup>®</sup>, Gabapentin Teva<sup>®</sup>/Gabapentin Aurobindo<sup>®</sup>,...).<sup>[47]</sup> Originální léčivo Neurontin<sup>®</sup> se dodává v tvrdých tobolkách ve více formách – Neurontin 100 mg<sup>®</sup>/200 mg<sup>®</sup>/400 mg<sup>®</sup>/800 mg<sup>®</sup>. Doporučená denní dávka u dospělých se pohybuje v rozmezí 900 až 3600 mg/den, v otevřených klinických studiích byly dobře tolerovány i dávky obsahující až 4800 mg/den účinné látky. U dětí starších 6 let je doporučená denní dávka 25 až 35 mg/kg tělesné hmotnosti. Dávky u dětí i dospělých musí být rozděleny do 3 dílčích dávek a pro prevenci křečí by neměly intervaly mezi dávkami být delší než 12 hodin. Při perorálním podání dosahuje gabapentin maximální plazmatické koncentrace přibližně za 2-3 hodiny od podání.<sup>[50]</sup>

V epileptologii, byť dnes už spíše vzácně, se předepisuje v přídatné terapii u dětí do 3 let a dospělých pacientů, v monoterapii se předepisuje dospělým a dětem starším 12 let.<sup>[3]</sup> Výhodou gabapentinu je jeho nízká incidence CNS vázaných nežádoucích účinků a může být využíván v polyterapii v kombinaci s jinými léky.<sup>[3,47]</sup>

### 2.2.3 Lamotrigin

Lamotrigin (Obr. 11) je další ze série širokospektrálních antiepileptik, které pozitivně působí na všechny typy epileptických záchvatů. Mechanismem účinku je blokáce napěťově řízených Na kanálků, dále také působí i na Ca kanálky a také hraje roli v excitační aktivitě aminokyselin.<sup>[3,51]</sup>



Obr. 11 Lamotrigin

Je možné ho považovat za nejlépe prozkoumané nové antiepileptikum a v ČR i ve světě se řadí mezi nejpoužívanější antiepileptika, hlavně díky své účinnosti.<sup>[3,47]</sup> Další jeho pozitivní stránkou je velmi dobrá snášenlivost organismem. Mimo epilepsii se i díky svému psychotropnímu efektu využívá jako stabilizátor nálady v psychiatrii.<sup>[3,52]</sup> Další výhodou je malý teratogenní potenciál, proto je nejčastěji užívaným antiepileptikem u těhotných žen. Během těhotenství může dojít ke změnám sérové hladiny lamotriginu, proto je často nutno v tomto období dávkování upravovat.<sup>[3,51]</sup>

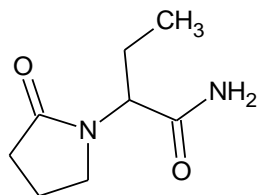
Jeho nevýhodou je schopnost interagovat s dalšími současně podávanými léky. Z řad antiepileptik je to valproát, se kterým může při nesprávném dávkování způsobit závažnější kožní a systémovou idiosynkratickou reakci.<sup>[3]</sup>

V ČR je k dispozici od roku 1991.<sup>[51]</sup> Je k dostání od několika firem pod různými názvy jako např. Lamictal<sup>®</sup>, Lamotrix<sup>®</sup>, Plexxo<sup>®</sup>, Lamotrigin Actavis<sup>®</sup>/Lamotrigin Mylan<sup>®</sup>,... Podává se perorálně jednou nebo rozděleně do dvou dávek denně a v monoterapii je doporučená denní udržovací dávka 100 až 200 mg u dospělých a dětí nad 13 let, u dětí od 2 do 12 let je obvyklá udržovací dávka 1 až 15 mg/kg tělesné hmotnosti. Maximální plazmatické koncentrace dosahuje lamotrigin asi 2,5 h po perorálním podání. Poločasu plazmatické eliminace lamotrigin dosahuje přibližně po 33 hodinách. Lamotrigin se metabolizuje a vylučuje s glukuronidovanými metabolity do moče.<sup>[53]</sup>

#### 2.2.4 Levetiracetam

Levetiracetam (Obr. 12) není strukturou podobný žádnému z výše uvedených užívaných antiepileptik, chemicky se jedná o  $\alpha$ -ethyl-2-oxo-1-pyrrolidinacetamid a je odvozen od piracetamu. V těle je farmakologicky účinný pouze jeho S-izomer. Jeho mechanismus účinku není zcela znám, předpokládá se, že působí na synaptický vezikulární protein SV2A. Jeho další působení se odhaduje na inhibici excitačního systému (převážně

glutamátu), inhibičního působení prostřednictvím GABAergních receptorů, inhibici nervového přenosu pomocí napětově řízených sodíkových kanálků a kalciových kanálků typu T.<sup>[3,54]</sup>



Obr. 12 Levetiracetam

Je předepisován u pacientů s fokálními záchvaty, lze ho použít i u řady generalizovaných záchvatů. Předepisuje se dospělým a dětem starším než 1 měsíc. U monoterapie by se měl předepisovat až u osob starších 16 let, nicméně pro jeho dobrou biologickou snášenlivost je často předepisováni osobám mladším.<sup>[3]</sup>

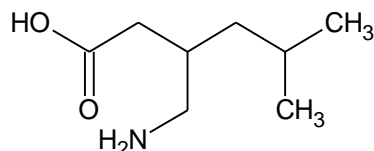
Levetiracetam je určený pro přídatnou terapii u idiopatické epilepsie s myoklonickými a s generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty. Má dobrou biologickou snášenlivost, po požití není významně metabolizován a většina dávky (až 66%) je vyloučena močí. Další výhodou je, že nijak neinteraguje s ostatními antiepileptiky. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou ospalost, astenie, závratě, u mentálně postižených může způsobovat iritabilitu až agresivitu.<sup>[3,54,55]</sup>

Díky své vysoké účinnosti a dobré biologické snášenlivosti patří levetiracetam k nejrozšířenějším antiepileptikům v ČR.<sup>[3]</sup>

V České republice je k dostání v celé řadě lékových přípravků (Keppra<sup>®</sup>, Epiletam<sup>®</sup>, Dretacen<sup>®</sup>, Kapidokor<sup>®</sup>,...). Léčiva jsou k dostání k perorálnímu podání. Maximální denní dávka v monoterapii pro dospělé a děti starší nad 16 let je 1500 mg ve dvou dávkách, u dětí do 16 let nebyly zatím bezpečnost a účinnost přípravku stanoveny. Levetiracetam se po perorálním podání dobře vstřebává, biologická dostupnost se blíží 100%. Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo 1,3 hodiny po podání dávky. Levetiracetam není v organismu výrazně metabolizován a plazmatický poločas eliminace se pohybuje okolo 7 hodin. Hlavní cestou vylučování je moč.<sup>[56]</sup>

## 2.2.5 Pregabalin

Pregabalin (Obr. 13) se silně váže na přídatnou podjednotku napěťově řízených kalciových kanálků v centrálním nervovém systému, resp. na  $\alpha$ - $\delta$ -protein. Tím ovlivní uvolňování vápníkových kationtů do presynaptické membrány a následně inhibuje uvolňování některých transmiterů, glutamátu a noradrenalinu.<sup>[3,57,58,59]</sup>



Obr. 13 Pregabalin

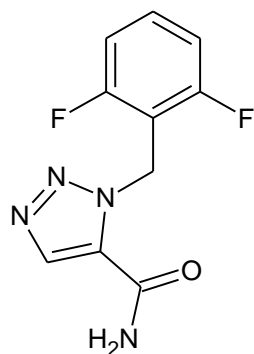
Pregabalin je v ČR používán pro přídatnou terapii u pacientů s fokálními záchvaty. Je indikován u dospělých i u starších dětí. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří somnolence, závratě, nárůst periferní tělesné hmotnosti, periferní edémy a vzácně i ataxie. Pregabalin prokazuje mimo antikonvulzivní také analgetické a anxiolytické vlastnosti, bylo zjištěno i pozitivní působení na průběh spánku, resp. na jeho kontinuitu.<sup>[3,59]</sup>

V ČR je pregabalin pro svou výbornou účinnost a dobrou snášenlivost nejčastěji používán jako lék v přídatné terapii u pacientů s fokálními záchvaty, hlavně u osob s farmakorezistentní epilepsií.<sup>[3]</sup>

