

Antiepileptika (antikonvulziva)

Epileptické onemocnění je **neurologické** onemocnění charakterizované **spontánně** se opakujícími vysokofrekvenčními výboji v mozku -
přechodné mozkové dysfunkce

Dochází současně k depolarizaci **většího** množství neuronů:

- **ložiskově** (*parciální záchvaty*),
- nebo **generalizovaně** (*generalizované záchvaty*, postihující celý mozek).

Klinické projevy:

- kvantitativní či kvalitativní **porucha vědomí** (absence - náhlá ztráta vědomí - „petit mal“);
- **abnormální** motorická aktivita (generalizované nebo lokalizované křeče - „grand mal“);
- **vegetativní** příznaky (změna reakce zornic, závratě, nevolnost zvracení);
- **somatosenzorické** příznaky (parastezie, audiovizuální halucinace);
- **psychické** příznaky (nejrůznější psychické prožitky, u dětí často provázené pláčem či smíchem).

Typy epilepsie

1. **Primární** - silná **genetická** predispozice, **podkladem není** žádná strukturální, metabolická či patologická abnormita, v období mezi záchvaty **nejsou** odchylky od normy
2. **Sekundární** - jako následek **ložiskových** nebo **difuzních** postižení mozku z **nitrolebečních** (např. trauma, zánět, nádor) nebo **extrakraniálních** příčin (např. vlivy metabolické nebo toxické).
3. **Status epilepticus** - je označován extrémně **dlouhý** záchvat (déle než 5 min trvající tonicko-klonické křeče), nebo po rychlém sledu **opakovaně** na sebe navazující záchvaty.

Druhy epileptických záchvatů

1. **Jednoduché parciální záchvaty** - postihují jen **určité** ložisko mozku - dočasná porucha postižené oblasti (hmat, sluch, zrak, myšlení), vědomí není narušeno.
2. **Komplexní parciální záchvaty** - postihuje **širší** oblasti mozku - automatické pohyby od jednoduchých (mrkání, mlaskání...), vědomí bývá narušené a bývá porucha paměti.

Druhy epileptických záchvatů

3. **Generalizovaný záchvat bez křečí - tzv. ABSENCE** - postihuje **celý** mozek - náhlá a krátká **porucha** vědomí, strnulý pohled a přerušení práce, nebo jiné činnosti. Po odeznění se vědomí téměř okamžitě vrací do normálu.

4. **Generalizovaný záchvat s křečemi** - křeče a výpadek vědomí. Záchvat trvá **několik** minut a pak ještě několik minut (až hodin) trvá, než se člověk dostane zpět do normálu.

5. **Psychomotorický** záchvat (pobíhání po místnosti, zastřené vědomí, nesmyslná činnost)

Farmakologické mechanismy působení antiepileptik

1. Přispívají ke stabilizaci membrán neuronů:

- léčiva vázající se na napětově řízený **sodíkový kanál** v oblasti jeho inaktivačních vrátek,
- léčiva vázající se na T-typ napětově řízených **vápníkových kanálů** - snižující jejich aktivitu,
- **zvýšený** vstup chloridových iontů do nervových buněk - **hyperpolarizace** - stabilizace membrány vůči bezprostředně následujícím akčním potenciálům,

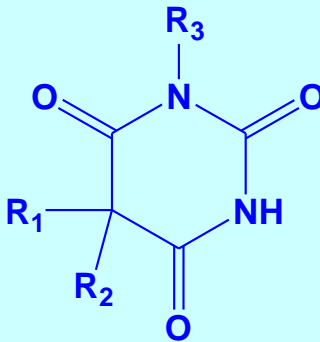
2. Ovlivňují **inhibiční** nebo **excitační** neurotransmitterové funkce:

- léčiva **usnadňující** vliv **inhibičního** neurotransmiteru GABA na $GABA_A$ -receptorech,
- léčiva **brzdící** **glutamatergní excitační** vlivy.

Farmakoterapie

- **Vhodně** volené antiepileptika - úspěšnost až u 75% pacientů
- Zcela **potlačí** epileptické záchvaty nebo radikálně sníží jejich frekvenci a intenzitu
- Léčba je důležitá - **trvalé** patologické funkční změny v mozku
- **Zlepšení** efektivity léčby je spojeno s příchodem **nových** antiepileptik a nových možností **invazivní** léčby epilepsie (epileptochirurgie, stimulační léčba).

