

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

SROVNÁNÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ VYBRANÝCH ANTIEPILEPTIK
DIPLOMOVÁ PRÁCE

2009

Bc. Bohuslava Kvoriaková

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií
Katedra ošetřovatelství
Akademický rok: 2008/2009

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Bc. Bohuslava KVORIAKOVÁ**

Studijní program: **N5341 Ošetřovatelství**

Studijní obor: **Ošetřovatelství**

Název tématu: **Srovnání nežádoucích účinků vybraných antiepileptik**

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

1. Zpracování záměru (tématu) práce.
2. Studium literatury, rešerže.
3. Vypracování osnovy práce.
4. Empirická šetření.
5. Vypracování teoretické části práce (práce s literaturou).
6. Interpretace výsledků (zpracování empirické části práce).
7. Korektury a typografické úpravy.

Rozsah grafických prací: dle doporučení vedoucího
Rozsah pracovní zprávy: 50 stran
Forma zpracování diplomové práce: tištěná

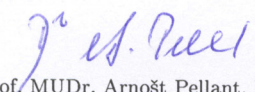
Seznam odborné literatury:

1. DOLANSKÝ, J. Současná epileptologie. 1. vyd. Praha : Triton, 2000. 164 s. ISBN 80-7254-101-3.
2. HOVORKA, J.; HERMAN, E.; NEŽÁDAL, T. Epilepsie a základy antiepileptické léčby. Psychiatrie pro praxi, 2004, č.3, s. 123-130. ISSN 1213-0508.
3. LINCOVÁ, D.; FARGHALI, H. a kol. Základní a aplikovaná farmakologie. 2. vyd. Praha : Galén, 2007. 672 s. ISBN 978-80-7262-373-0.
4. MORÁŇ, M. a kol. Praktická epileptologie. 2. vyd. Praha : Triton, 2007. 163 s. ISBN 978-80-7387-023-2.
5. REKTOR, I. Stará a nová antiepileptika u dospělých. Neurologie pro praxi, 2002, č.2, s. 76-81. ISSN 1213-1814.
6. REKTOR, I.; KUBA, R. Nová antiepileptika u dospělých-nové informace. Neurologie pro praxi, 2007, č.2, s. 70-74. ISSN 1213-1814.
7. TYRLÍKOVÁ, I.; BRÁZDIL, M. Nežádoucí účinky nových antiepileptik. Neurologie pro praxi, 2007, č.2, s. 76-78. ISSN 1213-1814.

Vedoucí diplomové práce: doc. MUDr. Josef Herink, DrSc.
Fakulta zdravotnických studií

Datum zadání diplomové práce: 30. listopadu 2008

Termín odevzdání diplomové práce: 17. dubna 2009


prof. MUDr. Arnošt Pellant, DrSc.
děkan

L.S.


Mgr. Eva Hlaváčková
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 27. února 2009

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na mojí 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 užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 17. 4. 2009

.....

Poděkování

Děkuji svému vedoucímu práce Doc. MUDr. Josefu Herinkovi, DrSc. za odborné vedení, trvalý zájem a cenné rady při psaní mé diplomové práce. Dále děkuji MUDr. Haně Vacovské z centra pro léčbu epilepsie v Plzni za spolupráci při získávání klinických dat pro výzkumnou část této práce.

Souhrn

Hlavním cílem této diplomové práce bylo porovnat výskyt nežádoucích účinků vybraných antiepileptik během monoterapie a kombinované léčby. Metodou získání dat pro praktickou část bylo zvoleno dotazníkové a retrospektivní šetření. Celkový soubor respondentů tvořilo 20 pacientů s epilepsií. Práce potvrdila, že monoterapie je obecně spojena s nižší frekvencí nežádoucích účinků, než kombinovaná léčba. V případě kombinované léčby se kombinace lamotriginu či karbamazepinu s levetiracetamem ukázaly výhodnější než topiramát a levetiracetam. Teoretická část se zaměřuje zejména na přehled účinků antiepileptik zařazených do souboru, jejich efektivitu a výskyt nežádoucích účinků, které limitují kvalitu života pacientů s epilepsií.

Klíčová slova

Epilepsie, epileptický záchvat, farmakoterapie, antiepileptika, nežádoucí účinek

Title

A comparison of adverse effects of some antiepileptic drugs.

Summary

The main aim of this diploma thesis was the comparison of occurrence of adverse effects of anticonvulsant drugs chosen as during monodrug therapy, as combined therapy. The method chosen used to obtain data for the practical part was questionnaire and retrospective investigation. A total number investigated was 20 patients with epilepsy. The diploma thesis confirmed a generally less occurrence of adverse effects in conjunction with monodrug therapy as compared with combined therapy. In case of combined therapy the use of lamotrigine and carbamazepine simultaneously with levetiracetam showed the priority to topiramate with levetiracetam. The theoretical part is largely concerned in survey of effect of epileptic drugs chosen, their effectiveness and the description of adverse effects that limit the quality of life of epileptic patients.

Keywords

Epilepsy, pharmacotherapy, epileptic fit, antiepileptic drugs, adverse effects

Obsah

OBSAH.....	7
ÚVOD.....	9
TEORETICKÁ ČÁST.....	10
1. EPILEPSIE.....	10
1. 1 ETIOLOGIE.....	10
1. 2 KLASIFIKACE ONEMOCNĚNÍ	11
1. 3 DIAGNOSTIKA	11
2. LÉČBA.....	14
2. 1 REŽIMOVÁ OPATŘENÍ	14
2. 2 PSYCHOTERAPEUTICKÁ PÉČE	15
2. 3 FARMAKOLOGICKÁ LÉČBA	16
2. 3. 1 Zahájení terapie.....	17
2. 3. 2 Průběh léčby	18
2. 3. 2. 1 Nejčastější chyby při farmakoterapii antiepileptiky	20
2. 3. 3 Ukončení léčby.....	20
2. 3. 4 Akutní léčba	21
2. 3. 4. 1 Zásady první pomoci při epileptickém záchvatu	21
2. 3. 4. 2 Epileptický status a jeho léčba.....	21
3. ANTIEPILEPTIKA.....	24
3. 1 HISTORIE ANTIEPILEPTIK.....	25
3. 2 ZÁSADY PODÁVÁNÍ ANTIEPILEPTIK	25
3. 3 NĚKTERÁ NOVÁ ANTIEPILEPTIKA A JEJICH CHARAKTERISTIKA	26
3. 3. 1 Lamotrigin (LTG)	26
3. 3. 2 Levetiracetam (LEV).....	27
3. 3. 3 Gabapentin (GBP).....	27
3. 3. 4 Topiramát (TPM).....	28
3. 3. 5 Pregabalin (PGB).....	28
3.3.6 Tiagabin (TGB).....	29
4. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY.....	30
4. 1 NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY ANTIEPILEPTIK.....	31
PRAKTICKÁ ČÁST	32
5. VÝZKUMNÉ CÍLE.....	32
6. METODIKA VÝZKUMU.....	33
7. CHARAKTERISTIKA VÝZKUMNÉHO VZORKU.....	33
8. ANALÝZA ZÍSKANÝCH DAT	34
8. 1 MONOTERAPIE	34
8. 1. 1 Monoterapie AE 2. generace	34
8. 1. 2 Monoterapie AE 3. generace	35
8. 2 KOMBINOVANÁ TERAPIE	42

8. 2. 1 Kombinovaná terapie 2 AE.....	42
8. 2. 2 Kombinovaná terapie 3 AE.....	46
8. 3 VÝSLEDKY	51
9. DISKUSE	59
10. ZÁVĚR	61
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....	62
SEZNAM ZKRATEK	64
PŘÍLOHY	65

Úvod

„Epilepsie je nemoc, kde bezvadným léčením se dá mnoho získati, leckdy můžeme doslovně trvale a úplně nemocného uzdraviti, ale dá se tu také mnoho ztratit a definitivně pokaziti.“
(2, s. 12).

Neurologie je lékařský obor, který se zabývá studiem, diagnostikou a neoperační léčbou chorob nervového systému (mozku, míchy, nervů, svalů). Poměrně častým neurologickým onemocněním je i epilepsie. (21)

V minulosti byla označována také jako: svatá nemoc, božská nemoc, měsíční nemoc, ohavná nemoc, svatý žal, nemoc svatého Valentina atd. Z literárních pramenů se dočítáme, že za patrona epileptiků je již od starověku považován svatý Valentin a také o mnoha dalších historicky významných osobnostech, které tímto onemocněním trpěli. Mezi některé z nich patří například Julius Caesar, Napoleon Bonaparte, Molière vlastním jménem Jean-Baptiste Poquelin, Alfred Nobel, Vincent van Gogh a další. Řada historicky významných lékařů, jako byl kupříkladu Hippokrates, Galén, Avicena, Paracelsus, se již ve své době pokoušeli toto onemocnění lépe poznat a léčit. (15)

V současné době považujeme epilepsii za poruchu komplexních systémů centrálního nervového systému (CNS). Víme, že jde o onemocnění, které se vyskytuje po celém světě. Může propuknout v jakémkoliv věku a u kohokoliv. Je však natolik různorodé, že u každého může probíhat zcela odlišně. Proto ke každému nemocnému volíme individuální přístup a nahlížíme na něj, jako na holistickou bytost. Díky rozvoji a velkým pokrokům v medicíně, dnes máme k dispozici řadu možností, jak správně diagnostikovat, léčit a zároveň zlepšit kvalitu života lidí s epilepsií. Základem terapie epilepsie byly a stále jsou antiepileptika (AE). Léky, které na určitých úrovních ovlivňují CNS. V dnešní době máme k dispozici širokou škálu těchto léčivých přípravků. Je důležité je znát, vědět jak působí a jakými nežádoucími účinky mohou ovlivnit nemocného. V případě AE se vždy jedná, až na naprosté výjimky, o léčbu dlouhodobou. Musíme si také uvědomit, že onemocnění samotné mění kvalitu života pacienta a tak našim hlavním cílem v celém léčebném procesu, by mělo být uchovat kvalitu života nemocného co nejlepší. (2, 15, 17)

TEORETICKÁ ČÁST

1. Epilepsie

Ze všech závažných neurologických onemocnění je epilepsie nejčastější, a to jak u dospělých, tak i u dětských pacientů. Některé statistiky ukazují, že epilepsií trpí přibližně 1 – 1,5% populace. V České republice je přibližně kolem 70 000 pacientů s aktivní epilepsií. (1, 15, 22)

Epilepsii můžeme považovat za poruchu komplexních systémů CNS. Jde o onemocnění, které můžeme definovat jako spontánní záchvatovou aktivitu, která se opakuje a postihuje mozek v různém rozsahu. V tomto ohledu může jít buď o záchvaty fokální nebo-li parciální, nebo generalizované. Z čehož vyplývá i klinický obraz nemoci, dělení epileptických záchvatů, epilepsií i možnosti léčby. (5)

Epilepsie je onemocnění, které pacienta obtěžuje, omezuje a limituje v mnoha jeho aktivitách a mění tak i kvalitu jeho života. Svou četností představuje, jak zdravotnický, tak i sociální problém v každé společnosti. Z hlediska medicíny můžeme říci, že jde o velice zajímavé a inspirující onemocnění, které nás vede ke komplexnímu myšlení při terapii a péči o pacienty s touto chorobou. (15)

1. 1 Etiologie

Z hlediska etiologie můžeme uvést dva základní okruhy příčin, které se mohou vzájemně kombinovat. Za prvé jde o genetické faktory. Genetická složka je různá pro různé typy epilepsií. Za dědičné jsou především považovány idiopatické epilepsie, jako je například juvenilní myoklonická epilepsie, juvenilní absence nebo generalizovaná epilepsie s febrilními křečemi. Díky rozvoji genetiky a současným genetickým poznatkům víme, že i část sekundárních epilepsií má nějakou genetickou složku. Jejich vznik může být např. podmíněn vrozenými vývojovými vadami, vrozenými metabolickými vadami, poruchami neurotransmise, geneticky podmíněnou dysfunkcí iontových kanálů apod.. Jako sekundární epilepsii na genetickém podkladě lze uvést například lehčí formu Lenox-Gastautova syndromu. (5, 15)

Druhým okruhem příčin jsou negenetické nebo-li získané faktory. Tento okruh představuje široké spektrum, jak endogenních, tak i exogenních inzultů, které působí v prenatálním, perinatálním i postnatálním období. Může se jednat o infekce v graviditě,

toxické látky užívané matkou během gravidity, a to buď vědomě, či nevědomě. Dále se může jednat o hypoxické poškození mozku během porodu a v neposlední řadě o cévní příhody, nádorová onemocnění, encefalopatie, traumata a infekční onemocnění mozku v postnatálním období. (5, 15)

1. 2 Klasifikace onemocnění

V klasifikaci epilepsií, epileptických záchvatů a epileptických syndromů panuje velká nejednotnost. Na celém světě dosud nedošlo ke shodě, která klasifikace, či dělení jsou nejvhodnější. Každá klasifikace má totiž své výhody, ale i nevýhody. Všeobecně je přijímána Mezinárodní klasifikace epileptických záchvatů (1981, 1989), která rozlišuje tyto základní skupiny epileptických záchvatů: parciální (fokální, lokální) záchvaty, generalizované záchvaty, speciální syndromy a neklasifikované záchvaty. Jinou možnost představuje Sémilogická klasifikace, tzv. popisná, která záchvaty dělí na následující typy: aura, absence, motorický záchvat, neklasifikovatelný záchvat. Záchvaty lze dělit i podle předpokládané lokalizace postižení ve strukturách mozku. V tomto případě mluvíme o Anatomické klasifikaci, která rozlišuje například tyto typy: occipitální, parietální, temporální, frontotemporální, orbitofrontální atd. Podrobněji k uvedeným klasifikacím viz. příloha č. 1 (1, 13, 15)

1. 3 Diagnostika

Mezi standardní vyšetření v diagnostice epilepsie po prvním záchvatu patří:

- a) anamnéza
- b) interní vyšetření
- c) neurologické vyšetření
- d) základní laboratorní vyšetření
- e) elektroencefalografie (EEG)
- f) zobrazovací vyšetření mozku

Získání anamnestických dat je velmi důležité při každém vyšetření v medicíně. Platí to pochopitelně i v epileptologii, kde si pomocí kvalitní anamnézy můžeme upřesnit aktuální stav pacienta a lépe se rozhodovat při volbě léčby. V rodinné anamnéze nás zajímá zejména výskyt záchvatů a poruch vědomí. Díky tomu můžeme určit možnost genetické zátěže.

V rámci osobní anamnézy pátráme po možné příčině epileptických záchvatů na základě informací o prodělaných onemocněních a zajímáme se o aktuální zdravotní potíže pacienta, které mohou mít se záchvatem souvislost. Po prvním záchvatu podrobně zjišťujeme přítomnost poruchy vědomí, zmatenost, schopnost komunikace, pomočení, pokálení, skutečnost, která záchvatu předcházela, jako například nedostatek spánku, horečka, alkohol a další. I farmakologická anamnéza, týkající se zejména abúzu alkoholu, léků a drog, má v diagnostice epilepsie své místo. (5, 12, 15)

Neurologické vyšetření provádíme k vyloučení nebo potvrzení neurologického onemocnění, které epilepsii vyvolává. Ze stejného důvodu děláme i interní vyšetření, vzhledem ke skutečnosti, že řada poruch vědomí vzniká např. na podkladě oběhových poruch. Další součástí diagnostiky tvoří základní biochemické vyšetření (hladiny iontů, jaterní markery, ukazatelé funkce ledvin), glykemický profil a krevní obraz. V určitých situacích sem zařazujeme i endokrinologické, imunologické, metabolické a samozřejmě genetické vyšetření. (5, 12, 15)

Základním epileptologickým vyšetřením je EEG, což je neurofyzilogické vyšetření, které nám rutinně umožňuje zaznamenávat elektrickou aktivitu mozku. Pozitivní nález abnormálních aktivit a vln nám potvrzuje diagnózu epilepsie. EEG má však svá omezení. Pozitivní EEG nález bývá při prvním vyšetření jen zhruba u 50% nemocných a téměř u 15-20% je i po opakování EEG vyšetření negativní. Naopak u lidí po mozkových lézích nebo u psychiatrických pacientů může být EEG nález falešně pozitivní. (5, 12, 15)

Možnosti EEG vyšetření:

- a) standardní (nativní) EEG - využití při základní diagnostice a při monitoringu epileptiků v neurologických ambulancích a poradnách pro epilepsii
- b) EEG s aktivacemi - hyperventilace nosem, hyperventilace ústy, fotostimulace, spánková deprivace
- c) monitorování EEG - dlouhodobé ambulantní, telemetrické, videomonitorování
- d) EEG semiinvazivní - sfenoidální elektrody
- e) EEG invazivní - kortikální a zanořené elektrody

Dalšími diagnostickými možnostmi jsou zobrazovací metody jako je počítačová tomografie (CT) a magnetická rezonance (MRI). Kvůli vyšší specifitě a senzitivitě se snažíme preferovat MRI. CT je pouze alternativní metodou v případech, kdy nemáme MRI k dispozici, nemůžeme ji z technických důvodů provést apod.. CT lze také snáze využít

v akutních případech. V ostatních případech použijeme jednoznačně MRI , která je metodou volby také u gravidních pacientek s epilepsií.