V České republice je Pregabalin používán od roku 2005 a je dostupný v léku Lyrica<sup>®</sup> (další léčiva na trhu jsou například Brieka<sup>®</sup>, Pragiola<sup>®</sup>, Pregamid<sup>®</sup>,...).<sup>[47,60]</sup> Doporučené denní dávkovací rozmezí je 150 až 600 mg, které je rozdělené do dvou až tří dávek. Při perorálním podání je biologická dostupnost pregabalinu vyšší než 90%. K maximální plazmatické koncentraci dochází už hodinu po podání léku. Pregabalin je z těla vylučován ze systémové cirkulace, respektive pak renální exkrecí v nezměněné formě a eliminační poločas bývá zhruba 6,3 h po podání léčiva.<sup>[60]</sup>

## 2.2.6 Rufinamid

Rufinamid (Obr. 14) se od ostatních antiepileptik liší svojí strukturou, chemicky se jedná o 1-(2,6-difluorofenyl)methyl-1H-1,2,3-triazol-4-karboxamid.<sup>[3,61,62]</sup>



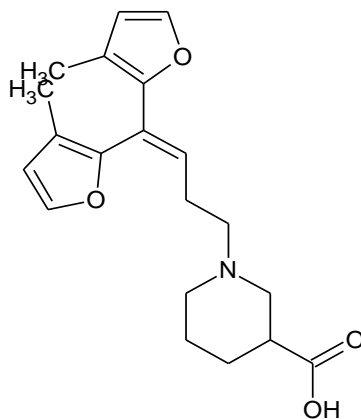
Obr. 14 Rufinamid

Jeho mechanismus účinku není dosud zcela objasněn, předpokládá se, že ovlivňuje sodíkové kanálky. Využívá se k léčbě Lennox-Gastautova syndromu u dětí i dospělých.<sup>[3,61,63]</sup>

Na českém trhu se rufinamid vyskytuje v léčivu Inovelon<sup>®</sup> od firmy Eisai GesmbH ve formě potahovaných tablet. Maximální doporučená denní dávka je 1000 mg pro děti a osoby o hmotnosti do 30 kg, u dospělých je to poté 1800 mg při hmotnosti 30 až 50 kg, 2 400 mg při 50 – 70 kg a 3 200 mg při hmotnosti nad 70 kg a bývá rozdělena do dvou, maximálně 12 hodin po sobě jdoucích dávek. Maximálních plazmatických hladin bývá dosaženo přibližně 6 hodin po podání léčiva. U zdravých subjektů je plazmatický eliminační poločas 6-10 hodin a vylučuje se převážně ledvinami.<sup>[64]</sup>

### 2.2.7 Tiagabin

Principem účinku tiagabinu (Obr. 15) je inhibice zpětného vychytávání GABA ze synaptické štěrby. Používá se v přídatné terapii u fokálních záchvatů u dětí od 12 let a dospělých, byl zkoumán i pro použití u osob závislých na kokainu pro potlačení jejich addikce.<sup>[3,65,66,67,68]</sup>



Obr. 15 Tiagabin

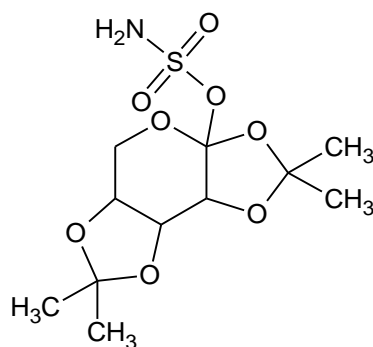


Aktuálně je jeho použití v ČR minimální, nežádoucí jsou jeho závažné kognitivní účinky. Používá se hlavně v přídatné terapii u pacientů s fokální epilepsií, o použití v monoterapii existuje minimum záznamů.<sup>[3]</sup>

Na trhu je dostupný pod názvem Gabitril® ve formě potahovaných tablet. Doporučená denní udržovací dávka pro dospělé pacienty a pacienty starší 12 let závisí na tom, užívají-li tyto pacienti doprovodnou medikaci. U pacientů užívajících léky patřící mezi indukory enzymů je tato dávka vyměřena na 30 až 50 mg/den, u pacientů tyto léky neužívajících se dávka pohybuje v rozmezí 10 až 30 mg/den. Tyto dávky se užívají perorálně a měly by být rozděleny mezi 3 dílčí dávky. Po perorálním podání potahovaných tablet je tiagabin vcelku rychle a prakticky úplně absorbován. Eliminační poločas v plazmě je u tiagabinu obvykle 7-9 hodin při monoterapii, v kombinaci s jinými antiepileptiky se poločas zkrátí na 2-3 hodiny. Tiagabin je metabolizován jaterním systémem CYP3A a z těla vylučován ve formě metabolitů stolicí.<sup>[69]</sup>

### 2.2.8 Topiramát

Topiramát (Obr. 16) je dalším zástupcem ze skupiny širokospektrálních antiepileptik. Jeho mechanismem účinku je blokáda sodíkových kanálků, dále pak inhibice GABA<sub>A</sub> receptorů a snižování účinku glutamátových excitačních receptorů. Těmito účinky mimo jiné také chrání neuron před abnormálním kumulováním impulzů a před patologickou depolymerizací. Mimo jiné je i slabým inhibitorem karboanhydrázy.<sup>[3,70,71,72]</sup>



Obr. 16 Topiramát

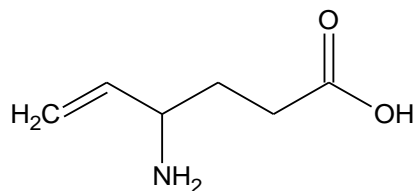
Používá se v monoterapii u dospělých i dětských pacientů trpících fokálními i generalizovanými záchvaty. Má velmi nízkou potenci k agravaci záchvatů, poměrně široké dávkovací rozmezí. Lze ho užívat i v kombinované terapii u pacientů s farmakorezistentní epilepsií. Může být předepisován i k prevenci migrény.<sup>[3,70]</sup>

Mezi jeho nežádoucí účinky patří ty, které jsou spojeny s poškozením CNS (centrální nervovou soustavou). Nevýhodou je možnost výskytu kognitivních nežádoucích účinků u dětí i dospělých. Tyto nežádoucí účinky jsou přímo úměrné vysoké rychlosti titrace – pro pacienty s preexistujícím kognitivním postižením je tento lék nevhodný.<sup>[3]</sup>

Topiramát je v České republice k dostání pod názvy Topamax<sup>®</sup>, Tepilex<sup>®</sup>, Topimark<sup>®</sup>. K dispozici je ve formě potahovaných tablet a je určen k perorálnímu podání. V monoterapii je maximální doporučená denní dávka u dospělých 500 mg, u dětí je to 100 mg. Dávka by měla být rozdělena na 2 dílčí dávky. V přídatné terapii doporučená dávka 200 až 400 mg/den u dospělých a 30 mg/den u dětí, opět rozdělena na 2 dílčí. Při perorálním podání dosáhne topimarát střední plazmatické koncentrace za 2-3 hodiny. Topiramát se z těla eliminuje ledvinami.<sup>[73]</sup>

### 2.2.9 Vigabatrin

Mechanismem účinku je u vigabatinu (Obr. 17) inhibice GABA-transaminázy. Inhibicí této aminázy zvyšuje koncentraci GABA v synaptické štěrbině a tím dochází k zesílení její transmise. Používá se také u Westova syndromu – je lékem první volby u pacientů trpících infantilními spazmy – zejména jsou-li způsobeny tuberózní sklerózou.<sup>[3,74,75]</sup>



Obr. 17 Vigabatrin

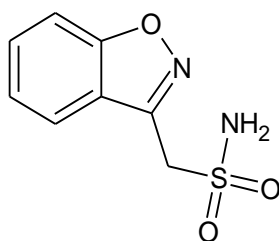
Jeho podávání je například limitováno bilaterálním periferním koncentricky zúžením zorného pole (cca u 30-40% pacientů). Mezi jeho nežádoucí účinky patří ospalost, závrať nebo poruchy chování.<sup>[3,76,77]</sup>

V České republice je k dostání pod názvem Sabril<sup>®</sup> a je vyráběn firmou Sanofi-Aventis, s. r. o.. Vigabatrin je prodáván ve formě potahovaných tablet a je určen k perorálnímu podání. Nejvyšší doporučená dávka u dospělých odpovídá 3 gramům, u dětí je to závislé na tělesné hmotnosti. Děti s hmotností 10-15 kg mají doporučenou dávku 0,5 až 1 g/den, děti s hmotností 15 až 30 kg 1 až 1,5 g/den, děti s hmotností 30 až 50 kg 1,5 až 3 g/den a děti s hmotností nad 50 kg 2 až 3 g/den. U kojenců je možno podávat až 150 mg/kg tělesné hmotnosti/den. Vigabatrin se absorbuje z GIT traktu rychle a úplně, maximální plazmatické

koncentrace je dosaženo přibližně 1 hodinu po podání. Metabolizace nijak výrazně neprobíhá a eliminace je dosaženo renální exkrecí s poločasem 5-8 hodin. U dětí je terminální poločas eliminace 5,5 hodin, u novorozenců 7, 5 hodin a kojenců 5,7 hodin.<sup>[78]</sup>