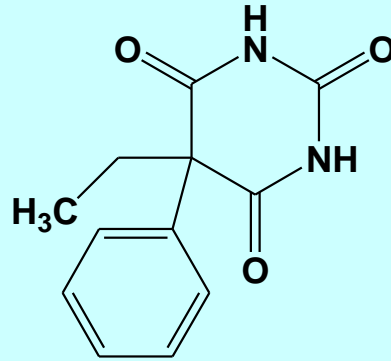
Barbituráty a deoxybarbituráty



Vztah struktury a antikonvulzivního účinku:

- 5,5-dialkylbarbituráty jsou **hypnotiky**,
- náhradou jednoho alkylu fenylem vznikají hypnotika s vystupňovaným **antikonvulzivním** působením,
- náhrada obou alkylů fenylem působí dysterapeuticky,
- **N-methylsubstituce** zvyšuje aktivitu.

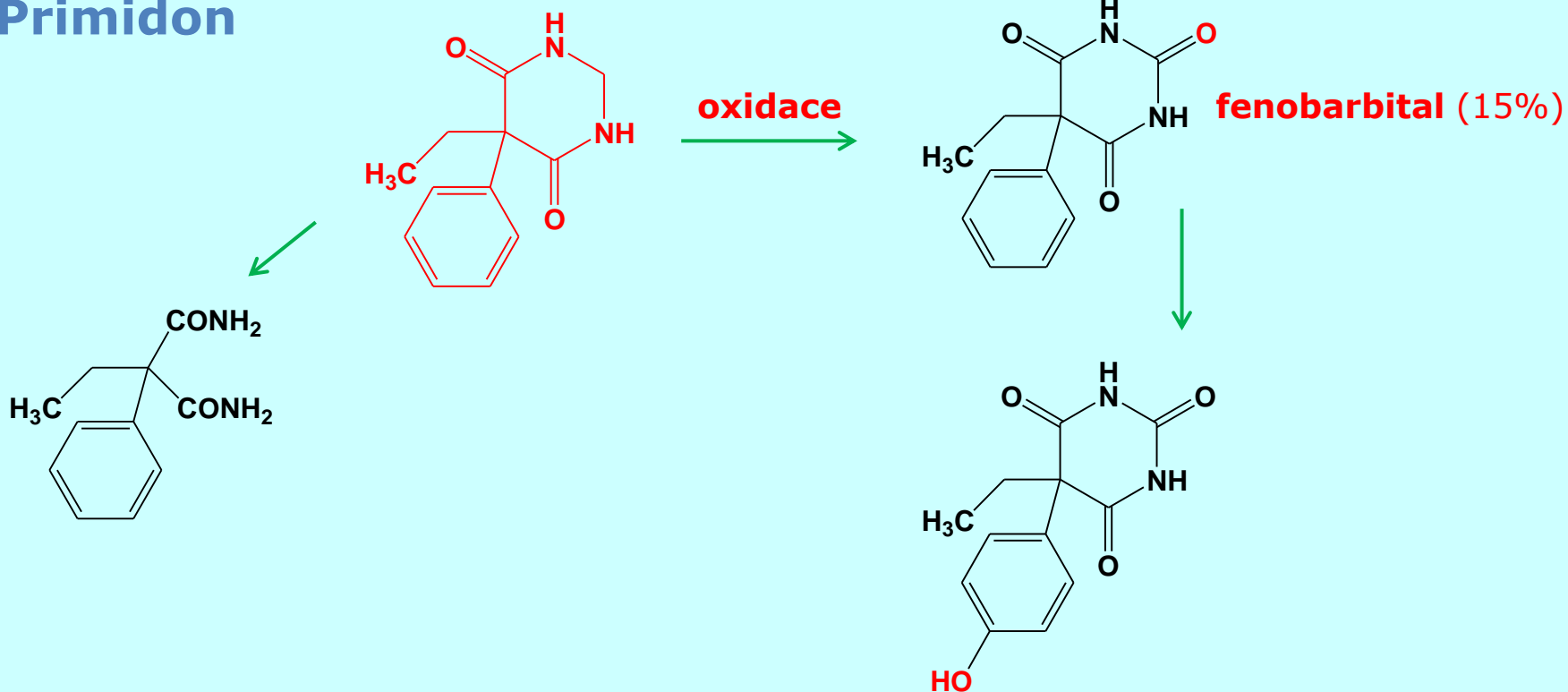
Fenobarbital – terapie epilepsie (1911), účinkuje na $GABA_A$ -receptory



Indikace:

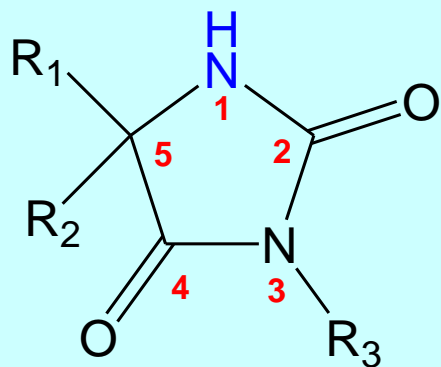
- je účinný u **tonicko-klonických**, generalizovaných záchvatů,
- v injekční formě je indikován u status epilepticus,
- má **dlouhý** poločas eliminace - je výhodný pro **chronické** dávkování, má relativně velkou terapeutickou **šíři**.

Primidon

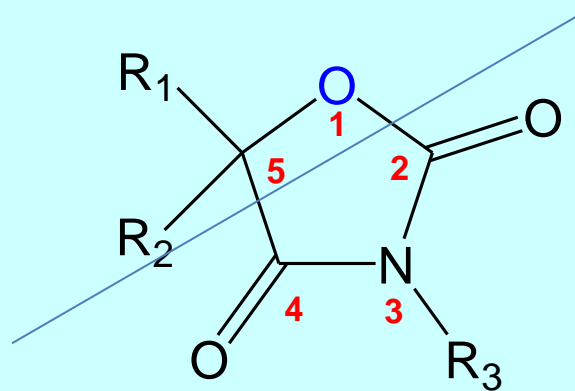


Indikace: je **slabým** hypnotikem, generalizované záchvaty, psychomotorické záchvaty a juvenilní myoklonická epilepsie (geneticky podmíněné onemocnění vznikající v období dospívání) typu petit mal.

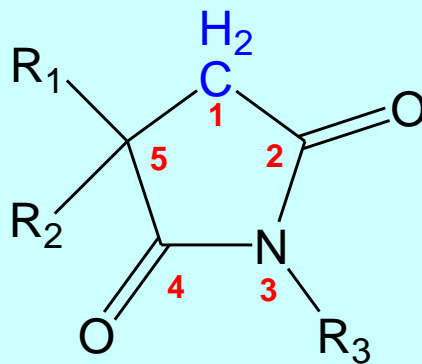
Hydantoiny



Oxazolidindiony



Pyrrolidindiony



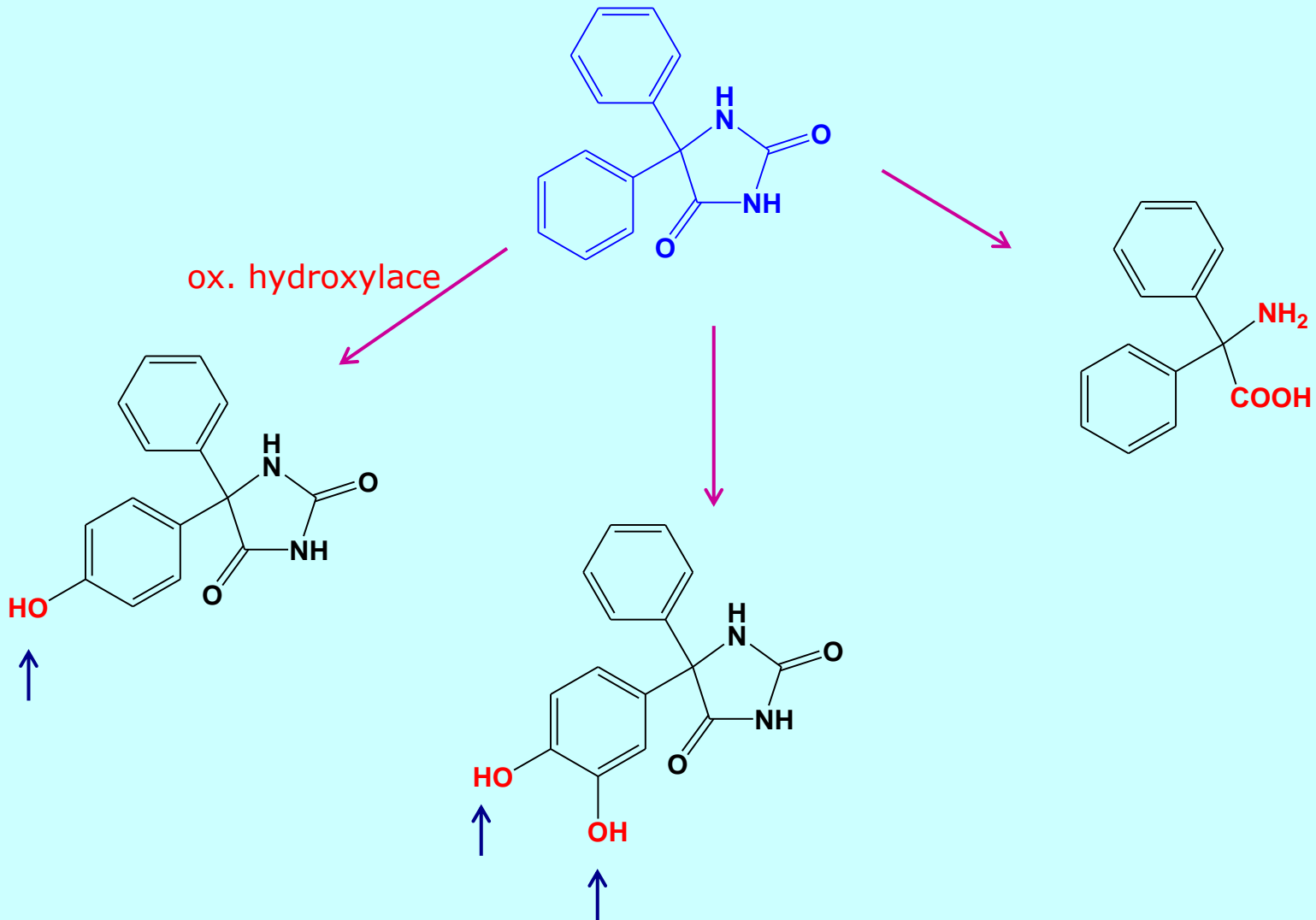
Fenytoin – má nižší **sedativní** účinek než fenobarbital, je **induktorem** oxidačního systému cytochromu P450 v játrech