V diagnostice epilepsie máme také k dispozici ještě citlivější funkční zobrazovací metody jako je: SPECT (jednofotonová emisní počítačová tomografie), PET (pozitronová emisní tomografie). (5, 12, 15)

2. Léčba

Epilepsie je dynamický proces, který můžeme v různých fázích vývoje ovlivnit různými způsoby. Proto je důležité, aby léčba byla především rychlá a účinná. Kromě dobře známých pravidel, která určují způsob života nemocného, je terapie epilepsie především farmakologická. (15,17)

Přesto si musíme uvědomit, že léčba nemocného s epilepsií by měla být především komplexní a měla by zahrnovat kromě podávání léčiv, také řadu dalších opatření, která by měla směřovat k co nejlepší kvalitě života nemocného. Samo onemocnění totiž kvalitu života daného jedince značně mění a limituje ho v mnoha aktivitách. Opakované záchvaty mohou vést nejen k poranění, ale také k řadě problémů v práci, ve škole, apod.. Cílem léčby epilepsie je tedy nejen samotné ovlivnění záchvatových projevů, ale i dalších problémů somatických, psychických a sociálních. (15)

Mezi nefarmakologické přístupy patří především režimová opatření čili životospráva, která je nej přirozenější alternativou bez nežádoucích účinků a někdy řeší situaci nemocného bez nutnosti dlouhodobé medikamentózní terapie. Teprve v případě, že tomu tak není, zajišťujeme co nejlepší léčbu medikamentózní specifickými AE. Pokud se ani poté, nepodaří dosáhnout bezzáchvatového stavu, mluvíme pak o farmakorezistentní epilepsii. Část těchto pacientů, splňující přesná kritéria, je indikována k operační terapii. (5, 15, 23)

Kromě všech zmíněných možností terapie je nedílnou součástí také péče v poradenství a v sociální oblasti, která má za úkol zajistit informovanost o nemoci, jejích příčinách, prognóze, léčebných možnostech, vztahu k sexuálnímu životu, rodičovství, životnímu stylu, řízení motorových vozidel, a také o možnostech sportovního, společenského vyžití a zařazení do školských zařízení či práce. Své důležité místo má u pacientů s epilepsií i psychologická péče. (7, 15, 23)

2. 1 Režimová opatření

Životospráva pro záchvatová onemocnění je oficiálním termínem pro životní styl s pravidelným režimem bdění a spánku, dietním omezením, přiměřenou fyzickou i psychickou aktivitou, pracovním omezením atd.

Spánkový režim by měl být pravidelný a měl by naplnit fyziologickou potřebu spánku u nemocného. Nemocný by se měl cítit vždy odpočinutý. Spánková deprivace, ale rovněž příliš

dlouhý spánek, mohou být provokačním momentem epileptického záchvatu. Co se týče dietních omezení u pacientů s prokázanou epilepsií, platí absolutní zákaz požívání alkoholu, dále je vhodné vyloučit výrazně kořeněná jídla, silnou kávu a čaj, větší množství kakaa a čokolády. Fyzická aktivita by měla být přiměřená, ale ani tak pacienta neomezujeme. Zvláště doporučujeme individuální dozor například při plavání či lyžování a vyhýbání se sportům ve výškách. Důležité je také omezovat mikrotraumata hlavy (např. hlavičky ve fotbale). Nemocný by neměl být vystaven extrémní fyzické aktivitě, ale zároveň není vhodné lelkování a nicnedělání. (15, 23)

Pacienti s epilepsií mají i jistá pracovní omezení. Není pro ně vhodná práce ve výškách, s otevřenými stroji, otevřeným ohněm a další místa, kde by během záchvatu mohli ohrozit sebe nebo své okolí. Úplný zákaz platí pro vykonávání profese řidiče z povolání, zejména při přepravě dalších osob. Vzhledem k nutnosti pravidelného spánkového režimu nejsou vhodné ani noční směny. Schopnost řízení motorových vozidel je u pacientů s epilepsií posuzována vždy individuálně a závisí zejména na době, která uplynula od posledního záchvatu. Na základě vyhlášky ministerstva zdravotnictví č. 277/2004 Sb. o řízení motorových vozidel může neurolog povolit pacientovi získat řidičské oprávnění, což je možné pouze u plně kompenzovaných nemocných. Úplný zákaz řízení motorových vozidel platí u pacientů s aktivní epilepsií. Dále je vhodné vyhýbat se podnětům, které by mohly epileptický záchvat vyvolat, jako je například přerušované světlo, nadměrný hluk, intenzivní bolest atd.. (15, 23)

2. 2 Psychoterapeutická péče

Epilepsie je závažné onemocnění, které značně mění kvalitu života nemocného, ale kromě toho, má také vliv na sociální prostředí nemocného (zvl. na rodinu). Vzhledem k tomu, je význam psychologické péče nesporný. Nejen, že pomáhá řešit psychické problémy, ale zároveň přispívá k celkovému ovlivnění nemoci. Cílem psychoterapie je, aby se pacient naučil znát svoji nemoc, vyrovnal se s ní, oprostil se od předsudků, zbavil se úzkosti a podpořil svůj pocit jistoty a bezpečí. (3, 15)

K práci psychologa patří vyšetření psychických funkcí a zjištění úrovně jejich schopností či postižení. Ve středu zájmu je dále osobnost pacienta, jeho schopnost přizpůsobit se, emoční ladění, sociální zařazení, důležité vztahy v jeho životě atd.. Pomocí všech těchto údajů můžeme pochopit, jak onemocnění zasáhlo do pacientova života, nakolik ho omezuje a napomoci při dalším rozhodování o postupu léčby. Pokud známe pacientova omezení, ale také

to, co nemocí změněno není, můžeme pomáhat pacientovi budovat život tak, aby se příliš nelišil od života lidí, kteří se s tímto problémem nepotýkají. (3, 15)

Psychologická péče zahrnuje individuální psychoterapii, která je zaměřena na konkrétního nemocného jedince a jeho problémy. Spadají pod ní např.: nácvik relaxačních metod (autogenní trénink zaměřený na zvládání úzkosti), behaviorální terapie (nácvik žádoucího a potlačení nežádoucího chování), logoterapie (pomoc při hledání a nalézání nového způsobu i smyslu života). (3)

Do behaviorální terapie patří nácvik sebekontroly a seberegulace, vyžadující poznání pocitů, vjemů, projevů, které mohou záchvatu předcházet nebo ho doprovázet. Díky znalostem těchto faktů, může pacient záchvat lépe ovládat a někdy mu i přímo předejít, nebo se alespoň připravit. Cílem je tedy dostat záchvat pod vědomou kontrolu. Další metodou je tzv. biologická zpětná vazba (biofeedback). Pacient se pomocí speciálního přístroje, od něhož dostává zpětné informace učí, usměrňovat mozkové funkce vědomou psychickou činností. Dalšími způsoby jak předejít záchvatu mohou být dechové techniky, tleskání, počítání v duchu, zapovězení záchvatu atd.. Cílem individuální psychoterapie je, aby byl pacient vyrovnaný s nemocí, pozitivně naladěný a věděl, že proti ní může i sám něco udělat. (3, 15)

Podobných metod využívá i rodinná psychoterapie, která ale narozdíl od individuální psychoterapie, pracuje s celou rodinnou jednotkou. Další možností psychologické pomoci je skupinová psychoterapie usměrňovaná terapeutem, jejímž cílem je vzájemná pomoc v dosažení vyrovnanosti, při níž se pozitivně uplatňují terapeutické vlivy během pravidelného setkávání jedinců s epilepsií i bez ní. (3)

Neméně významnou pomocí při zvládání epilepsie je poradenství týkající se spolupráce psychologa s rodiči, lékaři, pedagogy v průběhu vzdělávání, při volbě povolání či životního partnera a v nečekaných situacích. Existují také svépomocné skupiny sdružující pacienty s epilepsií. Díky podobným zájmům a problémům je jim tímto způsobem dodáván pocit sebedůvěry a jistoty v překonávání problémů a překážek spojených s nemocí. (3, 15)

2. 3 Farmakologická léčba

Farmakologická léčba epilepsií spočívá v podávání AE. A to buď monoterapií za použití jediného léku, případně kombinovanou terapií se současným podáváním dvou a více léků. Cílem léčby AE je snaha dosáhnout maximální možné účinnosti léčiva se současnými minimálními nežádoucími účinky. Snažíme se, aby každý nemocný s epilepsií dosáhl optimální kvality života, a proto ke každému pacientovi přistupujeme individuálně. Jistě jde o

náročný, dlouhodobý a komplikovaný proces. Při volbě adekvátní farmakoterapie musíme myslet na to o jak závažný a jaký typ epileptického záchvatu, epilepsie či syndromu jde. Agresivnější způsob terapie budeme jistě volit u klinicky a prognosticky závažných forem onemocnění, které jednoznačně narušují kvalitu života nemocného tím, že způsobují opakovaná poranění a vedou k poruchám vědomí a jednání. Ohled bereme také na celkový somatický stav, komorbiditu, případnou polyterapii a dále na psychický stav nemocného, vzhledem ke skutečnosti, že některá AE narušují kognitivní funkce a působí depresogenně, což může vést např. ke vzniku poruch nálady, depresí či k jejich prohloubení, pokud již byly u nemocného přítomny. Velkou roli při volbě adekvátní farmakoterapie hraje také pozitivní motivace nemocného k léčbě. Díky všem těmto skutečnostem můžeme individuálně zvolit nejvhodnější AE. Nezbytnou součástí medikamentózní terapie jsou nadále již výše zmíněná režimová opatření. (5, 12, 15, 23)

2. 3. 1 Zahájení terapie

Zahájení antiepileptické terapie musí být vždy uvážlivé, individuální a rizika z ní plynoucí nesmí převýšit její přínos pro nemocného. S léčbou začínáme vždy pokud je diagnóza epilepsie jistá a někdy i v případě, že je diagnóza vysoce pravděpodobná. Jako například u starých, či osamělých osob atd.. Záleží však na mnoha faktorech a okolnostech. Zde uvádím některé z nich:

- a) O jaký typ epilepsie jde a jaký je její možný průběh s nasazením léčby či bez medikace?
- b) Jaká je míra rizika poškození organismu možnými opakovanými záchvaty oproti podávání AE?
- c) Výběr vhodného AE, celého způsobu a průběhu terapie
- d) Jaké je riziko relapsu, včetně časové latence po prvním záchvatu?
- e) Nešlo o tzv. situačně vázaný záchvat, který není vždy indikován k léčbě AE? (inzult mozku způsobený nedostatkem spánku, přetížením, alkoholem, nadmořskou výškou)
- f) Sociální problémy (možnosti pracovního zařazení, řízení motorového vozidla, strach z dalšího záchvatu, z nežádoucích účinků AE atd.)
- g) Rozhodnutí nemocného léky neužívat (5, 12, 15)

V začátku terapie je velmi důležitý rozhovor s nemocným, případně s jeho rodinou. Z rozhovoru by se pacient měl dozvědět co nejvíce o své nemoci, jaké jsou možnosti léčby, případná rizika, názor lékaře a všechna jeho doporučení. Samotné rozhodnutí o terapii však zůstává právě na nemocném. Pokud je tento dialog úspěšný, lze říci, že je to velmi dobrý krok k dlouhodobé a vzájemné spolupráci lékaře s pacientem během dalšího průběhu léčby. Právě pozitivní motivace a spolupráce je pro efektivitu terapie bezpodmínečná. Pacient bude muset dodržovat řadu opatření, pravidelně užívat AE a docházet do epileptické poradny, kde bude sledován. Volba a způsob nasazení AE jsou uvedeny v další kapitole. (5, 12, 15)

2. 3. 2 Průběh léčby

Prvním krokem v zahájení farmakoterapie AE je vždy iniciální monoterapie. Zpočátku volíme nižší dávky AE, které postupně zvyšujeme až do patrného klinického efektu, v horším případě do nástupu nežádoucích účinků při respektování doporučených titračních schémat. Snažíme se vždy dosáhnout maximální tolerované dávky léku (MTD). Pokud chceme nemocného dobře léčit, pak její nevyužití je velkou chybou (zvláště u nově registrovaných AE může dojít k jejich poddávkování). Při neúspěšnosti iniciální monoterapie a zejména při výskytu nežádoucích účinků přistupujeme k druhému kroku, a to k alternativní monoterapii, kdy po nasazení dalšího léku postupně snižujeme lék původní. Díky iniciální a alternativní monoterapii je možné v současné době kompenzovat až 70% nemocných. Jsou-li i přesto oba tyto kroky v terapii epilepsie neúspěšné, pak je na řadě třetí krok - kombinovaná terapie. Jde o kombinace AE s různými (nikoliv tedy s identickými) farmakodynamickými účinky, bez zřetelně nepříznivých farmakokinetických interakcí. Můžeme tak říci, že cílem kombinované terapie je snaha o účinnější a širší pokrytí patofyziologických komponent onemocnění pomocí léků s různými mechanismy účinku, s minimálními interakcemi a též nízkým výskytem nežádoucích účinků. (5, 12, 15, 23)

Důležitá je také vhodná volba AE. V současnosti jsou upřednostňovány retardované formy farmak. O tom jaké AE použijeme se rozhodujeme individuálně na základě toho o jaký typ záchvatu jde a jaká je biologická, somatická a psychická kondice nemocného. Dále bereme ohled na to do jaké skupiny náš nemocný patří, zda jde o dítě, dospělého, ženu ve fertilním věku, těhotnou, seniora nebo o nemocného s neuropsychickým deficitem či psychiatrickou komorbiditou aj.. Na začátku léčby jsou obecně preferována širokospektrá AE jako jsou

například valproát, karbamazepin, lamotrigin, topiramát atd.. Základní schéma léčby epileptických záchvatů nalezneme v příloze č. 2. (12, 15, 23)

Průběh onemocnění může někdy být benigní se sporadickými záchvaty s tendencí ke spontánní remisi nebo naopak s opakovanými záchvaty, které jsou v nejhorším případě rezistentní na léčbu. Přibližně u dvou třetin pacientů se nám podaří výrazně nebo zcela záchvaty potlačit. Z toho zhruba u 70% zcela vymizí příznaky a projevy nemoci, nikoli však nemoc samotná i po vysazení antiepileptické terapie. U zbývajících nemocných je nutná opakovaná a dlouhodobá léčba vzhledem k recidivám. Zhruba 15% epileptiků je farmakorezistentních i při současných možnostech terapie. (5, 12, 15, 23)

Během léčby monitorujeme její efektivitu objektivně i subjektivně. Provádíme laboratorní vyšetření, a to hematologické, biochemické, kde nás zajímají především hodnoty základních minerálů, celkové bílkoviny ve vztahu k volným frakcím léků a také jaterní a ledvinné funkce vzhledem k možné hepatotoxicitě a nefrotoxicitě. Dále je nesmírně důležité monitorování plazmatických hladin AE, které je indikováno zvláště v situacích, kdy je léčba neúčinná i přes přiměřené dávky AE nebo při projevech toxicity. Informuje nás o individuálně účinné hladině AE. Díky ní si můžeme ověřit zda nemocný dodržuje předepsaný léčebný režim, prokázat možnost autoindukce vlastního metabolismu při původně účinné terapii, vliv lékových farmakokinetických interakcí a další. Též je možné provést vyšetření volných frakcí AE, které je ovšem dostupné jen v několika akreditovaných laboratořích v České republice. Jsou prováděny také kontroly pomocí EEG, které jsou indikovány zejména u nekompenzovaných nemocných.

Nedílnou součástí léčby je také sledování kvality života pacientů, jak po fyzické, tak po psychické stránce a stanovení stupně kompenzace, které je následující:

- a) plně kompenzovaný (dvě a více let bez záchvatů při terapii i bez ní)
- b) kompenzovaný (jeden rok bez záchvatů při terapii i bez ní)
- c) částečně kompenzovaný (déle než jeden měsíc bez záchvatů, kdy epilepsie ovlivňuje kvalitu života nemocného)
- d) nekompenzovaný (záchvaty jsou častěji než jednou za měsíc a nemoc má významný vliv na kvalitu života) (5, 12, 15, 23)

2. 3. 2. 1 Nejčastější chyby při farmakoterapii antiepileptiky

Z důvodu, že farmakoterapie epilepsie je dlouhodobou a složitou záležitostí, měli bychom se vyvarovat následujících chyb:

- a) nasazení antiepileptické terapie tam, kde není indikována
- b) špatná volba léku
- c) nedodržení titračních schémat
- d) nerespektování individuálního fyzického a psychického stavu nemocného
- e) nedostatečné využití MTD
- f) nevhodné kombinace AE
- g) nerespektování léčby ze strany nemocného
- h) nedostatečná motivace pacienta
- i) komplikované uspořádání léčby aj. (5)

2. 3. 3 Ukončení léčby

Epilepsie sama o sobě je velmi různorodé onemocnění a z toho vyplývá, že ani prognóza není jednotná. Léčba obvykle trvá dva roky a o jejím vysazení uvažujeme v případě, že stav pacienta je kompenzovaný. Musíme však individuálně zvážit zdravotní i psychosociální rizika, která jsou spojena s opakováním záchvatů, pokračováním v léčbě a s jejím ukončením. Léky vysazujeme pozvolna po dobu několika měsíců. Čím dlouhodobější bylo podávání léčiv, tím pomalejší by mělo být vysazování. Součástí ukončování léčby je stejně jako při jejím zahájení dialog s nemocným především o prognóze, ke které musíme při vysazování medikace přihlížet. Prognosticky příznivými znaky jsou především rychlá odpověď na monoterapii, s následným vymizením příznaků a projevů epilepsie od začátku terapie, nepřítomnost organické mozkové léze, absence neuropsychického deficitu, normální intelekt, jenom jeden typ záchvatů a normální EEG nálezy. K nepříznivým prognostickým faktorům patří naopak přítomnost mozkové léze a neuropsychického deficitu, polyterapie, dlouhé trvání kompenzace onemocnění, výskyt více záchvatů, špatné psychologické nebo socioekonomické zázemí, abnormální nálezy na EEG aj.. Léčbu ukončujeme pod EEG kontrolou. Riziko, že se záchvaty budou opakovat je nejvyšší během vysazování terapie a jeden rok po jejím ukončení. V případě, že dojde k recidivě se většinou vracíme k poslední účinné terapii. (5, 12, 15, 23)

2. 3. 4 Akutní léčba

2. 3. 4. 1 Zásady první pomoci při epileptickém záchvatu

Každý z nás se může stát svědkem probíhajícího epileptického záchvatu jak na ulici, tak doma u rodinného příslušníka. Poskytnutí první pomoci při epileptickém záchvatu by mělo být základní lidskou povinností. Proto je v rámci komplexní léčby epilepsie kladen důraz právě na zvládání první pomoci.