### 2.2.10 Zonisamid

Zonisamid (Obr. 18) je řazen mezi širokospektrální antiepileptika s vícečetným mechanismem účinku. Mezi jeho mechanismy účinku patří blokace napěťově řízených Na a Ca kanálků, schopnost vyvolat zvýšené uvolňování GABA v presynaptické oblasti a snížené uvolňování glutamátu, inhibice karboanhydrázové aktivity, schopnost modulace dopaminergních a serotoninových systémů a další. Zonisamid je vhodný pro kombinaci s jinými antiepileptiky a pro kombinovanou terapii.<sup>[3,79,80,81]</sup>



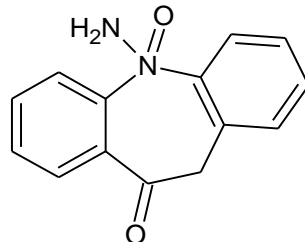
Obr. 18 Zonisamid

Zonisamid se v ČR používá v přídatné terapii refrakterních fokálních záchvatů u dospělých, lze i dohledat data o efektivitě na generalizované záchvaty. I přes to, že není určen pro dětské pacienty, je zonisamid podáván i jim ve zmíněné indikaci jako u dospělých. Mezi nežádoucí účinky patří somnolence, ataxie, únava. V přídatné terapii s karbamazepinem s prodlouženým uvolňováním patří mezi nežádoucí účinky snížená chuť k jídlu, pokles tělesné hmotnosti a snížení hladiny bikarbonátů.<sup>[82]</sup> V časném stádiu léčby lze nežádoucí účinky redukovat v závislosti na rychlosti podávání.<sup>[3,79,80]</sup>

V České republice je k dostání pod názvy Excegran<sup>®</sup>, Zonegran<sup>®</sup> ve formě tvrdých tobolek určených k perorálnímu podání. V monoterapii je doporučená udržovací dávka zonisamidu 300 mg denně u dospělých, v přídatné terapii v kombinaci s jinými léčivy je doporučená dávka 300 až 500 mg denně v jedné nebo dvou dávkách. U dětí platí rozdělení dle váhy – pacienti s hmotností 20 až 55 kg mají doporučenou dávku 6 až 8 mg/kg tělesné hmotnosti/den a pacienti s hmotností vyšší než 55 kg 300 až 500 mg/den. Maximálních plazmatických hladin dosahuje zonisamid přibližně 2 až 5 hodin po podání. Zonisamid podléhá redukční metabolizaci štěpením benzisoxazolového kruhu prostřednictvím CYP3A4 a k eliminaci dochází s terminálním eliminačním poločasem 60 hodin vyloučením močí.<sup>[82]</sup>

### 2.2.11 Oxkarbazepin

Mechanismus účinku oxkarbazepinu (Obr. 19) spočívá v blokaci napěťově řízených Na kanálků, čímž se stabilizují hyperexcitace membrán a modulace draselných a vápenatých kationtů. Oxkarbazepin se využívá jak v monoterapii tak i v terapii přídatné. Jeho výhodou je vysoká snášenlivost a jeho nízká interakce s ostatními léčivými.



Obr. 19 Oxkarbazepin

Mezi jeho nežádoucí účinky patří únava, somnolence a závratě. Byla popsána i studie kdy oxkarbazepin vyvolal v syndromu přecitlivělosti folikulární mucinózu a další, ve které se ve spojení s oxkarbazepinem objevila kožní reakce.<sup>[47,83,84]</sup>

Léková forma oxkarbazepinu je Trileptal<sup>®</sup>, nicméně v České republice není k dispozici.<sup>[47]</sup>

**Tabulka 2** Souhrnný přehled užívaných antiepileptik a jejich lékových forem dostupných na českém trhu.

Účinná látka (API)	Léčivý přípravek	Léková forma
<b>Fenytoin</b>	Phenaemal <sup>®</sup> , Phenaemaletten <sup>®</sup>	Tablety
<b>Karbamazepin</b>	Biston <sup>®</sup> , Neurotop Retard <sup>®</sup> , Timonil Retard <sup>®</sup> , Tegretol CR <sup>®</sup>	Tablety
<b>Klobazam</b>	Frisium <sup>®</sup>	Tablety
<b>Klonazepam</b>	Rivotril <sup>®</sup>	Tablety
<b>Etosuximid</b>	Petinimid <sup>®</sup>	Měkké tobolky
<b>Fenytoin</b>	Epilan D <sup>®</sup>	Tablety
<b>Primidon</b>	Liskantin <sup>®</sup>	Tablety
<b>Valproát</b>	Convulex <sup>®</sup> , Depakine Chrono <sup>®</sup> , Orfiril <sup>®</sup> , Orfril long <sup>®</sup>	Sirup (Convulex <sup>®</sup> , Depakine <sup>®</sup> ), Enterosolventní talbeta (Orfiril <sup>®</sup> ), Tablety s prodl. uvolňováním Depakine CR <sup>®</sup> , Orfiril long <sup>®</sup> )
<b>Felbamát</b>	Felbatol <sup>®</sup> , Taloxa <sup>®</sup>	Tablety
<b>Gabapentin</b>	Neurontin <sup>®</sup> , Apo-Gab <sup>®</sup> , Gabagamma <sup>®</sup> , Gabanox <sup>®</sup> , Gabapentin Teva <sup>®</sup> /Aurobindo <sup>®</sup> ,...	Tvrdé tobolky
<b>Lamotrigin</b>	Lamictal <sup>®</sup> , Lamotrix <sup>®</sup> , Plexxo <sup>®</sup> , Lamotrigin Actavis <sup>®</sup> /Mylan <sup>®</sup> ,...	Žvýkáci/dispergovatelné tablety
<b>Levetiracetam</b>	Keppra <sup>®</sup> , Epiletam <sup>®</sup> , Dretacen <sup>®</sup> , Kapidokor <sup>®</sup> ,...	Potahované tablety
<b>Pregabalin</b>	Lyrica <sup>®</sup> , Brieka <sup>®</sup> , Pragiola <sup>®</sup> , Pregamid <sup>®</sup> ,...	Tvrdé tobolky
<b>Rufinamid</b>	Inovelon <sup>®</sup>	Potahované tablety
<b>Tiagabin</b>	Gabitril <sup>®</sup>	Potahované tablety
<b>Topiramát</b>	Topamax <sup>®</sup> , Tepilex <sup>®</sup> , Topimark <sup>®</sup>	Potahované tablety
<b>Vigabatrin</b>	Sabril <sup>®</sup>	Potahované tablety
<b>Zonisamid</b>	Excegran <sup>®</sup> , Zonegran <sup>®</sup>	Tvrdé tobolky
<b>Oxkarbazepin</b>	-	-

### **3. Antiepileptika s prodlouženým uvolňováním účinné látky**

Výhodou lékových forem s postupným/řízeným uvolňováním léčiva je oproti klasickým formám léků dosažení snížení frekvence dávkování léku, menší výskyt nežádoucích účinků, redukce výkyvů plazmatické hladiny léčiv,... Delšího působení lékové formy v biofázi je dosaženo pomocí specifických pomocných látek, speciálními technologickými postupy nebo jejich kombinací.<sup>[85,86]</sup>

Tablety s postupným uvolňováním valproátu sodného jsou připravovány vlhkou granulovací technikou, přičemž se jako absorbent pro tekutý valproát sodný použije koloidní oxid křemičitý. Tento postup bývá vyhodnocován v systému při změně pH. Využívají se tablety s hydrofilní matricí na bázi hydroxypropylmethylcelulózy a mechanismem uvolňování léčiva je difúze.<sup>[87]</sup>

Přehled anitepileptik s prodlouženým uvolňováním dostupných v České republice je uveden v Tab. 3.