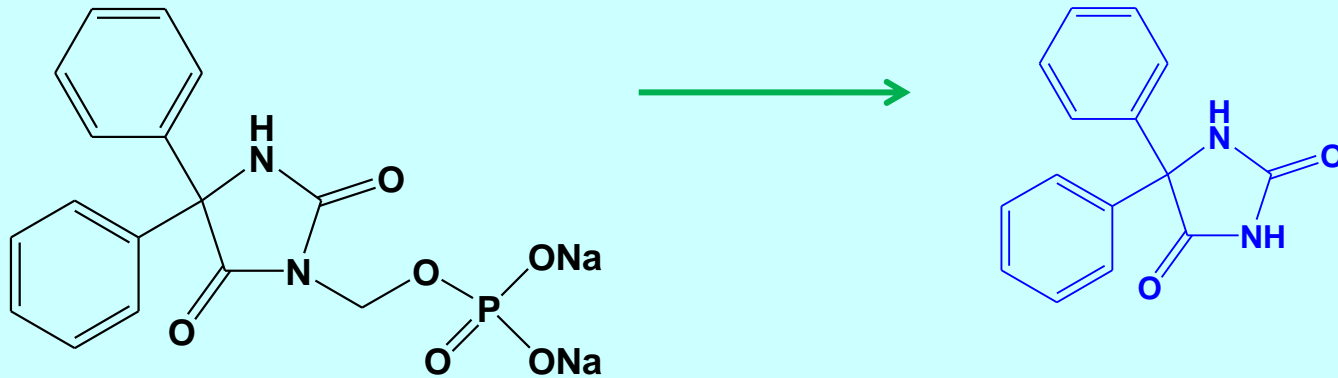
MÚ: **inhibuje** sodíkové kanály membrány neuronů, Ca^{2+} -kalmodulin-dependentní enzymatický systém a chloridové kanály.

Indikace: je účinný u tonicko-klonických záchvatů a částečných záchvatů.

Metabolismus fenytoinu

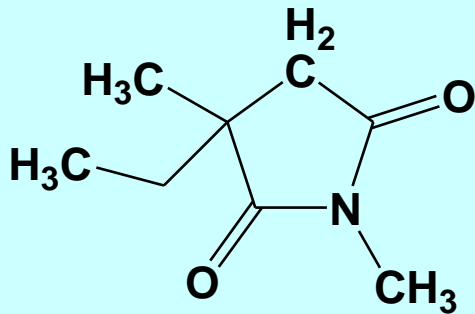


Fosfenytoin (dvojná sůl) - injekční forma fenytoinu



Indikace: status epilepticus, prevence nebo léčba posttraumatických záchvatů při neurochirurgických operacích hlavy, **alternativa** za fenytoin.