Pokud se ocitneme v blízkosti člověka, u kterého právě vypukl epileptický záchvat, snažíme se zmírnit pád nemocného na zem a odstranit předměty, které by mohly dotyčného poranit. Dále dodržujeme několik dalších zásad. Nemocného necháme ležet na zemi a v žádném případě nebráníme křečovým pohybům a neomezujeme ho. To by mohlo mít za následek jen prudší motorickou reakci a zvýšenou agresivitu postiženého. Dříve platilo za vzor, že bychom postiženému měli rozevírat ústa a vkládat do nich jistý předmět, abychom zamezili pokousání či poranění jazyka. V dnešní době se ovšem od tohoto pravidla již upustilo. Nyní naopak platí, že ústa nemocného nerozevíráme a nevkládáme mezi zuby žádné předměty. Opět zkontrolujeme zda v blízkosti nejsou nějaké předměty, které by mohly způsobit poranění, podložíme hlavu, uvolníme oděv kolem krku a čekáme až záchvat pomine. Po odeznění křečí vyndáme podložení hlavy, mírně ji zakloníme pro kontrolu dýchacích cest a co nejdříve uložíme nemocného do stabilizované polohy. Pokud to stav vyžaduje přivoláme rychlou zdravotnickou pomoc (RZP). Voláme jí v případě, že došlo při epileptickém záchvatu k poranění, které musí být ošetřeno, u trvajícího bezvědomí či přetrvávající dezorientaci, trval-li záchvat déle než 10 – 15 minut, jde-li o první záchvat, kumulaci záchvatů nebo status epilepticus. (7, 15, 22, 23)

2. 3. 4. 2 Epileptický status a jeho léčba

Epileptický status nebo-li status epilepticus je záchvat, který trvá bez přerušení déle než 30 minut nebo se během této doby vyskytnou dva a více záchvatů mezi nimiž nemocný nenabude vědomí. Z klinické praxe víme, že většina záchvatů spontánně končí do 5 minut, a tak pokud stav přetrvává déle než 5 minut považujeme ho za hrozící status epilepticus.

Status epilepticus a jeho rozdělení:

- a) konvulzivní, dále se dělí na parciální a generalizovaný
- b) nekonvulzivní, který většinou rozlišíme jen s pomocí EEG, a to na absence status, komplexní parciální status, nekonvulzivní status u komatózních pacientů

Generalizovaný tonicko-klonický status má nejvyšší morbiditu a mortalitu, bezprostředně ohrožuje nemocného na životě, a proto vyžaduje urgentní léčbu. Terapie má být vždy směřována k zajištění cerebrální perfuze, dostatečné oxygenaci mozku, rychlému ukončení klinické a EEG paroxysmální aktivity, zabránění rozvoji dalších záchvatů, zjištění vyvolávající příčiny statusu, jejímu odstranění a v neposlední řadě k zabránění systémových komplikací vedoucích až k metabolickému rozvratu. (7, 12, 15)

Nemocný je zpravidla hospitalizován na jednotce intenzivní péče nebo na anesteziologicko-resuscitačním oddělení. Je velmi důležité od počátku sledovat saturaci periferních tkání kyslíkem, zjistit zda nemocný nemá zapadlý jazyk, zhodnotit riziko aspirace, odsát případný sekret a pokud to stav vyžaduje, tak přistoupit k intubaci. Dále monitorujeme srdeční aktivitu za pomoci elektrokardiografu (EKG), krevní tlak, odebereme krev pro základní laboratorní vyšetření a navíc vyšetříme sérovou hladinu AE a acidobazickou rovnováhu (ABR) event. toxikologii. Snažíme se udržet rovnováhu vnitřního prostředí a časně léčit možné komplikace. Pokud je např. přítomna hypertermie způsobená centrální dysregulací usilujeme o její razantní snížení, protože zvyšuje riziko sekundárního poškození mozku. I léčbou případného akutního infarktu myokardu nebo maligních arytmií snižujeme mortalitu epileptického statu. V nutných případech zahájíme antiedémovou terapii kortikoidy a u hrozícího edému mozku podáme manitol. Na základě výsledků biochemického vyšetření případně upravujeme hladiny sodíku, draslíku, kalcia, magnézia a chlóru. Dále dodáváme energii mozku ve formě glukózy. Při hypotenzi zajistíme aplikaci vazopresorů. Velmi důležitý je zejména EEG monitoring, díky kterému můžeme průběžně hodnotit účinnost léčby. Základním předpokladem pro efektivní farmakoterapii je především zajištění možnosti permanentního intravenózního (i.v.) podávání léků. (7, 12, 15)

Vlastní časové schéma při léčbě je následující:

- **do 10 minut** (jde většinou o období, kdy při příjezdu RZP přetrvávají epileptické záchvaty) - zajištění žilního vstupu, zajištění dýchacích cest s event. intubací, sledování fyziologických funkcí, i.v. podání diazepamů v dávce 10 – 20 mg u dospělých, 0,5 mg/kg u dětí do 3 let a 0,3 mg/kg u dětí starších, při nemožnosti zajištění žilního přístupu je podán diazepam rektálně, a to v dávce 10 mg a dětem pod 15 kg v dávce 5 mg
- **do 20 minut** (období transportu do nemocnice) - provedení odběrů, podle potřeby další podání diazepamů do celkové dávky 30 – 50 mg, při neefektivitě i.v. podání fenytoinu, a to buď bolusově 250 mg s možností opakování po 5 minutách nebo

infúzní podání s celkovou denní dávkou 1000mg, nutný monitoring krevního tlaku a EKG, fenytoin může způsobit bradykardii, hypotenzi a arytmie, pomocí obličejové masky podat kyslík, alternativou je podání valproátu

- **do 45 minut** - zahajujeme EEG monitoring, pokračujeme v podávání fenytoinu, případně lze přidat midazolam, klonazepam nebo i valproát, momentálně je dostupný i parenterální levetiracetam, v této fázi je téměř vždy nutná intubace pacienta
- **nad 45 minut** – pozdní fáze pod kontrolou EEG obvykle vyžadující podání injekčního anestetika typu thiopental či propofol, v případě thiopentalu volíme iniciační dávku 10 mg/kg, dále kontinuálně podáváme 3 – 5 mg/kg/den, po 6 hodinách můžeme postupně snižovat dávku, na normálním EEG lze léčbu vysadit, v opačném případě pokračujeme v podávání barbiturátu, další pokus o vysazení léčby provádíme za 24 až 36 hodin, epileptický status, který trvá déle než 10 dní má špatnou prognózu, může končit smrtí nemocného (7, 12, 15)

3. Antiepileptika

AE jsou antikonvulzivně působící látky, které používáme k symptomatické léčbě epileptických záchvatů a stavu označovaného jako status epilepticus. Můžeme je rozdělit na klasická, standardní a nová AE, častěji na AE I., II. a III. generace.

Mezi klasická AE patří barbituráty (zejm. fenobarbital, fenytoin, primidon) a sukcinimidy (ethosuximid, mesuximid). K standardním AE se řadí benzodiazepiny (klonazepam, diazepam, nitrazepam), kterých využíváme především při akutních stavech a dále valproát a karbamazepin. A nakonec mezi nová AE, která jsou k dispozici a registrována v České republice patří: felbamát, gabapentin, lamotrigin, levetiracetam, pregabalin, tiagabin, topiramát, vigabatrin, zonisamid a oxkarbazepin, který je u nás sice registrován, ale není dovážen. Antiepileptický účinek mohou mít i některé jiné léky např. kalciové blokátory nebo acetoazolamid, které však mezi AE neřadíme.

Rozdíly mezi AE jsou dány především v množství a odlišnosti nežádoucích účinků, vzájemných interakcí a různých mechanismů účinků. Mechanizmy účinků AE jsou závislé především na farmakokinetice, farmakodynamice a můžeme je rozdělit do tří hlavních skupin, a to:

- a) blokáda napěťově řízených sodíkových a kalciových kanálů
- b) posílení GABAergní inhibice
- c) potlačení účinků excitačních aminokyselin (glutamát, aspartát)

Kromě těchto tří základních skupin mechanismů účinků, mohou AE působit např. i na draslíkové kanály nebo se vázat na další specifické receptory. U některých AE doposud přesný mechanismus účinku neznáme. (11, 14, 17, 18, 21)

AE mají primární účinek, který je v léčbě žádoucí a dále sekundární účinek nebo-li nežádoucí. Vzácně se může vyskytnout i toxický účinek, který je jednoznačně škodlivý pro lidský organismus. Jak účinnost, tak výskyt nežádoucích účinků AE ovlivňuje řada faktorů. Zde jsou některé z nich:

- a) výška dávky
- b) léková forma a způsob aplikace
- c) farmakokinetika
- d) farmakodynamika
- e) věk, pohlaví, hmotnost, čas podání, celkový zdravotní stav ad. (8)

3. 1 Historie antiepileptik

První účinná AE byla do praxe zavedena již v polovině 19. století. Jednalo se o bromidy, které se již v praxi kvůli řadě nežádoucích účinků v dnešní době nepoužívají. Začátek 20. století pak přinesl barbituráty, i tyto léky mají řadu nežádoucích účinků, proto se od jejich užití upouští. Přesto jsou v některých zemích dodnes používány už kvůli tradici, účinnosti či jejich nízké ceně. V 60. a 70. letech 20. století byly uvedeny do léčebné praxe karbamazepin a valproát. Ve větším rozsahu se ze starších antiepileptik do současnosti používají právě karbamazepin, fenytoin, valproáty a fenobarbital. Po roce 1989 následovala exploze tzv. nových AE, která byla během následujících let postupně zavedena do klinické praxe. Nyní je na trhu přibližně 20 látek s klinicky využitelným antiepileptickým účinkem. (4, 9, 19)

3. 2 Zásady podávání antiepileptik

Pro léčbu epilepsie platí řada důležitých zásad, zde jsou některé z nich:

- a) racionální terapie musí vycházet z dobře diagnostikovaného typu epilepsie
- b) léčbu začínáme lékem volby v co nejnižších dávkách, které zabrání vzniku dalších záchvatů (jako druhý lék se dnes velmi často přidávají soli valproátu)
- c) AE nikdy náhle nevysazujeme a prudce nesnižujeme dávkování (možnost provokace záchvatů až status epilepticus).
- d) při nedostatečném účinku lze přidat další lék, optimální kombinace AE by měla zesilovat účinky příznivé a nikoli nežádoucí
- e) součástí léčby je úprava životosprávy (zakazujeme alkohol, bráníme dlouhému spánku zejména přes den, doporučujeme ketogenní dietu).
- f) při dlouhodobé léčbě AE jsou nutné pravidelné kontroly krevního obrazu, jaterních a ledvinových funkcí, podání AE interferuje s účinky řady látek, často se navzájem mění jejich farmakokinetika. (5, 6)

3. 3 Některá nová antiepileptika a jejich charakteristika

3. 3. 1 Lamotrigin (LTG)

LTG je širokospektré AE registrované v České republice od roku 1992. Jde o velmi dobře tolerované AE. Mechanismus účinku spočívá v blokádě napětově řízených sodíkových kanálů, přičemž dochází ke snížení hladin excitačních aminokyselin (glutamát, aspartát) a dále ovlivňuje i několik typů kalciových kanálů a posiluje GABAergní inhibici. LTG je indikován u epilepsie s parciálními a generalizovanými záchvaty, včetně tonicko-klonických záchvatů a záchvatů spjatých s Lennox-Gastautovým syndromem, a to u dospělých i u dětí v monoterapii i kombinované terapii. Dále je využíván v monoterapii absencí. Během klinických studií byl potvrzen také příznivý efekt LTG na kognitivní funkce. Má antidepressivní účinky a stabilizuje náladu, proto se využívá i při bipolárních poruchách zejména k prevenci poruch nálad (deprese, mánie, hypománie ad.).

LTG je poměrně dobře snášen, ale i přesto musela být zhruba u 10% nemocných léčba vzhledem k nežádoucím účinkům přerušena. Šlo především o makulopapulózní exantém. Z tisíce léčených pacientů LTG se u jednoho z nich může vyskytnout život ohrožující Stevens-Johnsonův syndrom s toxickou epidermální nekrolýzou, angioedémem, horečkou a lymfadenopatií. Jako další nežádoucí účinky v souvislosti s užíváním LTG jsou popisovány poměrně často bolesti hlavy, závratě, diplopie, neostré vidění, únava, třes, podrážděnost, nystagmus, ataxie, nausea, zvracení a průjem. Také byla popsána agravace epileptických záchvatů, a to zejména u těžké myoklonické epilepsie v dětství (SMEI), kdy může dojít ke zhoršení epileptických záchvatů až k vyvolání epileptického statu. Na výskyt nežádoucích účinků mají vliv jednoznačně vyšší dávky LTG a rychlá titrace, proto je důležité respektovat titrační schéma. Negativní efekt na sexuální funkce a hmotnost nebyl u LTG prokázán.

Při podávání LTG bychom měli myslet i na skutečnost, že kontraceptiva a těhotenství snižují hladinu LTG v séru, a proto je nutné dávku upravit. Za zmínku stojí také skutečnost, že kombinace s valproátem je výhodná, ale může při ní docházet k potencování nežádoucích účinků.

Zástupci: Lamictal, Lamogine, Lameton, Lamotri Hexal, Plexxo, Epiral, Epimil, Triginet (9, 15, 17, 18, 20)

3. 3. 2 Levetiracetam (LEV)

Derivát piracetamu byl v České republice registrován v roce 2001. Jedná se o velmi účinné širokospektré AE, které je dobře tolerováno. LEV se používá jako přídatná terapie a monoterapie při léčbě parciálních záchvatů s nebo bez sekundární generalizace u dospělých a také u dětí starších 4 let. Dále je využíván pro přídatnou terapii myoklonických záchvatů u juvenilní myoklonické epilepsie opět u dospělých a dětí starších 12 let. LEV je vhodným přípravkem i pro léčbu epilepsií ve stáří. Dosud nebyly popsány lékové interakce.

Mechanismus účinku LEV není přesně znám, ale bylo zjištěno, že v CNS se váže na synaptický vesikulární protein označovaný jako SV2A, díky němuž dochází k regulaci uvolňování mediátorů do synaptické štěrbiny.

U tohoto přípravku jsou po zahájení terapie nejčastěji popisovány tyto nežádoucí účinky: somnolence, astenie a závrať. V některých kazuistikách byl zmíněn jako možný nežádoucí účinek trombocytopenie s leukopenií, neutropenie a pancytopenie. I výskyt kožních reakcí je celkem malý. Na rozdíl od LTG nebyla u LEV prokázána agravace epileptických záchvatů.

Zástupci: Keppra (9, 15, 17, 18, 20)

3. 3. 3 Gabapentin (GBP)

GBP je klinicky využíván již od roku 1993 a u nás je pro použití v epileptologii registrován od roku 1997. Mechanismus účinku není doposud přesně znám. Zda má GBP antiepileptický účinek díky zvýšení syntézy gama-aminomáselné kyseliny (GABA), nebo dochází k interakci s napěťově řízenými kalciovými kanály není jasné. Potvrzeno bylo vazebné místo lokalizované na alfa2delta1 podjednotce napěťově řízeného kalciového kanálu. Kromě antiepileptického účinku má GBP také účinky analgetické a anxiolytické.

V současné době je GBP indikován jako monoterapie i jako přídatná terapie parciálních záchvatů s nebo bez sekundární generalizace u dospělých a dětí nad 12 let, včetně pacientů s nově diagnostikovaným onemocněním. Také se využívá v léčbě neuropatických bolestí u dospělých. Díky téměř nulové lékové interakci je GBP také vhodným přípravkem u polymorbidních pacientů a seniorů.

Nežádoucí účinky jsou díky dobré tolerabilitě nízké. Vzácně se může vyskytovat ospalost, únava, závrať, bolesti hlavy, nevolnost, zvracení, přibývání na váze a rozvoj myoklonu, na který pomýšlíme zejména u starších pacientů.

Zástupci: Neurontin, Gabalept, Gabator, Apo-GAB, Gabapentin-Teva (9, 15, 17, 18, 20)

3. 3. 4 Topiramát (TPM)

TPM je AE s širokým spektrem účinků u celé řady epileptických záchvatů i epileptických syndromů, které působí více mechanismy. Jedním z nich je blokáda sodíkových kanálů, dále blokáda kainátových/ampa glutamátových receptorů, zvýšení GABA aktivity, inhibice karboanhydrázových izoenzymů, také působí na kalciové a draslíkové mechanismy. V České republice je TPM registrován od roku 1996.

TPM je používán při monoterapii a přídatné terapii parciálních a generalizovaných záchvatů, včetně syndromu Lennox-Gastaut, a to jak u dospělých, tak u dětí od 2 let a u nově diagnostikovaných epilepsií. Je také indikován při profylaxi migrenózních záchvatů dospělých.

Dříve byly používány příliš vysoké dávky TPM, které vedly ke zvýšení počtu nežádoucích účinků. Dnes díky postupné titraci a nižším dávkám se zachovanou terapeutickou účinností lze většině nežádoucím účinkům předejít. I přesto se ale mohou u některých pacientů vyskytnout. Při užívání TPM jsou popisovány zejména tyto nežádoucí účinky: somnolence, poruchy koncentrace, ospalost, parestezie, nervozita, pokles váhy, zhoršení kognitivních funkcí (poruchy paměti a řeči), teratogenita a vzácně nefrolithiáza. Bylo prokázáno, že TPM má i depresogenní účinky. Přičemž šlo o deprese lehkého až středně těžkého charakteru, které se vyskytovaly zhruba třetí měsíc od zahájení léčby. U části nemocných může dojít k úbytku hmotnosti. U TPM byl prokázán i vzácný topiramátový okulární syndrom spojený s bilaterální myopií a akutním glaukomem.