#### **3.1 Perorální formy léčiv s prodlouženým uvolňováním s účinnou látkou karbamazepin**

##### **3.1.1 Neurotop Retard®**

Tablety Neurotop Retard® jsou na českém trhu k dostání ve dvou gramážích účinné látky – 300 nebo 600 mg. Jedná se o bílé až slabě nažloutlé tablety s čtvrticí/půlicí rýhou na jedné straně, která slouží k dělení dávek. Na trh jsou distribuovány firmou G. L. Pharma s.r.o.<sup>[88]</sup>

U dětí nad 12 let a dospělých je denní dávka rozdělena mezi 2 dílčí v celkové gramáži v rozmezí 600 až 1600 mg v závislosti na dosažení požadovaného účinku, přičemž denní dávka by neměla přesáhnout 1600 mg pro dospělé, 1200 mg pro mladistvé a 1000 mg pro dětské pacienty od 12 let. U dětí od 6 do 12 let je rovněž dávka rozdělena do 2 dílčích a denní dávka by neměla přesáhnout hranici 800 mg.<sup>[88]</sup>

Možné nežádoucí účinky spojené s užíváním Neurotopu retard® jsou nechut' k jídlu, sucho v ústech, průjem nebo zácpa. U starších pacientů se může projevit zmatenost a zrakové halucinace. Tyto nežádoucí účinky zpravidla vymizí po 8-14 dnech léčby nebo snížením dávek. Za méně časté nežádoucí účinky spojené s užíváním Neurotopu retard® lze uvažovat alergické kožní reakce, horečky, aplastické anémie, poškození ledvin, u vyšších dávek tremor,

hypo- hypertonie a arytmie. Rychlost absorpce se liší, biologický poločas se při opakovaném podání ustálí v rozmezí 12 až 17 hodin.<sup>[88]</sup>

### **3.1.2 Timonil Retard®**

Tablety s prodlouženým uvolňováním Timonil Retard® jsou k dostání v lékových formách s obsahem 150, 300 a 600 mg účinné látky. Jsou ve formě bílých plochých kulatých tablet s dělicím křížem na jedné straně a s vyraženým písmenem „T“ na straně druhé. Na trh jsou dodávány firmou Desitin Pharma spol. s.r.o.<sup>[89]</sup>

Denní dávka se dělí do 2 dílčích dávek, obvyklý rozptyl denní dávky se pohybuje v rozmezí 300 až 1200 mg. Pro eliminaci nežádoucích účinků by neměla denní dávka překročit gramáž 1600 mg.<sup>[89]</sup>

Mezi nežádoucí účinky při užívání Timonilu Retard® patří poruchy nervové soustavy (závrať, ataxie, bolest hlavy, somnolence), gastrointestinální poruchy (nauzea a zvracení) a alergické kožní reakce. Nežádoucí účinky by měly odeznít po prvních 14 dnech léčby nebo po úpravě dávky.<sup>[89]</sup>

### **3.1.3 Tegretol CR®**

Tablety Tegretol Chrono® jsou na trhu dostupné ve dvou gramážích – Tegretol CR® 200 a 400 mg. Jedná se o béžovo-oranžové, oválné lehce bikonvexní potahované tablety s pŕlicí rýhou na obou stranách. Na jedné straně tablety s obsahem 200 mg účinné látky je vyraženo označení H/C a na druhé straně C/G, na tabletě s obsahem 400 mg je vyraženo ENE/ENE na jedné straně a CG/CG na straně druhé. Tablety lze rozdělit na dvě stejné dávky. Na trh jsou uváděny firmou Novartis s.r.o.<sup>[90]</sup>

Léčba užíváním Tegretolu CR® se zahajuje nízkými dávkami, které se postupně zvyšují až do dosažení požadovaného terapeutického účinku. Počáteční dávka u Tegretolu CR® odpovídá 100 až 200 mg a je rozdělena do 2 dílčích dávek, konečná dávka obvykle odpovídá 400 mg a je rozdělena mezi 2 až 3 dávky denně. Při podání tablet Tegretol CR® je vrchol plazmatické koncentrace snížen o 25% než u konvenčních tablet a vrcholu je dosaženo během 24 hodin.<sup>[90]</sup>

Nežádoucí účinky se projevují zejména na počátku léčby nebo při vysokých dávkách a zahrnují zejména poruchy centrální nervové soustavy (bolesti hlavy, závrať, ataxii, únavu, ospalost), pocit nevolnosti a zvracení a alergické kožní reakce.<sup>[90]</sup>

## **3.2 Perorální formy léčiv s prodlouženým uvolňováním s účinnou látkou valproát sodný**

### **3.2.1 Convulex CR®**

Tablety Convulex Chrono® jsou na českém trhu dostupné ve dvou preparátech, Convulex CR 300 mg® a Convulex CR 500 mg®. Tablety obsahují účinnou látku valproát sodný, přičemž v tabletách s obsahem 300 mg účinné látky je množství 42 mg sodíku a v tabletách s obsahem 500 mg účinné látky je množství 70 mg sodíku. Jedná se o bílé oválné tablety s půlicí rýhou s vyraženým označením „CC3“ a „CC5“. Na český trh jsou dodávány firmou G. L. Pharma s.r.o.<sup>[91]</sup>

Zahájení a užívání přípravku Convulex CR® by měl pacient konzultovat se specialistou na epilepsii a léčba by měla být zahájena pouze tehdy, pokud se projeví ostatní léčivé přípravky jako neúčinné. Dávku je nutno stanovit dle věku, tělesné váhy a individuální citlivosti na valproát. Přesná korelace mezi denní dávkou, terapeutickým efektem a sérovou koncentrací nebyla dosud nalezena. Optimální dávka by měla vycházet z klinické odpovědi.<sup>[91]</sup>

Mezi časté nežádoucí účinky při užívání Convulex CR® patří izolovaná a mírná hyperamonémie, trombocytopenie, nauzea, bolesti v oblasti žaludku a průjem. Ustálené plazmatické koncentrace dosáhne za 3 až 4 dny a poločas látky v těle je v rozmezí 8 až 20 hodin, u dětí je tento interval kratší.<sup>[91]</sup>

### **3.2.2 Depakine Chrono Sécable®**

Tablety Depakine Chrono sécable® jsou dostupné ve dvou gramážích, Depakine Chrono 300 mg sécable® a Depakine Chrono 500 mg sécable®. Tablety Depakine CR 300 mg sécable® obsahují 199,8 mg valproátu sodného a 87 mg valproové kyseliny, tablety s obsahem 500 mg účinné látky obsahují 333 mg valproátu sodného a 145 mg valproové kyseliny. Tablety Depakinu® jsou bílé, oválné a potahované s půlicí rýhou na obou stranách. Na trh jsou distribuovány firmou Sanofi-Aventis s.r.o.<sup>[92]</sup>

Dávkování je u pacientů přísně individuální v závislosti na věku, citlivosti a tělesné váze. Obvyklá denní dávka je 20 až 30 mg/kg tělesné hmotnosti (celkem zhruba 1000 až 2000 mg/den), neměla by být překročena hranice 60 mg/kg/den. Dávka je rozdělena mezi 2 dílčí a měla by být užívána ve stejnou denní dobu jako dávka předchozí.<sup>[92]</sup>

Mezi časté nežádoucí účinky při užívání Depakine Chrono Sécable® patří anémie, trombocytopenie, hyponatremie, zvýšení tělesné hmotnosti. Častými nežádoucími účinky jsou



i psychiatrické poruchy, mezi které patří zmatenost, halucinace, poruchy pozornosti až agrese. Velmi častým nežádoucím účinek projevujícím se při užívání Depakine Chrono Sécable® je tremor, což je neúmyslný rytmický svalový třes.<sup>[92]</sup>

Poločas látky se pohybuje v rozmezí 8 až 20 hodin, u dětí je tento interval kratší.<sup>[91]</sup>

### **3.2.3 Orfiril long®**

Orfiril long® je na trhu dostupný ve čtyřech preparátech, Orfiril long® 150 mg a 300 mg tvrdé tobolky a 500 mg a 1000 mg potahované minitabety s prodlouženým uvolňováním. U tablet Orfiril long 150 mg® je horní část tobolky světle modrá, spodní je bezbarvá a u Orfiril long 300 mg® je horní část tobolky zelená a spodní strana bezbarvá. Tablety Orfiril long 500 mg® a Orifril long 1000 mg® jsou bílé/téměř bílé a kulaté. Preparáty jsou na trh uváděny firmou Desitin Pharma spol. s.r.o.<sup>[93]</sup>

Dávkování u tablet Orfiril long® je individuální, rozhodujícím faktorem je potlačení záchvatů při co nejnižší dávce. Při dlouhodobé léčbě odpovídá obvyklá denní dávka 30 mg na kilogram tělesné hmotnosti u dětí, 25mg/kg tělesné hmotnosti u dospívajících do 18 let a 20 mg/kg tělesné hmotnosti u dospělých pacientů.<sup>[93]</sup>