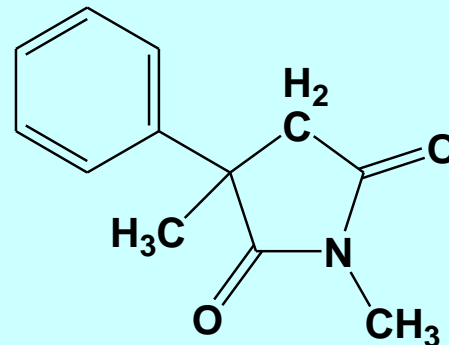
Ethosuximid - blokuje napětově závislé Ca^{2+} kanály T-typu



chirální

Indikace: je léčivem volby u epilepsií typu petit mal a juvenilních absencí (krátká ztráta vědomí)

Mesuximid



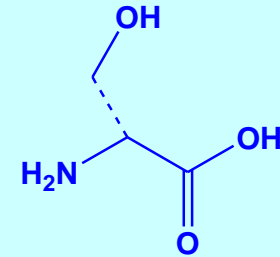
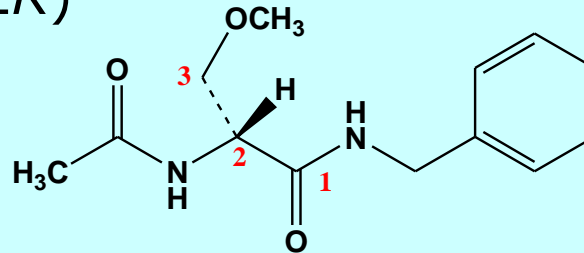
chirální

Indikace: petit mal a psychomotorické záchvaty.

Antikonvulziva jiných struktur

Amidy

Lakosamid (+)-(2R)



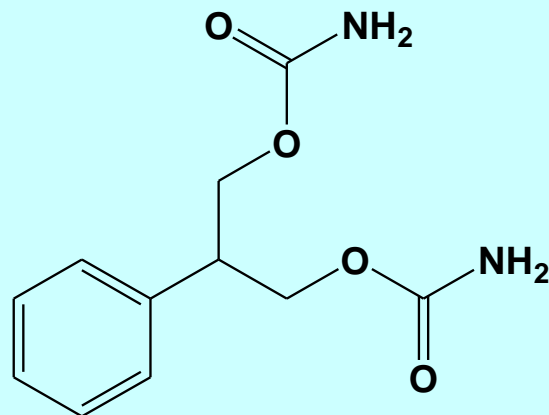
MÚ:

- 1. selektivně zesiluje** pomalou inaktivaci napětově řízených Na⁺ kanálů - stabilizuje patologicky hyperexcitabilní membránu neuronů
- 2. vazbou** na excitační NMDA-receptory blokuje aktivitu excitačního neurotransmiteru

Indikace: fokální epilepsie (záchvat vzniká v ohraničené oblasti)

Karbamáty

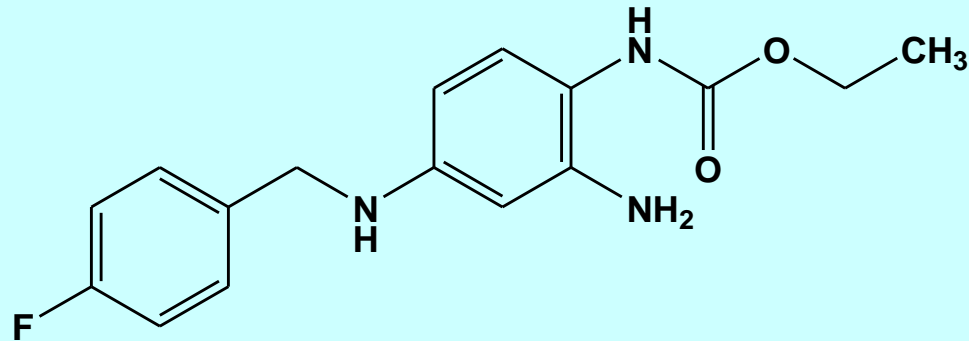
Felbamát



MU: modulátor $GABA_A$ a blokuje účinek na glycinovém vazebném místě komplexu NMDA- receptoru.