Zástupci: Topamax, Topiramat Ratiopharm (9, 15, 17, 18, 20)

3. 3. 5 Pregabalin (PGB)

PGB je v České republice registrován od roku 2004 a od roku 2005 je klinicky využíván zejména jako přídatná terapie u parciálních záchvatů s nebo bez sekundární generalizace. Je používán i při léčbě generalizované úzkostné poruchy a periferní neuropatické bolesti u dospělých.

Mechanismem účinku se podobá GBP. Ten je dán vazbou na alfa2delta1 podjednotky napěťově řízeného kalciového kanálu. Moduluje uvolňování excitačních neurotransmiterů

v CNS. I přes strukturální podobnost GABA není účinek PGB na GABA vázán. PGB dobře prostupuje hematoencefalickou bariérou, neváže se na plazmatické bílkoviny a je rychle vylučován ledvinami. Opatrnost je nezbytná pokud PGB podáváme pacientům s poruchami funkcí ledvin. U tohoto přípravku nebyla prokázána žádná interakce s jinými AE. Podobně jako GBP má i analgetický a anxiolytický efekt.

Z nežádoucích účinků se u PGB nejčastěji objevuje somnolence, závratě, vzácně ataxie a astenie. Poměrně častým nežádoucím účinkem a klinicky významným je nárůst hmotnosti. Mohou se objevit také periferní edémy.

Zástupci: Lyrica (9, 15, 18, 20)

3.3.6 Tiagabin (TGB)

Jedná se o úzkospektré AE. TGB je u nás registrován od roku 1999 a používán v přídatné terapii parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo i bez ní u dospělých a dětí starších 12 let v případě, že jiná AE nejsou dostatečně účinná.

Mechanismus účinku je jasně definován. Jde o inhibici „vychytávání“ GABA. Důsledkem toho je zvýšená koncentrace GABA v synaptické štěrbině a následná potenciace jejího inhibičního efektu. TGB se dobře vstřebává a je metabolizován ve větší míře v játrech.

Mezi nežádoucí účinky TGB patří: somnolence, závrať, třes, bolest hlavy, podrážděnost, zmatenost, deprese. Důležité je mít na paměti, že zhoršuje některé typy generalizovaných záchvatů, například myoklonické záchvaty a absence.

Zástupci: Gabitril (9, 15, 17, 18, 20)

4. Nežádoucí účinky

Obecně je známo, že každé léčivo může vyvolat, jak příznivý, tak vedlejší respektive nežádoucí účinek (NÚ). „*Ten je definován jako nepříznivá a nezamýšlená odezva na podání přípravku, která se dostaví po dávce běžně užívané k profylaxi, léčení či určení diagnózy onemocnění nebo k ovlivnění fyziologických funkcí*“. (16, s. 47)

V důsledku výskytu NÚ léčiv, bývá přibližně 5% nemocných hospitalizováno, asi u 10-20% pacientů se NÚ objeví během hospitalizace a prodlouží tak jejich pobyt. V některých případech jsou NÚ i příčinou úmrtí, mají nepříznivý vliv na kvalitu života nemocného a na compliance k léčbě. Často mohou také imitovat projevy onemocnění, což vede k dalšímu vyšetřování a léčení. Na základě těchto skutečností si musíme uvědomit, že NÚ mají zdravotní, sociální i ekonomické důsledky, a proto by měl být každý lékař informován o možných příznacích a četnosti NÚ látek, které předepisuje. (10, 16)

NÚ můžeme rozdělit buď podle intenzity na:

- a) mírné (zde není nutné přerušit terapii)
- b) středně závažné (kde bychom měli stávající terapii změnit, či upravit dávkování)
- c) závažné stavy ohrožující život nemocného (zde je nutné vysazení léčiva a terapie příznaků)

Nebo je lze dělit podle vztahu k dávce léčiva a charakteru NÚ, a to do tří následujících skupin:

- a) Typ A, kdy poléková reakce je závislá na dávce léčiva a je obvykle vyvolána zvýšením hlavního či jiného účinku farmaka. Tento typ bychom mohli charakterizovat jako účinek léku závislý na dávce jenž představuje zhruba 76% NÚ a vhodnou úpravou dávky je lze snížit.
- b) Typ B můžeme popsat jako přecitlivělost pacienta (idiosynkrazie) a jde většinou o NÚ, které nelze předvídat, jsou závažné a na dávce léčiva nezávislé. Může jít o projevy orgánové toxicity nebo například o anafylaktickou reakci.
- c) Typ C, zde se NÚ projevují jako závažná onemocnění, kdy je velmi obtížné zjistit vztah k podávané účinné látce. (6, 14, 16)

4. 1 Nežádoucí účinky antiepileptik

Pacienty s epilepsií léčíme pomocí AE a i zde pomýšlíme na možný výskyt NÚ, které mohou být způsobeny buď lékem samotným nebo toxickými metabolity léčiva. Kromě toho mohou souviset i s idiosynkratickou reakcí, která je imunitně podmíněná. Nežádoucí účinky AE dělíme do dvou skupin:

- a) Typ A (závislý na dávce)
- b) Typ B (idiosynkrazie)

Podávání AE je nejčastěji provázeno neurotoxickými NÚ, jako jsou například: ospalost, poruchy zraku, poruchy řeči, ataxie, třes, změna hmotnosti, únava a další. Dále gastrointestinálními obtížemi, což se může projevovat například nevolností, zvracením a průjmami. Některá AE mají také nepříznivý vliv na psychický stav nemocného. Všechny tyto zmíněné NÚ jsou závislé na dávce AE. Mnohem závažnější jsou ty, které jsou na dávce AE obvykle nezávislé, jde o tzv. idiosynkratické reakce. Jedná se především o poškození jaterních funkcí, poruchu krvetvorby a závažné alergické reakce. V těchto případech bychom měli léčbu přerušit. Popisovány jsou i teratogenní účinky. AE řadíme mezi suspektní teratogeny, což znamená, že jde o léčiva, kde nevylučujeme samotný vliv epilepsie, která může zásadně ovlivnit průtok krve placentou.

U nemocných s epilepsií může v průběhu léčby dojít i k intoxikaci, která vede k závažné morbiditě a vzácně i k mortalitě. Intoxikace se projevuje nejčastěji příznaky ovlivňující CNS od poruch vědomí až ke křečím. Bohužel v léčbě otrav AE nemáme doposud k dispozici žádné specifické antidotum, a tak je terapie symptomatická a podpůrná. Dále se u některých AE mohou objevit i změny metabolické (př.: hyperglykémie), respirační a kardiální (př.: arytmie).

Abychom riziko projevů NÚ co nejvíce snížili, je důležité, abychom vhodně volili dávku léčiva, a to individuálně u každého nemocného, upravovali ji na základě posouzení typu křečí, jejich incidence a bezpečnosti léčby, dodržovali titrační schémata podávání AE, monitorovali pacienta, dbali opatrnosti při přechodu z jednoho léčiva na druhé, léčbu náhle neukončovali apod. (2, 6, 7, 10, 16, 20)

PRAKTICKÁ ČÁST

5. Výzkumné cíle

Výzkumný cíl 1 Předpokládám, že terapie antiepileptiky 3. generace je účinnější než antiepileptiky 2. generace.

Výzkumný cíl 2 Domnívám se, že při použití antiepileptik 3. generace v monoterpii je výskyt nežádoucích účinků nižší.

Výzkumný cíl 3 Domnívám se, že kombinovaná terapie je provázena větším výskytem nežádoucích účinků než monoterapie.

Výzkumný cíl 4 Předpokládám, že vyšší četnost záchvatů je vyšší u kombinované terapie.

6. Metodika výzkumu

Během března a začátku dubna 2009 jsem pro svou výzkumnou práci sbírala potřebná data v epileptické poradně ve Fakultní nemocnici Lochotín v Plzni. Pro zhodnocení NÚ jsem použila dotazníkovou metodu a retrospektivní šetření. Dotazník je složen z úvodu a tří částí (A, B, C). Základní informace o pacientovi a o jeho onemocnění jsou v úvodu dotazníku. Část A podává informace o frekvenci výskytu a typu záchvatů. V části B najdeme nežádoucí účinky AE z ovlivnění nervového systému a v části C otázky týkající se nežádoucích účinků AE mající vliv na trávicí systém, kůži a sliznice a laboratorní změny u pacientů. Odpovědi jsou hodnoceny zátěžovými body, pomocí kterých můžeme porovnat výskyt NÚ při monoterapii a kombinované terapii. Pacienti jsou označeni čísly.

7. Charakteristika výzkumného vzorku

Tab. 1 Celkový soubor pacientů

Celkový počet pacientů	20
Počet žen	13
Počet mužů	7
Průměrný věk pacientů	35,7
Monoterapie	10
Polyterapie	6 s dvojkombinací 4 s trojkombinací

Celkový soubor dotázaných tvořilo 20 respondentů různého věku, pohlaví, s rozdílnou osobní a farmakologickou anamnézou, která byla zaměřena na posledních 12 měsíců terapie. Z dotázaných respondentů odpovídalo 13 žen ve věku od 22 let do 57 let a 7 mužů ve věku od 25 let do 75 let. Monoterapií AE 2. a 3. generace je léčeno 10 respondentů, kombinovanou terapií AE 2. a 3. generace je 6 respondentů léčeno dvojkombinací a 4 respondenti trojkombinací.

8. Analýza získaných dat

8. 1 Monoterapie

8. 1. 1 Monoterapie AE 2. generace

Tab. 2 Charakteristika respondenta

Pacient	Pohlaví	Věk	Délka onemocnění	Antiepileptika
10	muž	26	18 let	valproát

Pacient č. 10 se léčí pro idiopatickou generalizovanou epilepsii se sporadickými záchvaty.

Tab. 3 Hodnocení dotazníku část A – výskyt záchvatů

Pacient	Počet záchvatů od minulé návštěvy lékaře	Celkový počet záchvatů o zahájení terapie	Zátěžové body podle četnosti záchvatů
10	0	3	0

Za posledních 24 měsíců u pacienta nedošlo k záchvatu. Poslední záchvat proběhl v listopadu roku 2006.

Tab. 4 Hodnocení dotazníku část B – neurotoxické nežádoucí účinky

Pacient	Nežádoucí účinek	Zátěžové body	Celkový počet zátěžových bodů
10	bolest hlavy	3	3

U pacienta č. 10 se kromě příležitostné bolesti hlavy žádné jiné nežádoucí účinky z ovlivnění nervového systému nevyskytují.

Tab. 5 Hodnocení dotazníku část C – ostatní nežádoucí účinky

Pacient	Nežádoucí účinek	Zátěžové body	Celkový počet zátěžových bodů
10	0	0	0

Pacient č. 10 je alergický na pyl a je u něj prokázána fotosenzitivita. Z ostatních NÚ se u něj ani jeden neprojevil.

Tab. 6 Celkový přehled zátěžových bodů

Pacient	Části dotazníku/ zátěžové body				Antiepileptikum	Průměr zátěžové body
	A	B	C	B+C		
10	0	3	0	3	valproát	1

V této tabulce je celkový přehled zátěžových bodů. Část A poukazující na četnost záchvatů nám ukazuje účinnost terapie za sledované období a součet částí B a C udávají celkový výskyt NÚ. Z výsledku vidíme, že monoterapie valproátem je u pacienta 100% úspěšná již po dobu 2 let, ale nelze však objektivně zhodnotit výskyt NÚ pokud máme pouze jednoho nemocného s valproátem.

8. 1. 2 Monoterapie AE 3. generace

Tab. 2 Charakteristika skupiny

Pacient	Pohlaví	Věk	Délka onemocnění	Antiepileptika
1	žena	25	14 let	lamotrigin
2	žena	37	25 let	levetiracetam
3	muž	27	23 let	topiramát
4	žena	34	2 roky	levetiracetam
5	žena	37	2 roky	levetiracetam
6	muž	74	3 roky	lamotrigin
7	muž	75	1 rok	pregabalin
8	žena	23	12 let	lamotrigin
9	žena	46	7 let	lamotrigin

První dvě ženy se léčí pro epilepsii s ojedinělou generalizací a jsou gravidní. Z hlediska komplexní péče musíme brát graviditu jako rizikovou. Samotné těhotenství má vliv na kolísání hladiny AE, může dojít ke snížení a následnému relapsu záchvatů.

Pacientka č. 1 je ve 14. týdnu těhotenství a kromě lamotriginu užívá Acidum folicum.

Pacientka č. 2 je ve 30. týdnu těhotenství a nyní nově užívá Euthyrox na štítnou žlázu.

V dětství byla dvakrát hospitalizována pro zápal plic. Popisuje sluchovou auru a skutečnost, že záchvaty jsou často vázány na emoce. Je alergická na lamotrigin projevující se masivním výsevem kožní vyrážky a svěděním.

Pacient č. 3 je léčen pro sekundární epilepsii již od dětství. Opakovaně trpí nachlazením, které má souvislost s vyvoláváním záchvatů. U nemocného se také často objevují afty v dutině ústní.

U pacientky č. 4 byla v březnu 2008 během hospitalizace pro bolesti hlavy, závratě a zhoršující se kvalitu vědomí potvrzena sekundární epilepsie na podkladě meningoencefalitidy nejasné etiologie, která progredovala do epileptického statu. Nemocná byla přeložena na jednotku intenzivní péče k farmakologickému navození kómatu, které trvalo 10 dní než pacientka nabíla vědomí. V osobní anamnéze má dále ataktickou kvadraparézu, polyneuropatii, hemoragickou gastropatii, organický psychosyndrom, migrénu, stav po uroinfekci, nozokomiální pneumonii v důsledku umělé plicní ventilace, stav po ústní a vaginální kandidóze a apendektomii. Kromě leveritacetamu užívá Gasec a Deprex. Pohybuje se pouze na vozíku, nechodí, nestoupá si, je u ní důležité denně provádět rehabilitaci, pacientka dochází na logopedii.

Pacientka č. 5 je léčena pro benigní gliom lokalizovaný mediotemporálně vpravo, který se projevil epileptickým záchvatem typu grand mal. Jde tudíž o sekundární epilepsii. Nyní je stav plně kompenzován. V roce 2005 byla provedena hysterektomie. V roce 2007 byla nemocná hospitalizována pro parainfekční salmonelovou polyartritidu s aseptickou nekrózou hlavic obou femurů, a tentýž rok pro febrilie, hypotenzi a respirační selhání. Žena trpí depresivním syndromem, bolestmi kyčlí, kolen a ramen více vpravo, pohybuje se na vozíku, k přesunu na lůžku je nutná pomoc dvou osob. Vedle leveritacemu užívá Durogesic, Oxycontin, Ketonal forte, Helicid, Salazopyrin, Condrosulf, Seropram, Acidum folicum, Rivotril, Movalis.

Pacient č. 6 se léčí s arteriální hypertenzí, užívá Tritace a Lusopress. V roce 1995 prodělal cholecystitidu, v roce 1998 byl operován pro tumor v oblasti hepatální flexury. V roce 2006 se poprvé objevil generalizovaný epileptický záchvat, který byl zároveň poslední. Po provedení EEG vyšetření se nemocný léčí od února 2007 pro sekundární epilepsii na podkladě vaskulární etiologie. Po nasazení lamotriginu se objevila svědivá a pálivá kožní vyrážka na trupu a obličeji. Po snížení dávky vymizela.

U pacienta č. 7 se objevila sekundární epilepsie s vaskulární etiologií. Tento stav vznikl v roce 2008 po autonehodě s následným intracerebrálním krvácením do pravé hemisféry s poruchou vědomí a epileptickým paroxysmem. Byla zahájena AE terapie valproátem, po

které nemocný trpěl častou nauzeou, proto byl postupně převeden na pregabalin. V lednu 2009 byl valproát vysazen a nemocný je kompenzován na monoterpii pregabalinem. V osobní anamnéze je dále hyperplazie prostaty, venózní insuficience, stav po operaci tříselné kýly, stav po hluboké žilní trombóze s embolizací naposledy v roce 1999. Kromě AE nemocný užívá také Warfarin, Ascorutin, Siccoprotect, Vidibic, Alfuzosin.

Pacientka č. 8 trpí smíšenou poruchou tukového metabolismu a generalizovanou idiopatickou epilepsií se sporadickými konvulzivními záchvaty. První záchvat prodělala v roce 1998, kdy byl nasazen valproát, další záchvat se objevil až v roce 2003. V lednu roku 2006 byla AE terapie vysazena, v březnu téhož roku jela nemocná na oslavu narozenin, kde nespala a požila alkohol, což znovu vyvolalo epileptický záchvat. Byla opět zahájena AE terapie tentokrát lamotriginem. U této pacientky je obzvláště kladen důraz na dodržování režimových opatření. Užívá antikoncepci.

Pacientka č. 9 je kuřačka, příležitostně požívá alkohol. V roce 2002 cestou z práce prodělala první záchvat. V péči centra pro léčbu epilepsie je pro idiopatickou generalizovanou epilepsii. Nasazen byl lamotrigin. Nemocná má varixy na DK, občas mívá parestezie na ulnární hraně pravé horní končetiny v třetím až pátém prstu a dochází na rehabilitace pro gonartrózu pravého lokte. Od roku 2004 trpí nemocná hypercholesterolémií a v roce 2006 byla potvrzena chronická tenzní cefalea. Bolesti hlavy se za posledních 14 dní zhoršují, při bolestech užívá Aulin.

Tab. 3 Hodnocení dotazníku část A – výskyt záchvatů

Pacient	Počet záchvatů od minulé návštěvy lékaře	Celkový počet záchvatů o zahájení terapie	Zátěžové body podle četnosti záchvatů
1	0	3	0
2	0	5	20
3	0	nelze určit	0
4	0	1	10
5	0	1	10
6	0	1	0
7	0	1	0
8	0	3	0
9	0	2	10

Od poslední návštěvy neproběhl ani u jednoho pacienta epileptický záchvat. Lze tedy říci, že terapie je u všech úspěšná.