Mezi časté nežádoucí účinky spojené s užíváním Orfiril long® patří trombocytopenie, leukopenie, poruchy metabolismu a výživy (hyperamonémie, zvýšení nebo snížení tělesné hmotnosti), nebo porucha pozornosti a agrese. Vyskytují se i poruchy nervového systému jako ospalost, třes, poruchy paměti a závratě. Dalšími častými nežádoucími účinky jsou poruchy kůže a podkožní tkáň. Velmi časté nežádoucí účinky vyskytující se při užívání Orfirilu long® jsou nauzea, zvracení a bolest břicha.<sup>[93]</sup>

Maximální plazmatické koncentrace dosahuje po 1 až 4 hodinách a retardované přípravky mají srovnatelnou biologickou dostupnost jako ostatní galenické formy.<sup>[93]</sup>

### **3.2.4 Valproat Chrono Sandoz®**

Tablety s prodlouženým uvolňováním Valproat Chrono Sandoz® jsou dostupné ve dvou preparátech – Valproat Chrono Sandoz 300 mg® a Valproat Chrono Sandoz 500 mg®. Tablety s obsahem 300 mg účinné látky obsahují 200 mg valproátu sodného a 87 mg valproové kyseliny a tablety s obsahem 500 mg účinné látky obsahují 333 mg valproátu sodného a 145 mg valproové kyseliny. Tablety jsou bílé a fazolovitého tvaru s půlicí rýhou. Na trhu jsou distribuovány firmou Sandoz s.r.o.<sup>[94]</sup>

Udržovací dávka Valproatu Chrono Sandoz<sup>®</sup> je u dospělých v rozmezí 9 až 35 mg/kg tělesné hmotnosti/den a u dětí je v rozmezí 15 až 60 mg/kg tělesné hmotnosti/den. Při užívání Valproatu Chrono Sandoz<sup>®</sup> by neměla být překročena maximální denní dávka 60 mg/kg tělesné hmotnosti. Dávka je obvykle rozdělena do 1 až 2 dílčích dávek a je podávána během jídla.<sup>[94]</sup>

Mezi velmi časté nežádoucí účinky projevující se ve spojení s užíváním Valproat Chrono Sandoz<sup>®</sup> je izolovaná hyperamonémie. Dalšími nežádoucími účinky jsou například slabá a plně reverzibilní myelosuprese a trombocytopenie, třes rukou, bolesti hlavy, řídnutí a přechodná ztráta vlasů, zvýšení nebo snížení tělesné hmotnosti a ztráta chuti k jídlu. U žen může způsobit nepravidelnou menstruaci.<sup>[94]</sup>

Biologická dostupnost se po perorálním podání blíží 100% a maximální hladiny v krvi je dosaženo zhruba za 12 hodin. Plazmatický poločas u dospělých pacientů je 10 až 15 hodin, u dětí je výrazně kratší, zhruba 6 až 10 hodin.<sup>[94]</sup>

### **3.2.5 Valproat-rathiopharm Chrono<sup>®</sup>**

Tablety Valproat-rathiopharm Chrono<sup>®</sup> jsou na trhu dostupné ve dvou preparátech s obsahem 300 mg a 500 mg účinné látky. Tablety s gramáží 300 mg obsahují 200 mg valproátu sodného a 87 mg valproové kyseliny a tablety s obsahem 500 mg obsahují 333 mg valproátu sodného a 145 mg valproové kyseliny. Tablety Valproat-rathiopharm Chrono<sup>®</sup> jsou bílé podlouhlé bikonvexní potahované tablety s půlicí rýhou na obou stranách. Tabletě lze rozdělit na stejné dávky. Na trh jsou distribuovány firmou Rathiopharm GmbH.<sup>[95]</sup>

Dávkování je rozděleno dle věku a tělesné hmotnosti, pro děti od 3 do 6 let je doporučována denní dávka v rozmezí 450 až 600 mg rozdělená do 1,5 až 2 tablet při užívání Valproat-rathiopharm Chrono 300mg<sup>®</sup> nebo 1 tablety denně při užívání Valproat-rathiopharm Chrono 500mg<sup>®</sup>. U dětí ve věku 7 až 14 let je doporučená denní dávka v rozmezí 750 až 1200 mg, rozdělena do 2,5 až 4 tablet při užívání tablet s gramáží 300 mg účinné látky nebo 1,5 až 2 tablet při užívání tablet s 500 mg účinné látky. U mladistvých pacientů od 14 let je doporučená denní dávka v rozmezí 1000 až 1500 mg, rozdělená do 3 až 5 tablet při užívání tablet s obsahem 300 mg účinné látky a 2 až 3 tablet při užívání tablet s 500 mg účinné látky. U dospělých pacientů je doporučená denní dávka v rozmezí 1200 až 2100 mg rozdělená do 4 až 7 tablet při užívání tablet s obsahem 300 mg účinné látky nebo 2 až 4 tablet při užívání tablet s obsahem 500 mg účinné látky. Doporučené denní dávky jsou podávány v 1 až 2 dílčích dávkách.<sup>[95]</sup>

Mezi nejčastěji se projevující nežádoucí účinky spojené s užíváním Valproat-rathiopharm Chrono® bývá izolovaná a mírná hyperamonemie. Za další často se vyskytující nežádoucí účinky jsou považovány trombocytopenie a leukopenie, na dávce závislé snížení nebo zvýšení tělesné hmotnosti a ztráta chuti k jídlu, ospalost, třes (při kombinaci s jinými antiepileptiky byly pozorovány i únava, somnolence a ataxie), přechodné vypadávání vlasů a u pacientů ženského pohlaví nepravidelná menstruace.<sup>[95]</sup>

Valproat-rathiopharm Chrono 300 mg® dosáhl maximální koncentrace v séru přibližně za 5 až 12 hodin, při užití tablet s gramáží 500 mg bylo dosaženo maximální koncentrace za 4 až 24 hodin. V monoterapii zůstává plazmatický poločas při dlouhodobé terapii konstantní v rozmezí 12 až 16 hodin, v kombinaci s jinými přípravky je poločas zkrácen na 4 až 9 hodin.<sup>[95]</sup>

**Tabulka 3** Přehled antiepileptik s prodlouženým uvolňováním dostupných na českém trhu.

API Karbamazepin	API Valproát sodný	Léková forma
Neurotop retard®	-	Tablety s prodlouženým uvolňováním
Timonil Retard®	-	Tablety s prodlouženým uvolňováním
Tegretol Chrono®	-	Tablety s prodlouženým uvolňováním
-	Convulex Chrono®	Tablety s prodlouženým uvolňováním
-	Depakine Chrono Sécable®	Potahované tablety s řízeným uvolňováním
-	Orfiril Long®	Tvrdé tobolky s postupným uvolňováním, Tablety s prodlouženým uvolňováním
-	Valproat Chrono Sandoz®	Tablety s prodlouženým uvolňováním
-	Valproat-rathiopharm Chrono®	Tablety s prodlouženým uvolňováním

## 4. Závěr

V roce 2017 je po světě známo a užíváno skoro 20 různých účinných látek, které jsou více či méně účinné v boji proti epilepsii a jejím projevům. K nejvíce užívaným patří karbamazepin, valproát sodný, lamotrigin, topimarát a levetiracetam. Výhodou karbamazepinu a valproátu sodného je dostupnost v tabletách s prodlouženým uvolňováním. Tento mechanismus uvolňování pacientům umožňuje snížení frekvence denního dávkování a je s ním spojen také menší výskyt nežádoucích účinků a redukce výkyvů plazmatické hladiny léčiva. Na českém trhu dostupná léčiva v retardovaných formách s účinnou složkou karbamazepin jsou Neurotop retard<sup>®</sup>, Timonil retard<sup>®</sup> a Tegretol Chrono<sup>®</sup>. Léčiva dostupná v ČR s postupným uvolňováním s účinnou látkou valproát sodný jsou Convulex Chrono<sup>®</sup>, Depakine Chrono Sécable<sup>®</sup>, Orfiril Long<sup>®</sup>, Valproat Chrono Sandoz<sup>®</sup> a Valproat-rathiofarm Chrono<sup>®</sup>.

I přes to, že je známo okolo 20 účinných látek na potlačení epileptických záchvatů, jsou prozatím pro využití do tablet s prodlouženým uvolňováním vhodné pouze karbamazepin a valproát. Bohužel i tyto látky s sebou přinášejí riziko nežádoucích účinků a do budoucna by měl být veden výzkum pro potlačení, až úplné odstranění těchto účinků.