Tab. 4 Hodnocení dotazníku část B – neurotoxické nežádoucí účinky

Pacient	Nežádoucí účinek	Zátěžové body	Celkový počet zátěžových bodů
1	denní aktivita	5	5
2	nemá NÚ	0	0
3	ataxie sedace paměť	5 5 5	15
4	zrak poruchy řeči ataxie sedace podrážděnost deprese denní aktivita	5 10 25 15 5 15 30	105
5	sedace bolest hlavy deprese	10 10 15	35
6	nemá NÚ	0	0
7	nemá NÚ	0	0
8	nemá NÚ	0	0
9	bolest hlavy úzkost	20 5	25

Tři pacienti nepociťují žádné nežádoucí účinky z ovlivnění nervového systému, což svědčí o vhodně zvoleném AE. U **pacientky č. 4 a 5** mohou mít na výskyt nežádoucích účinků vliv upoutání na invalidní vozík a celkový zdravotní stav.

Tab. 5 Hodnocení dotazníku část C – ostatní nežádoucí účinky

Pacient	Nežádoucí účinek	Zátěžové body	Celkový počet zátěžových bodů
1	nemá NÚ	0	0
2	nemá NÚ	0	0
3	změna tělesné hmotnosti	15	15
4	nevolnost zácpa	3 5	8
5	nevolnost zvracení zácpa	10 10 5	20
6	nemá NÚ	0	0
7	zvýšený cholesterol zvýšený triacylglycerol průjem	25 10 3	38
8	nevolnost zvýšený cholesterol	3 10	13
9	zvýšený cholesterol zvýšený triacylglycerol zácpa	25 25 5	55

Pacient č. 3 při užívání topiramátu zhubl 8 kg během roku, je u něj pozitivní alergie na pyly, prach a roztoče. U **pacientů č. 7, 8, 9** byla prokázána na základě laboratorních výsledků zvýšená hladina cholesterolu.

Tab. 6 Celkový přehled zátěžových bodů

Pacient	Části dotazníku/ zátěžové body				antiepileptikum	průměr zátěžové body
	A	B	C	B+C		
1	0	5	0	5	lamotrigin	24,5
6	0	0	0	0		
8	0	0	13	13		
9	10	25	55	80		
2	20	0	0	0	levetiracetam	62,7
4	10	105	8	123		
5	10	35	20	65		
3	0	15	15	30	topiramát	30
7	0	0	38	38	pregabalin	38

Zde vidíme, že 100% úspěšná je terapie topiramátem a pregabalinem, ani zde nemůžeme objektivně zhodnotit NÚ. Léčba lamotriginem je oproti levetiracetamu úspěšnější, co se týče NÚ i tam je nižší výskyt u lamotriginu.

8. 2 Kombinovaná terapie

8. 2. 1 Kombinovaná terapie 2 AE

Tab. 7 Charakteristika skupiny

Pacient	Pohlaví	Věk	Délka onemocnění	Antiepileptika
11	žena	22	5 let	karbamazepin + levetiracetam
12	muž	32	32 let	valproát + lamotrigin
13	žena	38	nelze určit	topiramát + levetiracetam
14	žena	27	17 let	lamotrigin + levetiracetam
17	muž	34	34 let	valproát + lamotrigin
19	žena	23	20	lamotrigin + levetiracetam

Pacientka č. 11 má sekundární epilepsii s generalizovanými záchvaty na podkladě bilaterální nodulární perivertikulární heteropie. Zpočátku užívala valproát, po kterém přibrala 15 kg, třáslly se jí ruce, vypadávaly vlasy, měla časté pocity nevolnosti, zvracela a záchvatová frekvence se nesnížila, poté byl valproát nahrazen lamotriginem, po kterém se u nemocné objevila alergická reakce v podobě masivního výsevu kožní vyrážky na končetinách. Proto byla dále převedena na levetiracetam. Do října 2007 se podařilo nemocnou poprvé zkompenzovat, měsíc na to se však záchvatovitá frekvence opět zvýšila na 3 generalizované záchvaty v týdnu, a tak byl do kombinace přidán karbamazepin.

U pacienta č. 12 byla již od narození diagnostikována primární generalizovaná epilepsie. Až do roku 1993 byl často pro opakované záchvaty hospitalizován. Nejprve byl léčen fenobarbitalem, následně byl převeden na valproát a poté mu byl přidán do kombinace ještě lamotrigin. Nyní je jeho stav dlouhodobě kompenzován. Mimo to trpí lehkou mozkovou dysfunkcí, koktavostí a má vadné držení těla.

Pacientka č. 13 se léčí pro nekompenzovanou ložiskovou epilepsii s možnou farmakorezistencí a navíc trpí anxiózně-depresivními stavy. Epilepsie začala nejspíše již v pubertě, nemocná však o nemoci nevěděla a ani rodičům nic neřekla. Začala se léčit až od roku 2005 valproátem, který však velmi špatně tolerovala, trpěla velkou únavou a třesem, nemohla chodit ani do práce. Valproát byl nahrazen lamotriginem a dále pregabalinem. U obou se ovšem projevila alergická reakce v podobě exantému. Ke konci roku 2006 přestala nemocná antiepileptickou terapii spontánně užívat a opět se zvyšovala frekvence záchvatů,

AE byla nově nasazen v roce 2007, kdy začal být podáván levetiracetam, záchvaty se však objevovaly několikrát měsíčně, tak byl přidán do kombinace topiramát. Nemocná má dvě zdravé děti, je po hysterektomii a po operaci středního ucha pro chronickou otitidu.

Pacientka č. 14 trpí generalizovanou epilepsií. Dvojkombinace AE u ní byla nasazena až v lednu 2009.

Pacient č. 17 je sledován pro epileptický syndrom s generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty a parciálními komplexními pseudoabsencemi již od kojeneckého věku. Trpí oligofrenií, má výrazně zpomalené psychomotorické tempo, je motoricky neobratný, má smíšenou poruchou tukového metabolismu a jaterní steatózu. Původně byl léčen pouze valproátem k němuž mu byl přidán lamotrigin.

U pacientky č. 19 byl kromě epilepsie diagnostikován Doudy-Wolker syndrom, makrocefalus. Často trpí rýmami.

Tab. 8 Hodnocení dotazníku část A – výskyt záchvatů

Pacient	Počet záchvatů od minulé návštěvy lékaře	Celkový počet záchvatů o zahájení terapie	Zátěžové body podle četnosti záchvatů
11	0	nelze určit	10
12	0	nelze určit	10
13	1	nelze určit	40
14	1	10	30
17	0	78	30
19	2	nelze určit	50

Tabulka nám ukazuje, že u tří pacientů je terapie úspěšná. **Pacientka č. 11** uvedla návaznost svých záchvatů na menstruaci a bolesti hlavy. **U pacientky č. 13** je možná farmakorezistence, zajímavé je, že záchvatům často předchází strach a velká úzkost. Popisuje také čichovou auru nebo záblesky. Také **u pacientky č. 14** záchvaty souvisejí především se zvýšeným stresem, který je emočně vázaný a také se zvýšením námahy či nedostatkem spánku. **U pacienta č. 17** je prokázána návaznost zvýšené frekvence záchvatů během chřipkového onemocnění, zejména pokud je provázeno horečkou. **Pacientka č. 19** pociťuje před záchvatem pocity na omdlení a poruchu koncentrace, i ona uvádí, že někdy je záchvat vázán na menstruaci.

Tab. 9 Hodnocení dotazníku část B – neurotoxické nežádoucí účinky

Pacient	Nežádoucí účinek	Zátěžové body	Celkový počet zátěžových bodů
11	bolest hlavy	20	30
	paměť	5	
	sexuální funkce	5	
12	řeč	10	35
	ataxie	5	
	sedace	5	
	paměť	15	
13	zrak	5	155
	sedace	15	
	podrážděnost	25	
	deprese	25	
	paměť	5	
	sexuální funkce	50	
	denní aktivita	30	
14	bolest hlavy	25	50
	úzkost	5	
	paměť	5	
	denní aktivita	15	
17	řeč	10	45
	ataxie	5	
	sedace	15	
	paměť	15	
19	bolest hlavy	3	8
	paměť	5	

Nejvyšší výskyt neurotoxických nežádoucích účinků je u **pacientky č. 13**, nemocná je velmi úzkostná, často podrážděná, od minulé návštěvy má časté pocity skleslosti a také má časté obavy z dalšího záchvatu, při posledním upadla ze schodů a poranila se. U **pacientů č. 12 a 17** se na výskytu nežádoucích účinků podílí i jejich celkový zdravotní stav.

Tab. 10 Hodnocení dotazníku část C – ostatní nežádoucí účinky

Pacient	Nežádoucí účinek	Zátěžové body	Celkový počet zátěžových bodů
11	nevolnost	3	18
	změna hmotnosti	15	
12	zácpa	5	15
	zvýšený cholesterol	10	
13	nevolnost	3	21
	průjem	3	
	svědění kůže	15	
14	nemá NÚ	0	0
17	zácpa	5	85
	zvýšený cholesterol	25	
	sucho v ústech	10	
	akné	15	
	změna tělesné hmotnosti	15	
	zvýšená glukóza	15	
19	nevolnost	3	33
	akné	15	
	změna tělesné hmotnosti	15	

U tří nemocných se objevila změna hmotnosti, přičemž u **pacientky č. 11** šlo o úbytek a u **pacientů č. 17 a 19** o navýšení váhy. U **pacientky č. 13** je významným NÚ svědění kůže, vzhledem ke skutečnosti, že již v minulosti byla u jiných AE pozorovaná alergická reakce na kůži.

Tab. 11 Celkový přehled zátěžových bodů

Pacient	Část dotazníku/ zátěžové body				Antiepileptikum	Kombinace generace	Průměr/ zátěžové body
	A	B	C	B + C			
11	10	30	18	48	karbamazepin + levetiracetam	2. + 3.	48
13	40	155	21	176	topiramát + levetiracetam	3. + 3.	176
12	10	35	15	50	valproát + lamotrigin	2. +3.	90
17	30	45	85	130			
14	30	50	0	50	lamotrigin + levetiracetam	3. + 3.	45,5
19	50	8	33	41			

Nejméně úspěšná terapie je podle výsledků tabulky č. 11 **u pacienta č. 19 a 13**. Bohužel 100% úspěšná není u nikoho. Podle zátěžových bodů, není ani velký rozdíl ve výskytu NÚ u kombinace 2. generace s 3. a kombinace 3. generace s 3..

8. 2. 2 Kombinovaná terapie 3 AE

Tab. 12 Charakteristika skupiny

Pacient	Pohlaví	Věk	Délka onemocnění	Antiepileptika
15	žena	52	41 let	karbamazepin + lamotrigin + levetiracetam
16	žena	27	21 let	karbamazepin + lamotrigin + levetiracetam
18	muž	25	24 let	valproát + lamotrigin + topiramát
20	žena	24	23 let	lamotrigin + levetiracetam + topiramát

Pacientka č. 15 trpí sekundární epilepsií s parciálními komplexními záchvaty s generalizací a neepileptickými záchvaty. Za poslední rok je léčena uvedenou trojkombinací. Má

osteoporózu, chronický algický syndrom osového skeletu zejména v krční oblasti. Nemocná je po hysterektomii a operaci gliomu vpravo a od roku 2004 je v také v péči psychiatra pro disociativní poruchu osobnosti a poruchu příjmu potravy. Kromě AE užívá Magne a Rosemig. **Pacientka č. 16** se léčí pro nekompenzovanou fokální epilepsii s parciálními komplexními záchvaty s generalizací s farmakorezistencí. Má již jedno zdravé dítě a nyní je ve 13 týdnu těhotenství, čekala na posouzení pro vhodnost k epileptochirurgickému řešení a s eventuelním výkonem souhlasila, ale vzhledem k tomu, že se i přes doporučení ošetřujícího lékaře graviditu ukončit rozhodla v těhotenství pokračovat, bylo vyšetření odloženo. Nemocná užívala karbamazepin, valproát a lamotrigin. Před prvním těhotenstvím, se valproát začal postupně vysazovat a do kombinace byl postupně přidán levetiracetam. Během prvního těhotenství se záchvatovitá frekvence zvýšila, po zvýšení dávky lamotriginu snížila a během šestinedělí opět zvýšila. Od roku 2007 byla u nemocné diagnostikována ulcerózní kolitída. Vedle AE užívá Azaprin, Hylak, Gasec, preparáty obsahující Mg a pyridoxin. Prednison a Asacol nyní neužívá.

U pacienta č. 18 je dlouhodobě nekompenzovaná sekundární epilepsie a farmakorezistence. Nemocný trpí od narození mentální retardací, oligofrenií, od 3 let chodí jen s oporou, nemluví, čistotu neudrží. Je závislý na pomoci rodiny, od které byly získány informace. V roce 2000 prodělal abscedující pneumonii.

Pacientka č. 20 trpí lehkou mozkovou dysfunkcí a primární generalizovanou epilepsií. Často má angíny. Na magnetické rezonanci u ní byla odhalena cysta temporálně vlevo.

Tab. 13 Hodnocení dotazníku část A – výskyt záchvatů

Pacient	Počet záchvatů od minulé návštěvy lékaře	Celkový počet záchvatů o zahájení terapie	Zátěžové body podle četnosti záchvatů
15	12	Nelze určit	760
16	0	Nelze určit	320
18	6	Nelze určit	700
20	0	Nelze určit	40

Pacientka č. 15 prodělala od minulé návštěvy 12 záchvatů, které jsou často vázány na rozčilení, změny barometrického tlaku, a to zejména večer. Nemocná mívá záchvat 3x až 4x do měsíce. Po záchvatu je zmatená a často agresivní.

Pacientka č. 16 od minulé návštěvy neprodělala žádný záchvat, obecně je však frekvence atak poměrně vysoká, o některých záchvatech nemocná ví, protože cítí, že se blíží a má tiky ve tváři. Po záchvatech ztrácí vědomí, třese se a často se i pomočí.

Jen za poslední dva měsíce proběhlo u **pacienta č. 18** šest velkých záchvatů, kromě nich rodina popisuje malé záchvaty, které se v poslední době vyskytují prakticky denně. Jsou častěji v noci, zejména při koincidenci s chřipkovým onemocněním. Frekvence záchvatů je obvykle 2 až 3 záchvaty do měsíce.

U **pacientky č. 20** se od minulé návštěvy také neobjevil žádný záchvat a jak ukazuje tabulka tak četnost záchvatů je ve srovnání s ostatními respondenty skupiny nejnižší. Od prosince 2008 nemocná užívala hormonální antikoncepci, po které se objevil další velký záchvat, následně byla antikoncepce vysazena a od té doby je bez záchvatu.

Tab. 14 Hodnocení dotazníku část B – neurotoxické nežádoucí účinky

Pacient	Nežádoucí účinek	Zátěžové body	Celkový počet zátěžových bodů
15	ataxie	35	140
	sedace	10	
	bolest hlavy	10	
	podrážděnost	5	
	sexuální funkce	50	
	deprese	15	
	denní aktivita	15	
16	sedace	15	23
	bolest hlavy	3	
	paměť	5	
18	ataxie	5	10
	sedace	5	
20	nemá NÚ	0	0

U **pacientky č. 15** je nejvíce zátěžových bodů, největší podíl z toho představuje naprostá ztráta zájmu o sex. Při neurologickém vyšetření nemocná vykazovala známky ataxie. Nemocná má časté obavy z dalšího záchvatu a je depresivně laděná. Na výskytu NÚ se jistě podílí i celkový zdravotní stav. U ostatních jsou NÚ mírné nebo žádné. Za zmínku stojí velká

ranní únava **u nemocné č. 16.**, která ji podle jejího hodnocení značně omezuje i v běžné denní činnosti.

Tab. 15 Hodnocení dotazníku část C – ostatní nežádoucí účinky

Pacient	Nežádoucí účinek	Zátěžové body	Celkový počet zátěžových bodů
15	Nevolnost	3	68
	Zvracení	10	
	Zácpa	30	
	Pocit sucha v ústech	10	
	Změna hmotnosti	15	
16	Nevolnost	3	48
	Průjem	30	
	Změna hmotnosti	15	
18	Zácpa	5	20
	akné	15	
20	Změna hmotnosti	15	15

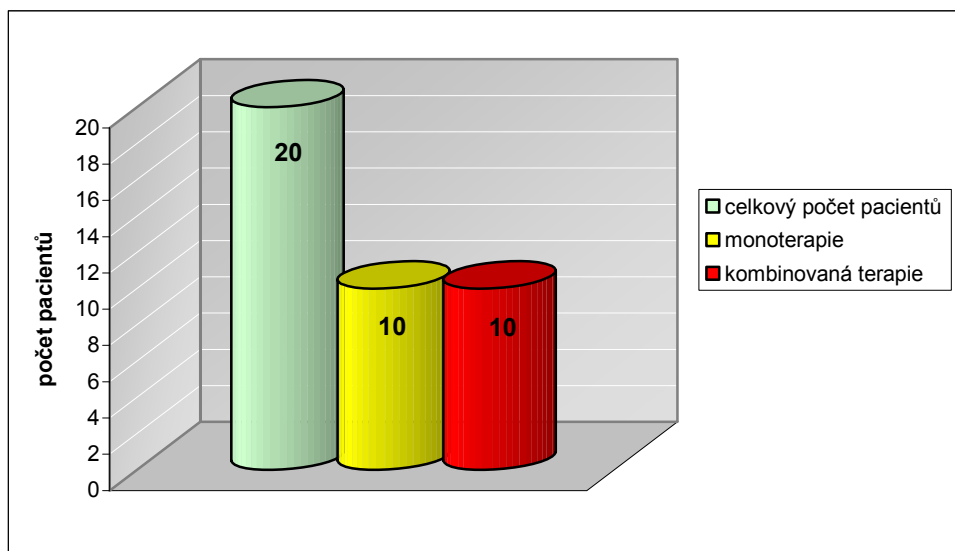
I zde má nejvíce zátěžových bodů **pacientka č. 15.** U trojkombinace podávání AE se nejčastěji objevuje změna tělesné hmotnosti, přičemž **u pacientů č. 16 a 20** jde o nárůst, ale u **pacientky č. 15** o úbytek, který spíše přisuzuji mentální anorexii, kterou nemocná trpí. Porucha příjmu potravy, také jistě souvisí se zácpou. **Pacientku č. 16** obtěžuje v poslední době hlavně průjem.