Použité zkratky:

EEG - elektroencefalografie

CT mozku – computer tomograph/počítačová tomografie mozku

MRI – magnetic resonance imaging/magnetická rezonance

GABA – gamma aminobutyric acid/ kyselina gama-aminomáselná

GIT – gastrointestinální trakt

PEMA – Phenylethylmalonamide (2-ethyl-2-fenylmalonamid)

NMDA receptor – receptor pro N-methyl-D-asparagovou kyselinu

CNS – centrální nervová soustava

CR – controlled release (řízené uvolňování léčiva)

## Použitá literatura:

1. Epilepsie. *wikiskripta.eu*[online]. Síť lékařských fakult MEFANET, © 2017 [cit. 2017-6-22] Dostupné z <http://www.wikiskripta.eu/index.php/Epilepsie>
2. Epilepsie. *ulekare.cz*[online]. ulekare.cz, s. r. o. © 2017 [cit. 2017-4-24] Dostupné z <http://www.ulekare.cz/clanek/epilepsie-1266>
3. KUBA, Robert. Antiepileptika a jejich klinické použití v epileptologii. *Praktické lékařství*, **2010**, 6 (2), 62-66. ISSN: 1803-5329 (online verze).
4. GWINN, Robert P.; Board of directors. Epilepsy in: *The New Encyclopaedia Britannica*, 15th edition. Chicago: Encyclopaedia Britannica, Inc, 1991, s. 525, vol. 4. ISBN: 0-85229-529-4.
5. GWINN, Robert P.; Board of directors. Epilepsy in: *The New Encyclopaedia Britannica*, 15th edition. Chicago: Encyclopaedia Britannica, Inc, 1991, s. 836-852, vol. 24. ISBN: 0-85229-529-4.
6. GWINN, Robert P.; Board of directors. Epilepsy in: *The New Encyclopaedia Britannica*, 15th edition. Chicago: Encyclopaedia Britannica, Inc, 1991, s. 539-540, vol. 17. ISBN: 0-85229-529-4.
7. BRIDGWATER, William and KURTZ, Seymour. Epilepsy in: *The Columbia Encyclopedia*, 3rd edition. New York: Columbia University Press, 1964, s. 664. ASIN: B000H449WE.
8. GLOLIER. Epilepsy in: *The Encyclopedia Americana*, International Edition. Danbury: Grolier Incorporated, 1986, s. 509-510, vol. 10. ASIN: B000RWXZ9Y.
9. BANCAUD, J; HENRIKSEN, O.; RUBIO-DONNADIEU, F. et al.: Proposal for revised clinical and electromyographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*, 1981, 22, 489-501. ISSN: 1528-1167.
10. Epilepsy. *FDA.com*[online]. GMP Publications, Inc. © 2002-2009 [cit. 2017-4-24]. Dostupné z <http://fda.com/fdamd/epilepsy.htm>
11. Epilepsie a epileptický záchvat. *celostnimedicina.cz* [online]. Celostní medicína.cz, © 2004-2017 [cit. 2017-4-25]. Dostupné z <https://www.celostnimedicina.cz/epilepsie-a-epilepticky-zachvat.htm>
12. Parciální záchvaty (ložiskové, fokální, lokalizované). *telemedicina.med.muni.cz* [online]. Institut biostatiky a analýz Masarykovy university, © 2017 [cit. 2017-4-25]. Dostupné z <http://telemedicina.med.muni.cz/pdm/detska-neurologie/index.php?pg=epilepsie--klinikce-projevy--parcialni-zachvaty>

13. 2017 Revised Classification of Seizures. *epilepsy.com* [online]. Epilepsy foundation, © [cit. 2017-4-25]. Dostupné z <http://www.epilepsy.com/learn/types-seizures>
14. Generalizované záchvaty. *telemedicina.med.muni.cz* [online]. Institut biostatiky a analýz Masarykovy university, © 2017 [cit. 2017-4-25]. Dostupné z <http://telemedicina.med.muni.cz/pdm/detska-neurologie/index.php?pg=epilepsie--klinikce-projevy--generalizovana-zachvaty>
15. „Barbiturate.“ *Britannica Academic*, Encyclopædia Britannica, 3 Feb. 2017. <http://academic.eb.com/levels/collegiate/article/barbiturate/13313> . Accessed 17 Mar. 2017.
16. KWAN, Patrick; BRODIE, Martin J.. Phenobarbital for the treatment of Epilepsy in the 21st century: A critical review. *Epilepsia*, **2004**, 45 (9), 1141-1149. ISSN: 1528-1167.
17. Phenaemaletten. *sukl.cz* [online]. SÚKL, © 2010 [cit. 2017-4-26]. Dostupné z <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0203216&tab=info>
18. Phenaemal 0,1. *sukl.cz* [online]. SÚKL, © 2010 [cit. 2017-4-26]. Dostupné z <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0068579>
19. Gangolli, S.. (2005). Dictionary of Substances and Their Effects (DOSE, 3rd Electronic Edition). *Royal Society of Chemistry*. 6.3. 2002. ISBN: 978.0.85404-803-8. Online version available at: <http://app.knovel.com/hotlink/toc/id:kpDSTEDOS3/dictionary-substances/dictionary-substances>
20. ŠTĚPÁNKOVÁ, Soňa; ŠEVČÍK, Jakub; ONDRÁŠKOVÁ, Helena; MINARČÍKOVÁ, Petra. Úspěšná léčba těžké otravy karbamazepinem opakovanou hemoperfuzí. *Interní medicína pro praxi*. **2008**, 10 (11), st. 529-530. ISSN 1803-5256 (online verze).
21. MAHESHWARI, M. C.; PADMINI, R.. Role of carbamazepine in reducing polypharmacy in epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*, **1981**, 64 (1), 22-28. ISSN: 1600-0404.
22. McCORMACK, M.; ALFIVERIC, A.; BOURGEOIS, S.; FARRELL, J. J.; KASPERAVIČIÚTE, D.; CARRINGTON, M.; SILLIS, G. J.; MARSON, T.; JIA, X.; DE BAKKER, P. I.; CHINTHAPALLI, K.; MOLOKHIA, M.; JOHNSON, M. R.; O'CONNOR, G. D.; CHALIA, E.; ALHUSAINI, S.; SHIANNNA, K. V.; RADTKE, R. A.; HEIZEN, E. L.; WALLEY, N.; PANDOLFO, M.; PICHLER, W.; PARK, B. K.; DEPONDT, C.; SISODIYA, S. M.; GOLDSTEIN, B. D.; DELOUKAS, P.; DELANTY, N.; CAVALLERI, G. L.; PIRMOHAMED, M. HLA.A\*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *The new England journal of medicine*, **2002**, 364 (12), 1134-1143. ISSN: 1533-4406.

23. Biston. *sukl.cz* [online]. SÚKL, © 2010 [cit. 2017-4-29]. Dostupné z <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0003417>
24. BERTL GONZLEZ, Andrea N.; POMATA, Pablo E.; GOUTMAN, Juan D.; GASULLA, Javier; CHEBIB, Mary; CALVO, Daniel J.. Benzodiazepine modulation of homomeric GABA<sub>A</sub>1 receptors: Differential effects of diazepam and 4'-chlorodiazepam. *European journal of pharmacology*, **2015**, 743, 24-30. ISSN: 1879-0712.
25. Frisium 10. *sukl.cz* [online]. SÚKL, © 2010 [cit. 2017-4-27]. Dostupné z <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0065342&tab=info>
26. RIVAS, Felix M.; STABLES, James P.; MURPHEE, Lauren; EDWANKAR, Rahul V.; EDWANKAR, Chitra R., HUANG, Shengming; JAIN, Hiteshkumar D.; ZHOU, Hao; MAJUMDER, Samarpan; SANKAR, Subramanian; ROTH, Bryan L.; RAMERSTORFER, Joachim; FURTMUELLER, Roman; SIEGHART, Werner; COOK, James M.. Antiseizure activity of novel  $\gamma$ -Aminobutyric acid (A) receptor subtype-selective benzodiazepine analogues in mice and rats models. *Journal of medicinal chemistry*, **2009**, 52 (7), 1795-1798. ISSN: 0022-2623.
27. BERTL GONZLEZ, Andrea N.; POMATA, Pablo E.; GOUTMAN, Juan D.; GASULLA, Javier; CHEBIB, Mary; CALVO, Daniel J.. Benzodiazepine modulation of homomeric GABA<sub>A</sub>1 receptors: Differential effects of diazepam and 4'-chlorodiazepam. *European journal of pharmacology*, **2015**, 743, 24-30. ISSN: 1879-0712.
28. DE PAULA, Núbia C.; ARAUJO CORDERIO, Kelly C.F.; DE MELO SOUZA, Paula L.; NOGUERIA, Diogo F.; DA SILVA E SOUSA, Diego B.; COSTA, Maísa B.; NOËL, Francois; DE OLIVEIRA, Valéria. Biosynthesis of human diazepam and clonazepam metabolites. *Bioorganic and medicinal chemistry letters*, **2015**, 25 (5), 1032-1035. ISSN: 1464-3405.
29. Rivotril. *sukl.cz* [online]. SÚKL, © 2010 [cit. 2017-4-27]. Dostupné z <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0014957&tab=info>
30. EVASON, Kimberley. Anticonvulsant medications extend worm life-span. *Science*, **2005**, 307 (5707), 258-262. ISSN: 00368075.
31. CENTRE NAT RECH SCIENT; UNIV D AUVERGNE CLERMONT I; CT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE CLERMOND FD. Cav3 channel blocking agent for pain treatment. Inventors: ESCHALIER, Alain; MALLET, Christophe; DUBRAY, Claude; KERCKHOVE, Nicolas; BOURINET, Emanuel. WO2015028673 (A1). 5. 3. 2015.



32. Petinimid. *sukl.cz* [online]. SÚKL, © 2010 [cit. 2017-4-27]. Dostupné z <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0163863&tab=info>
33. ARONSON, J. K. Phenytoin. *BJM: British medical journal*, **1992**, 305 (6863), 1215-1218. ISSN: 09598138.
34. Epilan D Gerot. *sukl.cz* [online]. SÚKL, © 2010 [cit. 2017-4-27]. Dostupné z <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0162694>
35. LYONS, J. B.; LIVERSEDGE, L. A. Primidone in the treatment of epilepsy. *The british medical journal*, **1954**, 2 (4888), 625-627. ISSN 00071447.
36. MICHELUCCI, R.; PASINI, E; TASSINARI, C. A. Phenobarbital, Primidone and other barbiturates. In: *The Treatment of Epilepsy, Third Edition*. Wiley-Blackwell, Oxford. 22. 7. 2009. ISBN online: 9781444316667.
37. SAWAKI, Kohei; OHNO, Katsumi; MIYAMOTO, Kazuhiko; HIRAI, Shigenori; YAZAKI, Kinya; KAWAGUCHI, Mitsuru. Effects of anticonvulsants on local anaesthetic-induced neurotoxicity in rats. *Pharmacology and Toxicology*, **2000**, 86 (2), 59-62. ISSN 0901-9928.
38. Liskantin. *sukl.cz* [online]. SÚKL, © 2010 [cit. 2017-4-27]. Dostupné z <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0018489>
39. TOMSON, Torbjörn; MARSON, Anthony; BOON, Paul; CAVENINI, Maria Paola; COVANIS, Athanasios; GAILY, Eija; KÄLVIÄINEN, Reetta; TRINKA, Eugen. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia*, **2015**, 56 (7), 1006-1019. ISSN: 1528-1167.
40. SHAO, Li; SUN, Xiujun; XU, Li; YOUNG, L. Trevor; WANG, Jun-Feng. Mood stabilizing drug lithium increases expression of endoplasmic reticulum stress proteins in primary cultured rat cerebral cortical cells. *Life Sciences*, **2006**, 78 (12), 1317-1323. ISSN: 0024-3205.
41. FREY, Benicio N.; ANDREAZZA, Ana C.; CERESER, Keila M.M.; MARTINS, Marcio R.; VALVASSORI, Samira S.; REUS, Gislaïne Z.; QUEVEDO, Joao; KAPCZINSKI, Flavio. Effects of mood stabilizers on hippocampus BDNF levels in an animal model of mania. *Life Sciences*, **2006**, 79 (3), 281-286. ISSN: 0024-3205.
42. Depakine. *sukl.cz* [online]. SÚKL, © 2010 [cit. 2017-4-29]. Dostupné z <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0076378>
43. KUNG, Ching-Hsin; KWON, Chul-Hoon. Carbamate derivatives of felbamate as potencial anticonvulsant agents. *Medicinal Chemistry Research*, **2010**, 19 (5), 498-513. ISSN 1054-2523.

44. ZHENG, Yan; BIAN, Ming; DENG, Xian-Quing; WANG, Shi-Ben; QUAN, Zhe-Shan. Synthesis and anticonvulsant activity evaluation of 5-Phenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-c]quinazolin-3-amines. *Archiv der Pharmazie*, **2013**, 346 (2), 119-126. ISSN: 1521-4184.
45. LEPPIK, I. E., WHITE, J. R.. Felbamate in: *The treatment of Epilepsy*, Third Edition (eds. SHORVON, S., PERUCCA, E., ENGEL, J.). Oxford: Wiley-Blackwell, 2009. vol. 40. ISBN (online): 9781444316667.
46. CONTI, Paola; PINTO, Andrea; TAMBORINI, Lucia; MADSEN, Ulf; NIELSEN, Brigitte; BRAEUNER-OSBORNE, Hans; HANSEN, Kasper B.; LANDUCCI, Elisa; PELLEGRINI-GIAMPIERTO, Domenico E.; DE SARRO, Giovambattista; PAOLA, Eugenio Donato Di; DE MICHELI, Carlo. Novel 3-carboxy-and 3-phosphonopyrazoline amino acids as potent and selective NMDA receptor antagonists: Design, synthesis, and pharmacological characterization. *ChemMedChem*, **2010**, 5 (9), 1465-1475. ISSN: 1860-7187.
47. REKTOR, Ivan; KUBA, Robert. Nová antiepileptika u dospělých – nové informace. *Neurologie pro praxi*, **2007**, 2, 70-74. ISSN: 1803-5280.
48. MAZANEC, Radim; MASTÍK, Jiří; ŠEVČÍK, Pavel. Gabapentin (Neurontin®) v léčbě neuropatické bolesti různé etiologie. *Neurologie pro praxi*, **2004**, 4, 239-241. ISSN: 1803-5280.
49. CARTER, Jewell; EDWARD HOGAN, R. The clinical pharmacokinetics of the new antiepileptic drug. *Epilepsia*, **2006**, 47 (4), 119-204. ISSN: 1528-1167.
50. Neurontin. *sukl.cz* [online]. SÚKL, © 2010 [cit. 2017-4-27]. Dostupné z <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0084398>
51. ZÁRUBOVÁ, Jana; DOLEŽAL, Tomáš. Lamotriginum. *Remedia*, **2002**, 12, 375-380. ISSN (online): 2336-3541.
52. POLÁCH, Ladislav. Stabilizátory nálady. *upsychiatra.cz*[online]. Symedis Pro, s.r.o., © 2009-2016 [cit. 2015-07-25]. Dostupné z <http://www.upsychiatra.cz/stabilizatory-nalady/>
53. Lamictal. *sukl.cz* [online]. SÚKL, © 2010 [cit. 2017-4-27]. Dostupné z <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0151061&tab=info>
54. DOLEŽAL, Tomáš; ZÁRUBOVÁ, Jana. Levetiracetamum. *Remedia*, **2002**, 6, 370-374. ISSN (online): 2336-3541.
55. WESTON, Jennifer; BROMLEY, Rebecca; JACKSON, Cerian F.; ADAB, Naghme; CLAYTON-SMITH, Jill; GREENHALGH, Janette; HOUNSOME, Juliet; MCKAY, Andrew J.; SMITH TUDUR, Catrin; MANSON, Anthony G. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane*

- Database of Systematic Reviews*, **2016**, (11). Art. No. CD010224. DOI: 10.1002/14651858.CD010224.pub2.
56. Keppra. *sukl.cz* [online]. SÚKL, © 2010 [cit. 2017-4-27]. Dostupné z <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0025849&tab=info>
57. SU; TI-ZHI; FENG; WEBER. Mediation of highly concentrative uptake of pregabalin by L-type amino acid transport in Chinese hamster ovary and Caco-2 cells. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **2005**, 313 (3), 1406-1415. ISSN: 0022-3565.
58. BRAWEK; LOEFFLER; DOOLEY; WEYERBROCK; FEUERSTEIN. Differential modulation of K<sup>+</sup>-evoked <sup>3</sup>H- neurotransmitter release from human neocortex by gabapentin and pregabalin. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, **2008**, 376 (5), 301-307. ISSN: 0028-1298.
59. AMBLER, Zdeněk; HOVORKA, Jiří. Pregabalin. *Remedia*, **2006**, 4, 367-375. ISSN (online): 2336-3541.
60. Lyrica. *sukl.cz* [online]. SÚKL, © 2010 [cit. 2017-4-28]. Dostupné z <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0027111&tab=info>
61. RYZÍ, Michal; OŠLEJŠKOVÁ, Hana. Rufinamid – nová možnost v léčbě Lennox-Gastautova syndromu. *Farmakoterapie*, **2016**, 6. ISSN: 1801-1209.
62. BONACORSO, Helio G.; MORAES, Maiara C.; LUZ, Fábio M.; QUINTANA, Pedro S.; ZANATTA, Nilo; MARTINS, Marcos A.P. New solventless and metal-free synthesis of the antiepileptic drug 1-(2,6-difluorobenzyl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboximide (Rufinamide) and analogues. *Tetrahedron Letters*, **2015**, 56 (2), 441-444. ISSN: 1873-3581.
63. KOTHARE, Sanjeev; KLUGER, Gerhard; SACHDEO, Rajesh; WILLIAMS, Betsy; OLHAYE, Omar; PERDOMO, Carlos; BIBBIANI, Francesco. Dosing considerations for rufinamide in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Phase III trial results and real-world clinical data. *Seizure – European Journal of Epilepsy*, **2017**, 47, 25-33. ISSN: 1059-1311.
64. Inovelon. *sukl.cz* [online]. SÚKL, © 2010 [cit. 2017-4-28]. Dostupné z <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0027996>
65. KERN, Felix T.; WANNER, Klaus T. Generation and screening of oxime addressing the neuronal GABA transporter GAT1. *ChemMedChem*, **2015**, 10 (2), 396-410. ISSN: 1860-7187.