Tab. 16 Celkový přehled zátěžových bodů

Pacient	Část dotazníku/ zátěžové body				Antiepileptikum	Kombinace generace	Průměr/ zátěžové body
	A	B	C	B + C			
15	760	140	68	208	karbamazepin + lamotrigin + levetiracetam	2.+3.+3.	243,5
16	320	23	48	71			
18	700	10	20	30	valproát + lamotrigin + topiramát	2.+3.+3.	30
20	40	0	15	15	lamotrigin + levetiracetam + topiramát	3.+3.+3.	15

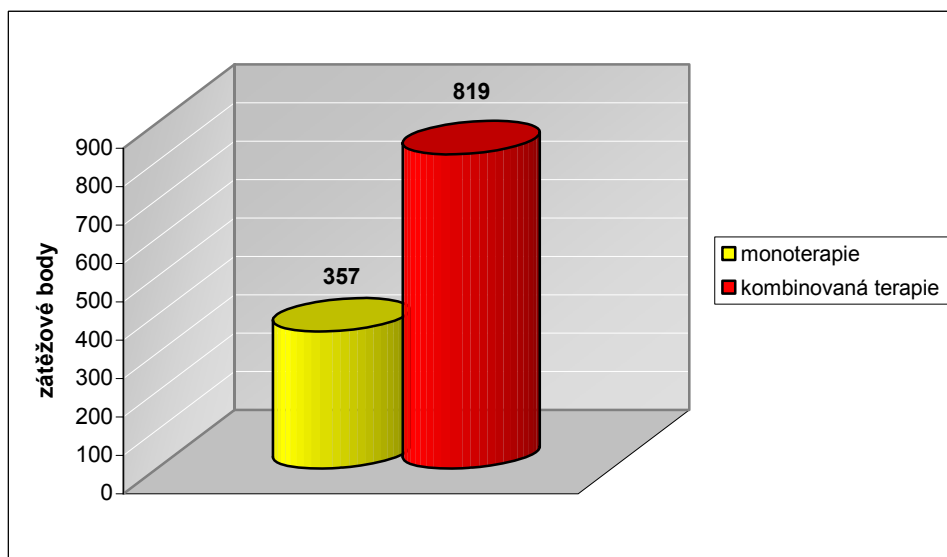
Sloupec A ukazuje četnost záchvatů u této skupiny pacientů a tím úspěšnost jejich terapie. Z tabulky č. 16 vidíme, že nemocní jsou nekompenzovaní a terapie není plně úspěšná u nikoho z nich. Nejvíce NÚ se projevilo u **pacienty č. 15** a pak také u **pacientky č. 16**, do jaké míry jsou ovlivněny AE či jejich zdravotním stavem nelze přesně stanovit. U dalších dvou nemocných je výskyt NÚ mírný.

8. 3 Výsledky



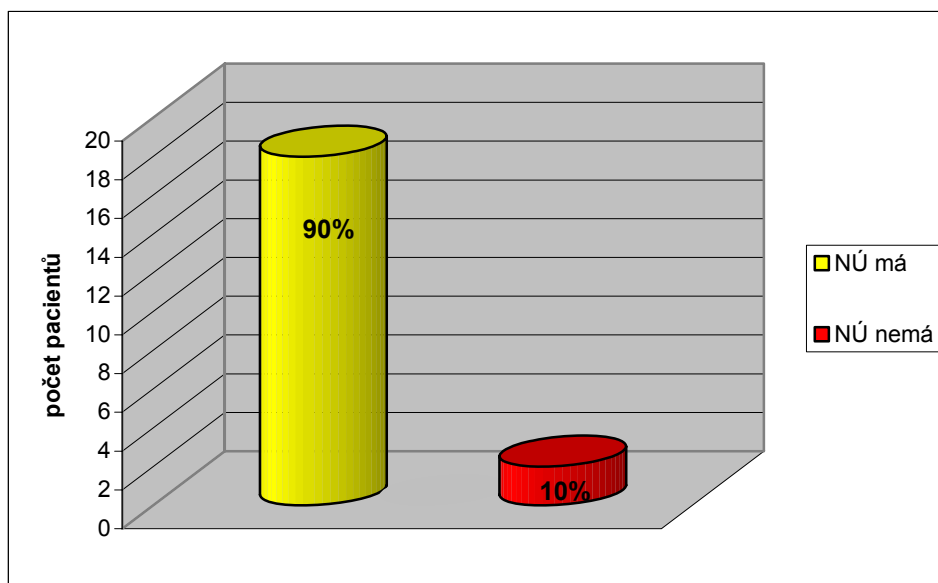
Graf č. 1 Soubor pacientů

Z celkového počtu 20 pacientů je jich monoterapií léčeno 10 a kombinovanou terapií také 10.



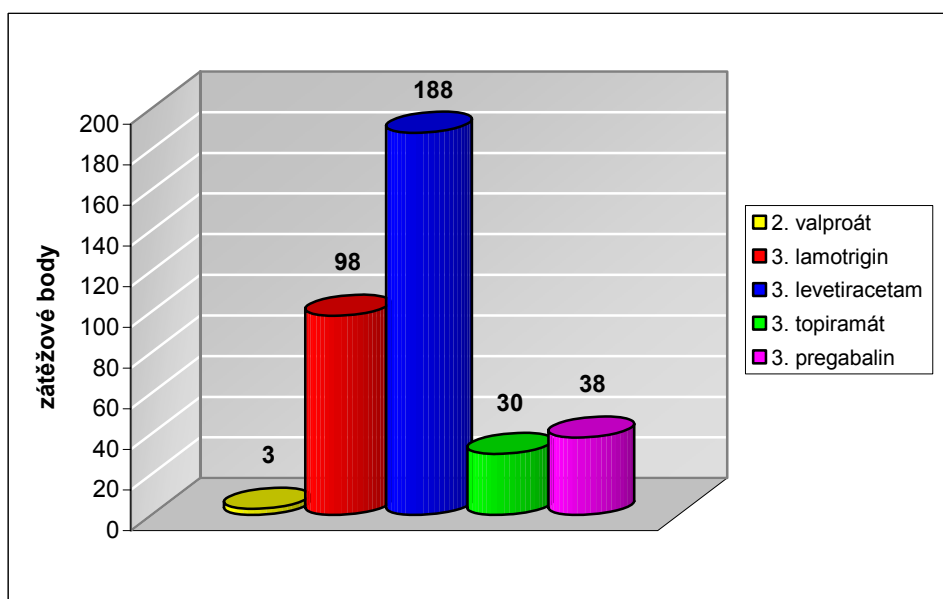
Graf č. 2 Výskyt nežádoucích účinků

Z tohoto grafu vyplývá, že výskyt NÚ je u monoterapie podstatně nižší než při kombinované terapii.



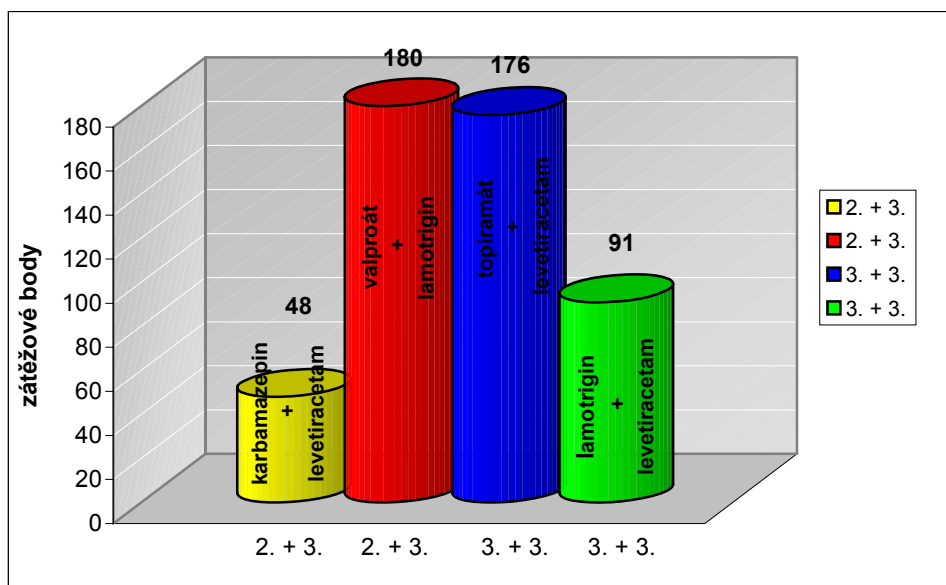
Graf č. 3 Přítomnost nežádoucích účinků na počet pacientů

U 18 respondentů (90%) se vyskytuje minimálně jeden NÚ, pouze u 2 respondentů (10%) se neobjevil žádný.



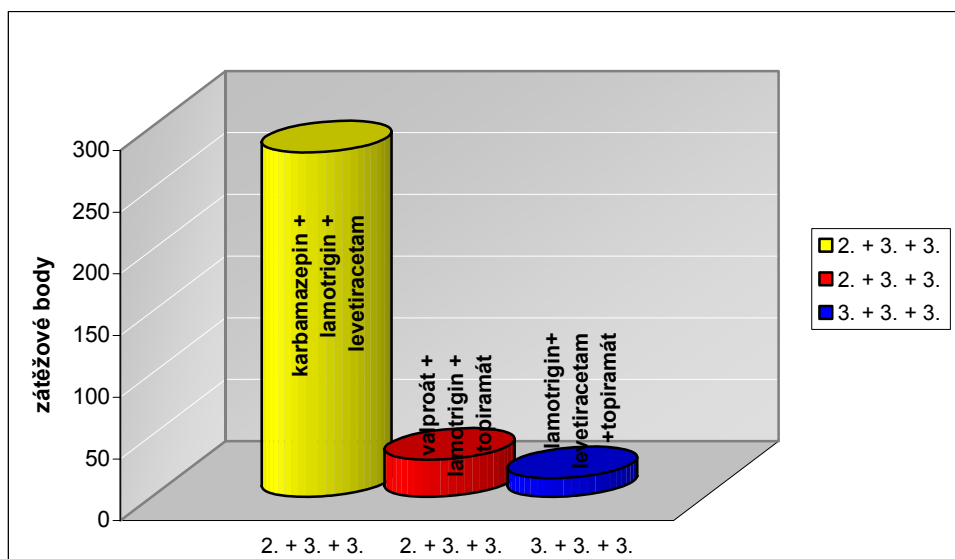
Graf č. 4 Nežádoucí účinky monoterapie 2. a 3. generace antiepileptik

Ve skupině monoterapie AE druhé generace je pouze jeden respondent, u kterého jsou NÚ velmi mírné. U zbývajících 9 respondentů, kteří jsou léčeni třetí generací AE jsou NÚ výraznější. Nejvíce NÚ se objevuje při monoterapii levetiracetamem.



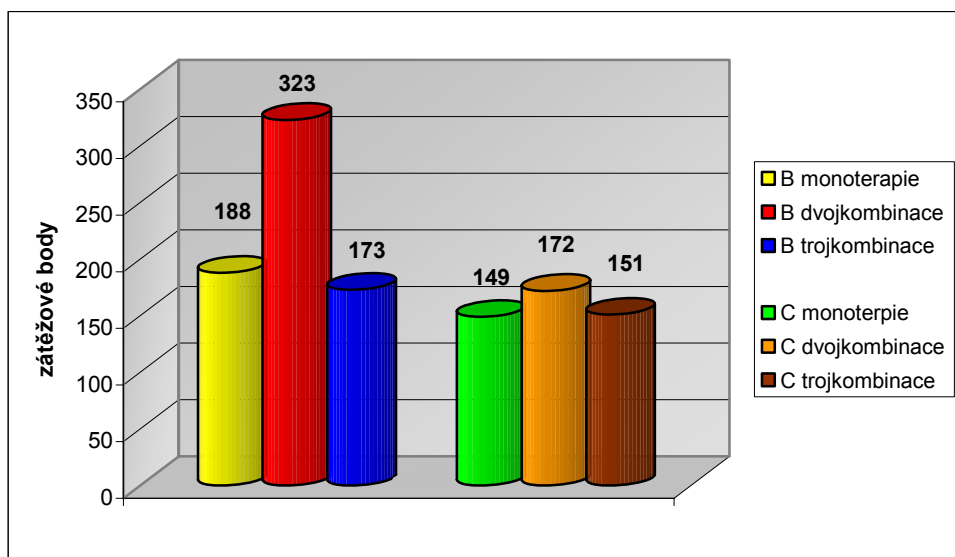
Graf č. 5 Nežádoucí účinky kombinované terapie – dvojkombinace

Dvojkombinací AE je léčeno 6 respondentů. Co se týká výskytu NÚ, nejméně se jich projevilo u kombinace karbamazepinu s levetiracetamem a nejvíce u valproátu s lamotriginem.



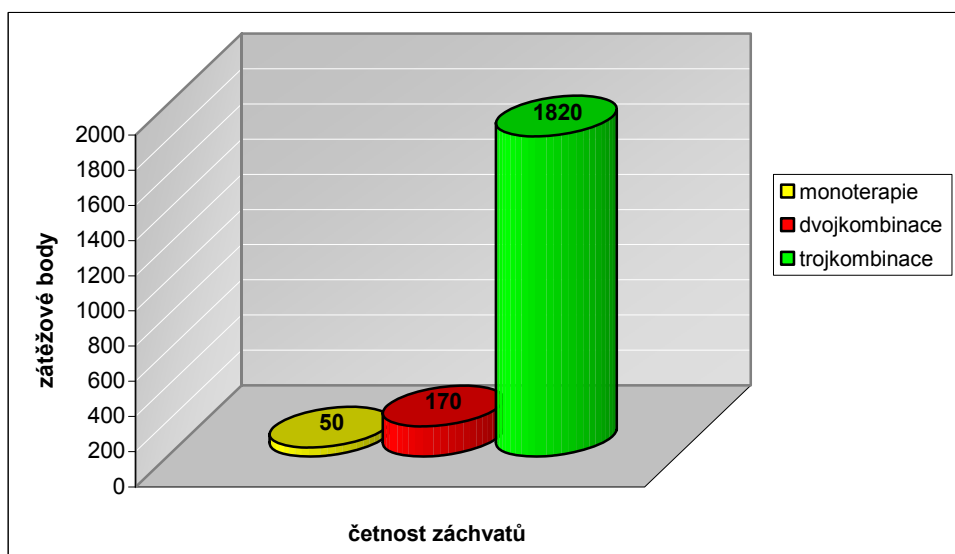
Graf č. 6 Nežádoucí účinky kombinované terapie – trojkombinace

Zbývající 4 respondenti jsou léčeni trojkombinací AE. Z grafu je zřejmé, že kombinace lamotriginu, levetiracetamu a topiramátu je provázena nejnižším výskytem NÚ na rozdíl od kombinace karbamazepinu, lamotriginu a levetiracetamu, kde jsou NÚ časté.



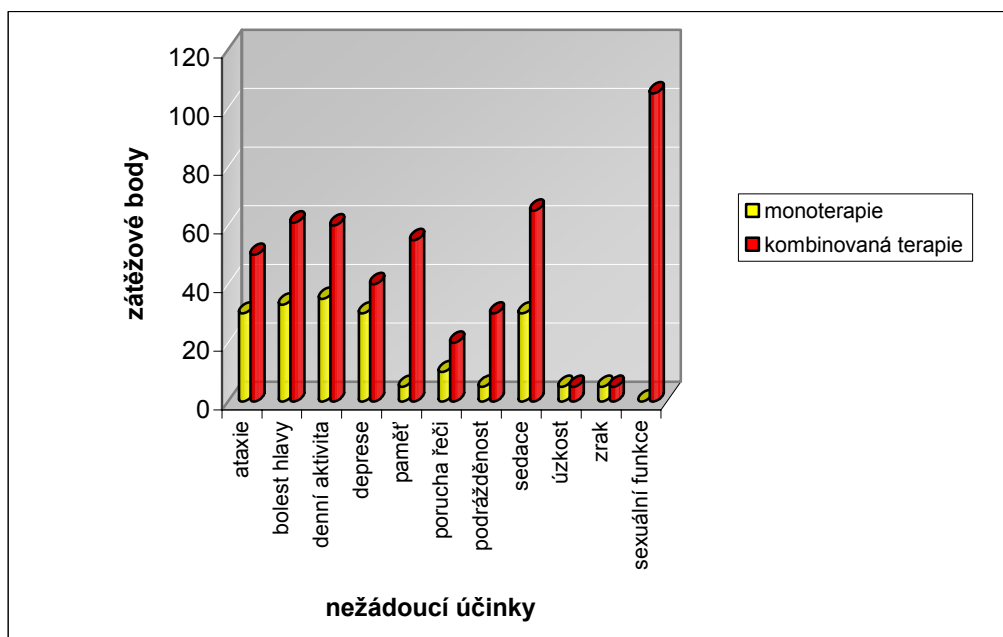
Graf č. 7 Nežádoucí účinky u B, C dotazníku

V tomto grafu jsou znázorněny NÚ ovlivňující CNS z části B dotazníku a ostatní NÚ z části C dotazníku v závislosti na typu terapie. U obou je nejvyšší četnost NÚ při dvojkombinaci AE. V části B je překvapující, že si vede lépe trojkombinace oproti monoterapii.



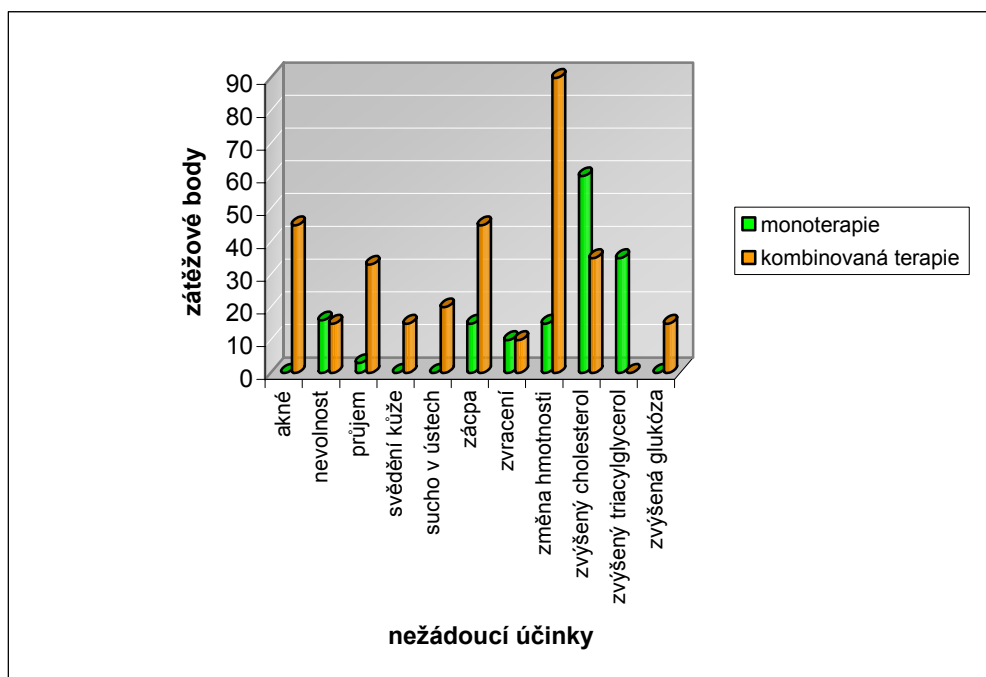
Graf č. 8 Četnost záchvatů u monoterapie a kombinované terapie

V závislosti na počtu a frekvenci záchvatů k nim byly přiřazeny zátěžové body. Podstatně vyšší počet záchvatů je u kombinované terapie, zejména při trojkombinaci AE.



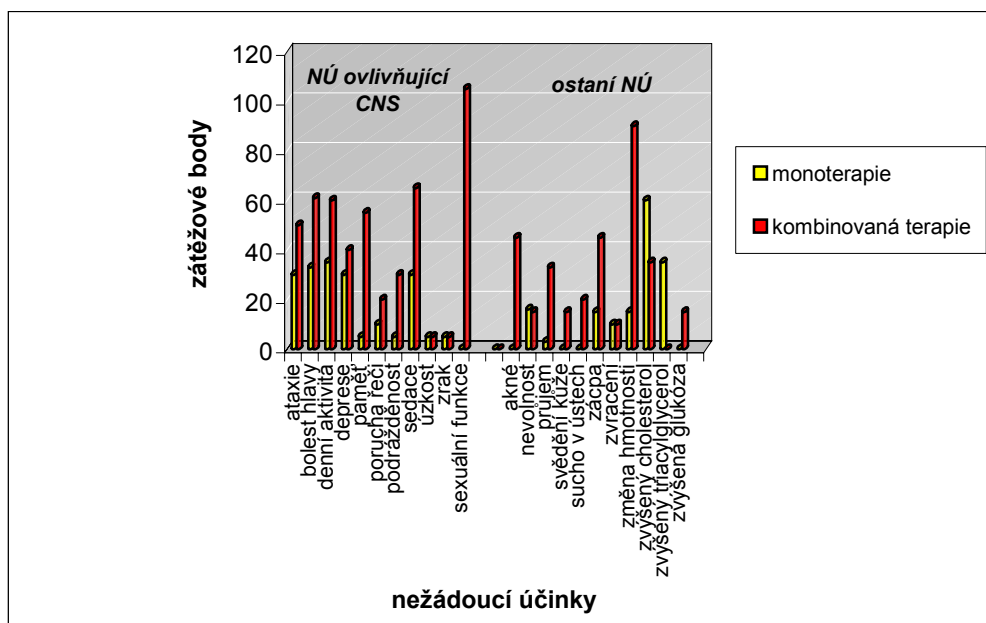
Graf č. 9 Jednotlivé nežádoucí účinky ovlivňující CNS

Z NÚ ovlivňujících CNS se během monoterapie u vybrané skupiny respondentů nejčastěji vyskytly následující: denní aktivita, poruchy pohybových funkcí, bolesti hlavy, únava a deprese. Při kombinované terapii jde především o ztrátu zájmu o sex, únavu, bolesti hlavy, denní aktivitu, poruchy paměti, pohybových funkcí a též deprese.



Graf č. 10 Ostatní nežádoucí účinky

Během monoterapie se nejčastěji objevily tyto NÚ: zvýšený cholesterol, zvýšené hladiny triacylglycerolu a nevolnost. U kombinované terapie šlo nejčastěji o: změny hmotnosti, projevy akné, zácpu, průjem a zvýšený cholesterol.



Graf č. 11 Nežádoucí účinky ovlivňující CNS oproti ostatním nežádoucím účinkům

Z posledního grafu vidíme, že během monoterapie AE pacienty obtěžují častěji NÚ z ovlivnění CNS. U pacientů s kombinovanou terapií se vyskytují, jak NÚ ovlivňující CNS, tak ostatní NÚ téměř ve stejné míře.

9. Diskuse

Předmětem diplomové práce bylo srovnání NÚ vybraných AE u souboru pacientů s epilepsií, kteří navštěvují epileptickou poradnu Fakultní nemocnice Lochotín v Plzni. Pro vyhodnocení NÚ bylo použito speciálního dotazníku viz. příloha č. 3, který jsem vyplňovala během rozhovoru s nemocnými. Během získávání dat jsem se setkala s velmi vstřícným postojem k mému výzkumu a ochotou respondentů spolupracovat. Zjištění NÚ je založeno především na subjektivních obtížích pacientů. Řada z nich současně trpěla jiným onemocněním, které bránilo některé NÚ blíže specifikovat. Zjištěné problémy totiž mohou reflektovat symptomy současně probíhajícího dalšího onemocnění (komorbidita) či reakci respondenta na léčbu tohoto onemocnění. Nemusejí proto nutně souviset s prováděnou antiepileptickou léčbou.

Celkový soubor respondentů tvořilo 20 pacientů, z toho jich bylo 10 léčeno monoterapií a 10 kombinovanou terapií.

Dosažené výsledky potvrdily pracovní hypotézu, že kombinovaná terapie je spojena s větším výskytem NÚ než monoterapie.

Terapie AE, jako každá jiná zatěžuje nemocné výskytem mnoha NÚ. Tyrlíková a Brázdil (20) uvádí, že v průběhu léčby pociťuje NÚ až 61% pacientů. V mém souboru se alespoň jeden NÚ objevil u 90% dotázaných.

NÚ u třetí generace AE (lamotrigin, levetiracetam, topiramát, pregabalin) byly častější než u druhé generace AE (valproát). Tato skutečnost nepotvrdila mou domněnku, že při podávání AE 3. generace bude nižší výskyt NÚ. Nejméně NÚ má valproát z 2. generace, naopak nejvíce NÚ jsem zaznamenala u monoterapie levetiracetamem. Nejpravděpodobnějším vysvětlením této nesrovnalosti je však větší počet respondentů s monoterapií AE 3. generace oproti 2. generaci. Nejméně NÚ se projevilo u dvojkombinace karbamazepinu s levetiracetamem (2. + 3. generace) a u trojkombinace lamotriginu s levetiracetamem a topiramátem (3. + 3. + 3. generace).

CNS je nejvíce zatížen NÚ při dvojkombinaci AE a nejméně při trojkombinaci, což je překvapivé, vzhledem ke skutečnosti, že podle Hovorky, Hermana a Nežádala (5) je nízký výskyt NÚ především při monoterapii. Tato skutečnost koreluje i s výsledky výskytu NÚ u ostatních orgánů, ty se však oproti NÚ ovlivňující CNS celkově projevovaly méně intenzivně.

Rektor a Kuba (18) ve svém článku uvádí, že monoterapií dosáhneme vymizení záchvatů u cca 70% nemocných. V mém souboru vykazala monoterapie nejmenší četnost a frekvenci

záchvatů, největší byla naopak při trojkombinaci AE. Z toho však nelze jednoznačně soudit na větší efektivitu monoterapie, protože ke kombinacím AE se přistupuje právě v případech farmakorezistence pacienta na monoterapii. V každém případě se však potvrdila stará farmakologická zkušenost, že kombinace léčiv přinášejí vyšší riziko výskytu NÚ.

Z hlediska frekvence NÚ u monoterapie respondenty nejvíce obtěžovaly bolesti hlavy, obavy z dalších záchvatů a skleslost, ataxie, deprese, únava, zvýšený cholesterol a triacylglycerol. U kombinované terapie šlo především o ztrátu zájmu o sex, únavu, poruchy paměti, též obavy z dalších záchvatů a skleslost, ataxie, změny tělesné hmotnosti, akné, zácpu, průjem a zvýšený cholesterol. Během monoterapie je častější výskyt NÚ ovlivňujících CNS a v průběhu kombinované terapie je výskyt NÚ prakticky srovnatelný jak v části B, tak i v části C.

10. Závěr

Stanovila jsem si čtyři výzkumné cíle. Po zpracování získaných dat se výzkumný cíl 1, kdy jsem předpokládala, že terapie AE 3. generace je účinnější než AE 2. generace se mi potvrdil. Účinnost terapie jsem hodnotila podle četnosti záchvatů, která byla nejnižší u monoterapie, kde převážná většina respondentů byla léčena právě 3. generací AE.

Druhý výzkumný cíl se nepotvrdil. Domnívala jsem se, že výskyt NÚ bude u monoterapie AE 3. generace nižší, ale méně NÚ jsem pozorovala u 2. generace v monoterapii. Výsledek ovšem nepovažuji za objektivní, jelikož v souboru pacientů byl 2. generací léčen pouze jeden respondent, zatímco 3. generací 9 respondentů.

Výzkumný cíl 3, kde se domnívám, že kombinovaná terapie je provázena větším výskytem NÚ než monoterapie se potvrdila. Dle výsledků byla kombinovaná terapie provázena více než dvojnásobkem NÚ oproti monoterapii.

Poslední výzkumný cíl předpokládající vyšší četnost záchvatů u kombinované terapie se potvrdil.

I u takto malého souboru respondentů se v mém výzkumu prokázalo, že pacienti léčení monoterapií se potýkají s menším výskytem NÚ. A tak je na místě zdůraznit, že monoterapie má své nezastupitelné místo při zahajování léčby epilepsie. Pokud nemocný nemá žádné nebo pouze mírné NÚ, tak i kvalita jeho života je lepší a zároveň se můžeme těšit i my z úspěchu léčby a dobré spolupráce s pacientem do budoucna.

Třetí generace AE, tzv. moderní AE byla během předešlých 15 let zavedena do klinické praxe. Z různých zdrojů jsem se dozvěděla, že jsou většinou provázena nižším výskytem NÚ než předcházející generace. U monoterapie se mi bohužel tato skutečnost nepodařila prokázat, ale věřím, že pokud by byl soubor pacientů rozsáhlejší a vyrovnanější, tak by se nižší výskyt NÚ nových AE potvrdil. U kombinované terapie si nová AE již vedla co se týče výskytu NÚ lépe.

Seznam použité literatury

- 1) BRÁZDIL, Milan, et al. *Farmakorezistentní epilepsie*. 1. vyd. Praha : Triton, 2004. 268 s. ISBN 80-7254-562-0.
- 2) DOLANSKÝ, Jiří. *Současná epileptologie*. 1. vyd. Praha : Triton, 2000. 164 s. ISBN 80-7254-101-3.
- 3) *Epilepsie a psychologická péče*. 1. vyd. Praha : Společnost "E", 1999. 11 s.
- 4) FABER, J. *Epilepsie a epileptózy*. 1. vyd. Praha: Maxdorf-Jessenius, 1995. 271 s. ISBN 80-85912-02-3.
- 5) HOVORKA, J., HEMAN, E., NEŽÁDAL, T. Epilepsie a základy antiepileptické léčby-část 1. Diagnostika a léčba. *Psychiatrie pro praxi*, 2004, č. 3, s. 123-130.
- 6) HYNIE, Sixtus. *Farmakologie v kostce*. 2. vyd. Praha : Triton, 2001. 520 s. ISBN 80-7254-181-1.
- 7) KOMÁREK, Vladimír. *Epileptické záchvaty a syndromy*. 1. vyd. Praha : Galén, 1997. 183 s. ISBN 80-85824-56-6.
- 8) KOMÁREK, V. Nežádoucí účinky a interakce nových antiepileptik. *Klinická farmakologie a farmacie*, 2005, roč. 19, č. 4, s. 239-240.
- 9) KUBA, R. Nová antiepileptika v klinické praxi. *Neurologie pro praxi*, 2006, č. 1, s. 36-40.
- 10) LINCOVÁ, Dagmar, FARGHALI, Hassan. *Základní a aplikovaná farmakologie*. 2. dopl. a přeprac. vyd. Praha : Galén, 2007. 672 s. ISBN 978-80-7262-373-0.
- 11) LÜLLMANN, Heinz, MOHR, Klaus, WEHLING, Martin. *Farmakologie a toxikologie*. 2. české vyd. Praha : Grada Publishing, a.s., 2004. 728 s. ISBN 80-247-0836-1.
- 12) MARUSIČ, Petr, et al. Soubor minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií. *Epistop* [online]. 2007 [cit. 2009-03-30]. Dostupný z WWW: <epistop.cz>.
- 13) MARUSIČ, Petr, TOMÁŠEK, Martin. *Atlas epileptických záchvatů*. 1. vyd. Praha : Triton, 2003. 54 s. ISBN 80-7254-465-9.
- 14) MARTÍNKOVÁ, Jiřina, et al. *Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů*. 1. vyd. Praha : Grada Publishing, a.s., 2007. 380 s. ISBN 978-80-247-1356-4.
- 15) MORÁŇ, Miroslav. *Praktická epileptologie*. 2. dopl. vyd. Praha : Triton, 2007. 163 s. ISBN 978-80-7387-023-2.

- 16) PERLÍK, František. *Základy klinické farmakologie*. 1. vyd. Praha : Galén, 2008. 192 s. ISBN 978-80-7262-528-4.
- 17) REKTOR, I. Stará a nová antiepileptika u dospělých. *Neurologie pro praxi*, 2002, č. 2, s. 76-81.
- 18) REKTOR, I., KUBA, R. Nová antiepileptika u dospělých-nové informace. *Neurologie pro praxi*, 2007, č. 2, s. 70-74.
- 19) STONE, Trevor, DARLINGTONOVÁ, Gail. *Léky, drogy, jedy*. 1. vyd. Praha : Academia, 2003. 440 s. ISBN 80-200-1065-3.
- 20) TYRLÍKOVÁ, I., BRÁZDIL, M. Nežádoucí účinky nových antiepileptik. *Neurologie pro praxi*, 2007, č. 2, s. 76-78.
- 21) VOKURKA, Martin, et al. *Velký lékařský slovník*. 6. vyd. Praha : Maxdorf, 2006. 1017 s. ISBN 80-7345-105-0.
- 22) VOJTĚCH, Zdeněk. *Epilepsie dospělých*. 1. vyd. Praha : Triton, 2000. 59 s. ISBN 80-7254-096-3.
- 23) WABERŽINEK, Gerhard, KRAJÍČKOVÁ, Dagmar, et al. *Základy speciální neurologie*. 1. vyd. Praha : Karolinum, 2006. 396 s. ISBN 80-246-1020-5.