66. SCHMITT, Sebastian; HÖFNER, Georg; WANNER, Klaus T. Application of MS transport assays to the four human  $\gamma$ -aminobutyric acid transporters. *ChemMedChem*, **2015**, 10 (9), 1498-1510. ISSN: 1860-7187.
67. Gabapentin vs tiagabin v léčbě pacientů závislých na kokainu. *Farmakoterapie.cz* [online]. Allstar Group, © 2014 [cit. 2017-03-31]. Dostupné z <http://www.farmakoterapie.cz/c1400/gabapentin-vs-tiagabin-v-lecbe-pacientu-zavislych-na-kokainu>
68. ZHUANG, Weiping; ZHAO, Xueqing; ZHAO, Gang; GUO, Lihe; LIAN, Yunyang; ZHOU, Jingming; FANG, Dongsheng. Synthesis and biological evaluation of 4-fluoroproline and 4-fluoropyrrolidine-2-acetic acid derivatives as new GABA uptake inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **2009**, 17 (18), 6540-6546. ISSN: 0968-0896.
69. Gabitril. *sukl.cz* [online]. SÚKL, © 2010 [cit. 2017-4-28]. Dostupné z <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0214056>
70. FABER, J. Nové antiepileptikum Topimarát. *Praktický Lékař*, **1999**, 9, 525-527. ISSN (online) 1805-4544.
71. TEMPERINI, Claudia; INNOCENTI, Alessio; MASTROLORENZO, Antonio; SCOZZAFAVA, Andrea; SUPURAN, Claudiu T. Carbonic anhydrase inhibitors. Interaction of the antiepileptic drug sulthiame with twelve mammalian isoforms: Kinetic and X-ray crystallographic studies. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **2007**, 17 (17), 4866-4872. ISSN: 0960-894X.
72. THIRY, Anne; ROLIN, Stephanie; VULLO, Daniela; FRANKART, Aurelie; SCOZZAFAVA, Andrea; DOGNE, Jean-Michel; WOUTERS, Johan; SUPURAN, Claudiu T.; MASEREEL, Bernard. Indanesulfonamides as carbonic anhydrase inhibitors and anticonvulsant agents: Structure-activity relationship and pharmacological evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2008**, 43 (12), 2853-2860. ISSN: 1768-3254.
73. Topamax. *sukl.cz* [online]. SÚKL, © 2010 [cit. 2017-4-28]. Dostupné z <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0015859&tab=info>
74. MARES, Pavel; SLAMBEROVA, Roniana. Biphasic action of vigabatrin on cortical epileptic after-discharges in rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, **2004**, 369 (3), 305-311. ISSN: 0028-1298.
75. Vigabatrin. *Lekarske.slovniky.cz* [online]. Maxdorf, © 1998-2017 [cit. 2017-4-6]. Dostupné z <http://lekarske.slovniky.cz/pojem/vigabatrin>

76. SOUSA, Karen; DECKER, Natalia; PIRES, Thienne Rocha; PAPKE, Débora Kuck Mausolff; COELHO, Vanessa Rodrigues; PFLÜGER, Priscila; PEREIRA, Patrícia; PICADA, Jacqueline Nascimento. Neurobehavioral effects of vigabatrin and its ability to induce DNA damage in brain cells after acute treatment in rats. *Psychopharmacology*, **2017**, 234 (1), 129-136. ISSN: 1432-2072.
77. RASMUNSEN, Allan D.; RICHMOND, Emily; WEGENER, Karen Malene; DOWNES, Noel; MULLINS, Pamela. Vigabatrin-induced CNS changes in juvenile rats: Induction, progression and recovery of myelin related changes. *NeuroToxicology*, **2015**, 46, 137-144. ISSN: 1872-9711.
78. Sabril. *sukl.cz* [online]. SÚKL, © 2010 [cit. 2017-4-28]. Dostupné z <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0046408>
79. RYZÍ, Michal; OŠLEJŠKOVÁ, Hana. Praktické zkušenosti se zonisamidem v dětství a adolescenci. *Neurologie pro praxi*, **2014**, 15 (1), 47-51. ISSN: 1803-5280.
80. BRÁZDIL, Milan; DOLEŽAL, Tomáš. Zonisamid. *Farmakoterapie*, **2008**, 6. ISSN: 1801-1209.
81. KWAN, Shang-Yeong; CHUANG, Yao-Chung; HUANG, Chin-Wei; CHEN, Ta-Cheng; JOU, Shuo-Bin; DASH, Amitabh. Zonisamide: Review of recent clinical evidence for treatment of epilepsy. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **2015**, 21 (9), 683-691. ISSN: 1755-5949.
82. Zonegran. *sukl.cz* [online]. SÚKL, © 2010 [cit. 2017-4-28]. Dostupné z <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0028804>
83. NAVARRO, Raquel; LLAMAS, Mar; GALLO, Elena; SÁNCHEZ-PÉREZ, Javier; FRAGA, Javier; GARCÍA-DIEZ, Amaro. Follicular mucinosis in a mycosis fungoides-like hypersensitivity syndrome induced by oxcarbamazepine. *Journal of Cutaneous Pathology*, **2011**, 38 (12), 1009-1011. ISSN: 1600-0560.
84. SHANKARKUMAR, Umopathy; SHAH, Krishnakumar N.; GHOSH, Kanjaksha. Letter: HLA B\*1502 allele association with oxcarbamazepine-induced skin reactions in epilepsy patient from India. *Epilepsia*, **2009**, 50 (7), 1837-1838. ISSN: 1528-1167.
85. RABIŠOVÁ, Miloslava; FRIČOVÁ, Vítězslava. Perorální formy s řízeným uvolňováním léčiv. *Praktické lékařství*, **2008**, 4 (4), 186-190. ISSN: 1803-5329.
86. VETCHÝ, David; CERAL, Jiří. Moderní perorální lékové formy používané v neurologii. *Neurologie pro praxi*, **2005**, 4, 218-220. ISSN: 1803-5280.
87. PHAECHAMUD, T.; MUEANNOOM, W.; TUNTARAWONGSA, S.; CHITRATTHA, S. Preparation of Coated Valproic Acid and Sodium Valproate Sustained-release Matrix

- Tablets. *Indian Journal Pharmaceutical Sciences*, **2010**, 72 (2), 173-83. Doi: 10.4103/0250-474X.65026.
88. Neurotop retard. *sukl.cz* [online]. SÚKL, © 2010 [cit. 2017-5-8]. Dostupné z <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0163754>
89. Timonil retard. *sukl.cz* [online]. SÚKL, © 2010 [cit. 2017-5-8]. Dostupné z <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0071954>
90. Tegretol CR. *sukl.cz* [online]. SÚKL, © 2010 [cit. 2017-5-8]. Dostupné z <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0016444>
91. Convulex CR. *sukl.cz* [online]. SÚKL, © 2010 [cit. 2017-5-8]. Dostupné z <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0163872>
92. Depakine Chrono Sécable. *sukl.cz* [online]. SÚKL, © 2010 [cit. 2017-5-8]. Dostupné z <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0092034&tab=info>
93. Orfiril Long. *sukl.cz* [online]. SÚKL, © 2010 [cit. 2017-5-8]. Dostupné z <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0198664>
94. Valproat Chrono Sandoz. *sukl.cz* [online]. SÚKL, © 2010 [cit. 2017-5-8]. Dostupné z <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0024386>
95. Valproat-ratiopharm Chrono. *sukl.cz* [online]. SÚKL, © 2010 [cit. 2017-5-8]. Dostupné z <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0101895>