Seznam zkratek

ABR	acidobazická rovnováha
AE	antiepileptika
CNS	centrální nervový systém
CT	počítačová tomografie
EEG	elektroencefalografie
EKG	elektrokardiografie
GABA	gama-aminomáselná kyselina
GBP	gabapentin
LEV	levetiracetam
LTG	lamotrigin
MRI	magnetická rezonance
MTD	maximální tolerovaná dávka
NÚ	nežádoucí účinek/y
PET	pozitronová emisní tomografie
PGB	pregabalin
RZP	rychlá zdravotnická pomoc
SPECT	jednofotonová emisní počítačová tomografie
TGB	tiagabin
TPM	topiramát

Přílohy

PŘÍLOHA č. 1

Mezinárodní klasifikace epileptických záchvatů (1981, 1989)

- 1/ Parciální (fokální, lokální) záchvaty
 - 1.1./ Jednoduché parciální záchvaty (bez poruchy vědomí)
 - 1.1.1/ S motorickými projevy
 - fokální bez progresí
 - fokální s progresí
 - verzivní
 - posturální
 - 1.1.2/ Se senzorickými projevy
 - somatosenzitivní
 - zrakové, čichové, chuťové, sluchové, vestibulární
 - 1.1.3/ S autonomní symptomatologií
 - 1.1.4/ S psychickou symptomatologií
 - 1.2/ Komplexní parciální záchvaty
 - 1.2.1/ S jednoduchým začátkem s následnou poruchou vědomí a automatizmy
 - 1.2.2/ S poruchou vědomí od počátku s možnými automatizmy
 - 1.3/ Parciální záchvaty s generalizací (nejčastěji do GTCS - generalizovaný tonicko-klonický záchvat)
 - s atonickou komponentou
 - s tonickou komponentou
 - s automatizmy
 - s autonomní komponentou
 - smíšené
 - 2.2./ Atypické absence
 - 2.2.1/ S převahou tonické komponenty
 - 2.2.2/ S postupným začátkem a ukončením symptomu
 - 2.3/ Myoklonické záchvaty
 - 2.4/ Klonické záchvaty
 - 2.5/ Tonické záchvaty
 - 2.6/ Tonicko-klonické záchvaty (GTCS)
 - 2.7/ Atonické záchvaty
 - 2.8/ Akinetické záchvaty
- 3/ Neklasifikované záchvaty (nejčastěji 'některé novorozenecké')
- 4/ Podle časové distribuce
 - 4.1/ Opakované epileptické záchvaty
 - 4.1.1/ nepravidelné, nečekané, bez jasné provokace
 - 4.1.2/ cyklicky v pravidelných intervalech
 - 4.1.3/ reflexní, provokované nesenzorickými faktory
 - 4.2/ Velmi časté nebo prolongované
 - status epilepticus
 - 4.2.1/ parciální
 - 4.2.2/ generalizovaný

Sémiologická klasifikace

1/ Epileptický záchvat

1.1/ Aura

somatosenzorická

vizuální

audiotorická

olfaktorická

gustatorická

psychická

epigastrická

autonomní

1.2/ Absence

1.3/ Motorický záchvat

- jednoduchý

klonický

tonický

tonicko-klonický

atonický

myoklonický

verzivní

- komplexní

hypomotorický

automotorický

hypermotorický

2/ Neklasifikovaný záchvat

Anatomická klasifikace

- Occipitální

- 'Parietální

- Temporální laterální

- Temporální meziální

- Cingulární

- Operkulární

- Primární motorické

- Premotorické

- Suplementární motorické

- Frontopolární

- Orbitofrontální

- Fronto-intermediální

MORÁŇ, Miroslav. *Praktická epileptologie*. 2. dopl. vyd. Praha : Triton, 2007. 163 s. ISBN 978-80-7387-023-2.

PŘÍLOHA č. 2

Tato tabulka byla zpracována na základě publikovaných doporučení s přihlédnutím k aktuálnímu zvyklostem v ČR. Je určena jako vodítko v klinických situacích, kdy není přesněji určen epileptický syndrom, ale je znám typ záchvatů.

Typ záchvatů	Léky 1. volby	Léky 2. volby*
Fokální/ parciální/ a/nebo sekundárně generalizované tonicko-klonické	Karbamazepin Lamotrigin Valproát	Fenytoin Gabapentin Levetiracetam Oxkarbazepin Pregabalin Topiramát
Primárně generalizované tonicko-klonické	Lamotrigin Valproát	Levetiracetam Topiramát
Absence	Lamotrigin Valproát	Etosuximid**
Myoklonické	Lamotrigin*** Valproát	Benzodiazepiny Levetiracetam Topiramát

Poznámka

Léky jsou řazeny abecedně a jako první lze zvolit kterýkoli z nich.

Vysvětlivky

* léky 2. volby mohou být zvoleny jako lék 1. volby s ohledem na aktuální zdravotní stav, kondici nemocného a epileptický syndrom

** jen u syndromu dětských absencí

*** ne u těžké dětské myoklonické epilepsie (SMEI – severe myoclonic epilepsy in infancy, syndrom Dravetové)

MARUSIČ, Petr, et al. Soubor minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií. *Epistop* [online]. 2007 [cit. 2009-03-30]. Dostupný z WWW: <epistop.cz>.

PŘÍLOHA č. 3

Dotazník – hodnocení nežádoucích účinků antiepileptik

Pacienti s generalizovanými záchvaty

Číslo pacienta:

Věk:

Pohlaví: muž žena

Počátek onemocnění (alespoň přibližně):

Délka onemocnění:

Počet hospitalizací (alespoň přibližně):

Průběh dosavadní terapie (přesné zaznamenání posledních 12 měsíců):

Osobní anamnéza (zvláště chronické a degenerativní choroby, úrazy hlavy, těžké infekce, záněty mozku, mozkových plen, klíšťata, herpes, parazitární onemocnění, toxoplazmóza):

Farmakologická anamnéza (posledních 12 měsíců):

A. Vyplnit v případě, že vyšetřovaný má generalizované záchvaty (bez fokálního začátku) – podle sdělení ošetřujícího lékaře:

1. Celkový počet záchvatů od minulé návštěvy (případně hospitalizace):
2. Celkový počet záchvatů od zahájení terapie (pokud to bude možné určit)
3. Přiřazení „zátěžových“ bodů podle počtu záchvatů:
10 b. při jednom záchvatu za posledních 24 měsíců
20 b. při 2 záchvatech za posledních 24 měsíců
20 b. při 1 záchvatu za posledních 12 měsíců
30 b. při 2 záchvatech za posledních 12 měsíců
40 b. při 1 záchvatu za posledních 6 měsíců
45 b. při 2 záchvatech za posledních 6 měsíců
40 b. při jednom záchvatu za poslední 3 měsíce
50 b. při 2 záchvatech za poslední 3 měsíce
při 3 a více zachvatech/ 12 měsíců připočítat 20 bodů za každý záchvat.
4. Jsou záchvaty předcházeny aurou (předzvěstí)? Ne Ano

5. Předchází záchvatům nějaký neobvyklý faktor (nadbytek či naopak nedostatek spánku, stres (včetně psychického), rozčilení, chřipkovité či jiné běžnější onemocnění, zvýšená zátěž, opilost (i lehká) ? Ne

Ano

6. Souvisí záchvaty se střídáním dne či noci, tzn. vyskytují se z 80% pouze v noci, v časných ranních hodinách apod., příp. vyskytují se převážně v určité části roku?

Ne

Ano

7. Stručný komentář vyšetřujícího v případě pocitu, že by měl něco upřesnit či doplnit v souvislosti s b. 1 – 6.

B. „Neurotoxita“, NÚ z ovlivnění nervového systému:

1. Zraková funkce

- subjektivně udávané poruchy vidění: „rozostření“, rychleji se unaví při čtení, šití, světloplachost či naopak zhoršené vidění za šera apod. : 5 b.
- diplopie (méně častá, výskyt v intervalu řádově dny): 5 b
- diplopie častá: 15 bodů
- nystagmus: 10 b

2. Poruchy řeči, dysartrie: porucha ve článkování mluvy, nedokonalá artikulace

- občasné přerážení, zadrhávání, „polykání“ hlásek apod.: 5 b.
- poruchy jsou sice časté, ale naslouchající nemá problémy s porozuměním: 10 b.
- posluchač má problémy s porozuměním slovům, či větám vyšetřovaného: 30b.

3. Poruchy pohybových funkcí, ataxie apod.

Orientační vyšetření: zkouška prst – nos (špičkou ukazováčku při zavřených očích zdálky trefit špičku nosu, nebo druhostranný lalůček ušního boltce, posuzujeme jistotu, přesnost, všimnout si případného třesu), zkouška pata – koleno (vleže na zádech jedna DK natažená, zatímco druhou ohnutou se patou dotkne kolena natažené DK, modifikace – patou sleduje od kolena linii holeně směrem dolů, opět se hodnotí jistota), Nechat 2x přejít normální chůzi místnost a hodnotit souhyby paží a obratnost, způsob obratu, všimnout si event. chůze o „široké bázi“, „opileckého“ kývání apod. Při chůzi necháme vyšetřovaného zastavit a zavřít oči (sledujeme schopnost udržet rovnováhu). Zkouška chůze po čáře (hodnotí se schopnost udržet rovnováhu): vyšetřovaného necháme se zavřenýma očima a s předpaženými HK jít po pomyslné „čáře“.

- drobné nejistoty při motorických úkonech, zpomalení pohybů, nejistota při obratu : 5 b
- problémy s udržením směru při chůzi či při zkoušce „prst – nos“, občasné zakývání: 15 b
- nejistota, „široká báze“,časté kývavé pohyby, tendence přepadávat dopředu či dostran:25b
- nejistota i v sedě, při chůzi nutná pomoc druhé osoby: 50 b
- přítomnost jemného chvění prstů (zkouška „prst – nos“) : 10 b
- hrubější chvění s častým minutím cíle: 25 b

4. Stupeň sedace

- cítí se unaven a ospalý, ale pouze časně ráno či pozdě večer 5 b
- pocity ospalosti se dostavují i v průběhu dne, ale může dělat oč má zájem 10 b.
- pocity únavy jsou natolik časté či intenzivní, že narušují běžnou činnost, zájmy 15 b
- má problémy s udržením v bdělém stavu, často usíná, je-li ponechán sám sobě 25 b
- ortostatický kolaps(i při jediném za sledované období): 30 b

5. Bolesti hlavy

- příležitostná, lehká bolest hlavy 1 – 3x týdně, nenarušující pracovní činnost: 3 b.
- častější, ale lehká bolest hlavy, nenarušující pracovní činnost: 5 b
- těžší bolest hlavy, dostavující se 1 – 3x týdně, omezující aktivitu, či vyžadující analgetikum: 10 b
- častější bolesti hlavy (více jak 3x týdně), omezující aktivitu, příp. analgetikum. 20 b
- bolesti hlavy se vyskytují denně, nebo se často dostavují do 1 hod. po příjmu antiepileptika, ale výrazněji nepostihují běžnou aktivitu, dají se zvládnout: 25 b
- denní bolesti hlavy, případně s vazbou na příjem léku a omezující aktivitu, jsou problémy s jejich zvládnutím: 50 b

6. Podrážděnost, hostilita

- občas je předrážděný, netrpělivý, ale ovládá se: 5 b
- značně předrážděný, snadno se nechá vyprovokovat, musí odejít, aby se nepřestal ovládat: 25 b
- podrážděnost je patrna i v průběhu rozhovoru, nebo měl v posledním roce sociální problémy v důsledku zvýšené agresivity: 50 b

7. Deprese, úzkost, sklíčenost

- tyto pocity občas má, ale nenarušují jeho běžnou aktivitu: 5 b
- tyto pocity občas vyústí v nezájem, apatii, pokles obvyklé aktivity: 15 b
- k narušení běžné aktivity, k apatii dochází často (každý týden) či víceméně trvale: 25 b

8. Kognitivní funkce (udržení koncentrace, paměť)

- subjektivně pociťuje určité zhoršení paměti a občasné potíže s koncentrací, ale nemá problémy při běžných denních aktivitách: 5 b
- uvádí občasné problémy při běžné denní činnosti (*lze objektivizovat tím, že necháme postupně odečítat 7 od 100, což způsobuje potíže*): 15 b
- časté problémy, často zapomíná co si kde uložil, problémy v práci (*objektivně: časté chyby v odečítacím testu, při vlastním rozhovoru sice reaguje přiléhavě, ale zpomaleně*): 25 b
- v důsledku poruchy paměti a pozornosti není schopen vykonávat původní zaměstnání, nebo je narušení patrné i při vlastním rozhovoru: 50 b.

9. Sexuální funkce, libido

- uvádí mírný pokles zájmu o sexuální styk: 5 b
- uvádí podstatný pokles zájmu o sexuální styk: 25 b
- naprostá ztráta zájmu o sexuální styk: 50 b

10. Celkový dojem, denní aktivity

- problémy s řízením vozidla v důsledku probíhající léčby mám:
a) zřídka: 5 b, b) často: 15 b, c) velmi často: 30 b
- skleslost , deprimovanost jsem od minulé návštěvy (hospitalizace) pociťoval
a) zřídka: 5 b, b) často: 15 b, c) velmi často: 30 b
- obavy z možnosti dalšího záchvatu v příštím měsíci se dostavují
a) zřídka: 5 b, b) často: 15 b, c) velmi často: 30 b
- pocity napětí, stresu se od minulé návštěvy (hospitalizace) dostavovaly
a) zřídka: 5 b, b) často: 15 b, c) velmi často: 30 b

11. Případný komentář vyšetřujícího, zaznamenat např. výskyt nápadné nespavosti apod.

C. Ostatní NÚ

1. Trávicí soustava

- pocity nevolnosti, bolesti v nadbřišku, nutkání na zvracení se dostavují:
 - . zřídka (max. 1-2x týdně): 3b
 - . několikrát do týdne: 10 b
 - . denně, nebo často do 1 hodiny po podání AP: 20 b.
- zvracení se dostavuje:
 - . méně než lx za týden: 10 b

- . 1 – 3 x za týden: 25 b.
 - . denně, nebo často do 1 hodiny po podání AP: 50 b
 - průjem:
 - . občas (tři stolice denně/ 1x za týden a méně): 3 b
 - . tři a více stolicí denně s frekvencí 1 – 3 dnů v týdnu: 10 b
 - . tři a více denních stolicí častěji než 3 dny v týdnu: 30 b.
 - zácpa (tzn. ne více než 1 stolice za týden):
 - . občas - 5 b,
 - . často (tzn. při maximálně 4 a méně stolicích za měsíc) 30 b.
2. Hematopoetická soustava (v závorkách je vždy uvedeno rozmezí fyziologických hodnot)
- trombocyty (130 – 380.10⁹/l) : při 75 –129 jedenkrát za 12 měsíců 15 b.,
pod 75 či při více než 1x 75 – 129 50 b.
 - leukocyty (3,9 – 9,4. 10⁹/l): při 3,0 – 3,8 jedenkrát za 12 měsíců 15 b,
pod 3,0 či více než 1x 3,0 – 3,8 50 b.
 - erytrocyty (pro muže 4,5 – 5,9.10¹²/l, pro ženy 3,9 – 5,1.10¹²/l)
při jediné hodnotě 4,0 – 4,4, resp. 3,4 – 3,8/ rok 15 b.,
při více než jedné či pod 3,9 u mužů a 3,3 u žen 30 b.
 - hematokrit (pro muže 0,40 – 0, 52, pro ženy 0, 37 – 0, 47):
při odchylce hraničních hodnot do 20% normy: 15 b.
při více než 20% či při více než 1 odchylce/ rok: 50 b
 - hemoglobin (pro muže 135 – 172 g/l, pro ženy 120 – 162 g/l):
 - . při snížení dolních hraničních hodnot o 20 % 1x /rok 15 b.,
 - . při větší četnosti či při překročení dolního limitu o více než 20% 50

3. Hepatotoxicita

- ALP (2,30 ukat/ l)
 - . při zvýšení této mezní hodnoty o 20% 1x za rok 10 b,
 - . při vyšší četnosti či při zvýšení o více než 20 %: 25 b,
 - . stejné kritérium uplatnit i při zvýšení fyziologických hodnot dalších ukazatelů:

- AST 0,68 ukat/l, ALT 0,79 ukat/l, bilirubin 18 umol/l

(pozn. při dosažení 2x 10 b. v hodnotách „ALP,AST,ALT,bilirubin“ a více počítat maximum 25 b, při dosažení 2x 25 a více počítáme maximum 50 b.)

- cholesterol (3,5 – 5,5 mmol/l):
 - . při hodnotách nepřesahujících 6,0 – 10 b.,
 - . při vyšších než 6,0 25 b.,
 - . při hodnotách pod 3,4 15 b. při jedné odchylce ročně,
 - . 25 b. při více odchylkách
- triacylglycerol (1,46 mmol/l):
 - . při jednom zvýšení do 20 % 10 b.,
 - . při vyšší četnosti za rok či o více než 20% fyziologické hodnoty 25 b.

4. Nefrotoxicita

- močovina v séru (2,5 – 8,3 mmol/l):
 - . při jedné hodnotě/rok převyšující horní mez do 20% - 15 b,
 - . při více hodnotách či při přesahu o více než o 20 % - 50 b.
- kreatinin v séru (35 – 115 umol/l):
 - . při jedné hodnotě/rok převyšující horní mez do 20 % - 15 b.,
 - . při více hodnotách či při překročení o více než o 20 % - 50 b.
- průkaz hematurie, či bílkoviny v moči:
 - . 1x za rok – 25 b.,
 - . více než 1x – 50 b.

5. Kůže a sliznice

- vyšetřovaný pouze uvádí občasný pocit sucha v ústech, pocit ucpaného nosu apod., ale nelze objektivním pozorováním povrdit – 10 b.
- změny lze objektivně pozorovat, nebo v případě zbytnění (hyperplazie) dásní – 20 b.
- hirsutismus (nadměrné ochlupení –pouze u žen!):
 - . v případě mírného zvýraznění chlupů na horním rtu či ojedinělých dlouhých chlupů okolo prsních bradavek – 15 b.,
 - . v případě výraznějších změn či u plošného výskytu na trupu, končetinách – 30 b.

- akne:
 - . při ojedinělém výskytu – 15 b. ,
 - . při výrazném výskytu (obličej, trup, končetiny), který traumatizuje vyšetřovaného – 30 b.
- v případě výskytu erytema multiforme – kruhové cihlově mnohočetné červené skvrny až hrbolky a puchýřky, s případnou zánětlivou reakcí a s výskytem hlavně na předloktích, bérkách a stehnech – 50 b.

6. Alergie

- kožní vyrážky, ekzémy, „kopřivky“, „pupínky“, začervenání, nebo i pouhé svědění vázané na podávání antiepileptika (odlišit od příjmu ovoce apod.)
 - . při ojedinělém výskytu na malé ploše cca 10 cm² – 15 b.,
 - . při masivnějším výsevu, na větší ploše – 30 b.
- jiné alergie (zaznamenat slovně): např. fotosenzitivita, lupus erytematodes
(červenofialové skvrny převážně v obličejí, současně mohou být patologické hodnoty jaterních testů, poruchy ledvin a bolesti kloubů)

7. Jiné

- při změně tělesné hmotnosti
 - . nepřesahující 10% původní váhy/rok – 15 b,
 - . při vyšší změně 30 b.
- zvýšená hladina plazmatické glukózy:
 - . v rozmezí 6,5 – 7,8 mmol/l - 15 b,
 - . při vyšších hodnotách 50 b.

8. Komentář (slovní vyjádření v případě nezařaditelných, či ne zcela jasných příznaků.