Adjuvans u epileptických záchvatů **nezvládnutelných** jinými antikonvulzivy a Lennoxův-Gastautův syndrom (příčina genetická nebo časné poškození mozku)

Retigabin



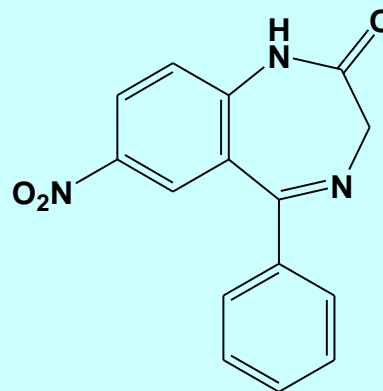
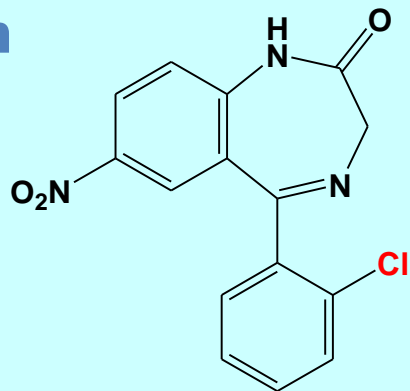
MÚ:

- je odlišný od dosud užívaných antiepileptik,
- **otevívá** neuronální napětově řízené **draslíkové kanály**,
- dochází k **hyperpolarizaci** a rovněž působí proti sodíkovým kanálům při depolarizaci,
- **stabilizuje** klidový potenciál, snižuje excitabilitu neuronů a brání vzniku epileptických výbojů.

Indikace: terapie **parciálních** záchvatů, jako přídatná terapie tam, kde selhává monoterapie.

Benzodiazepiny - působí v organismu selektivně na $GABA_A$ -receptory - hyperpolarizace membrány - inhibiční efekt.

Klonazepam

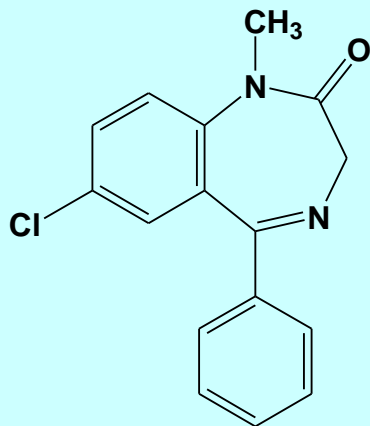


nitrazepam
(hypnotikum)

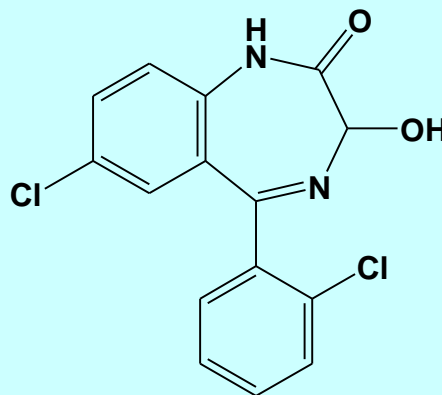
Indikace: je lékem volby při myoklonických záchvatech, generalizovaných záchvatech typu absence a tonicko-klonických křečích.

Na jeho působení vzniká relativně **rychle tolerance**, působí též mírně hypnosedativně, anxiolyticky a myorelaxačně.

Diazepam

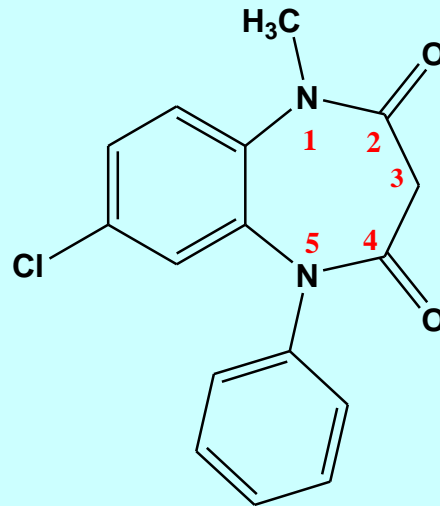


Lorazepam



Indikace: jsou používány zejména **nitrožilně** ke zvládnutí status epilepticus.

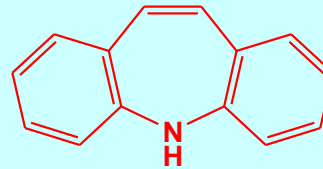
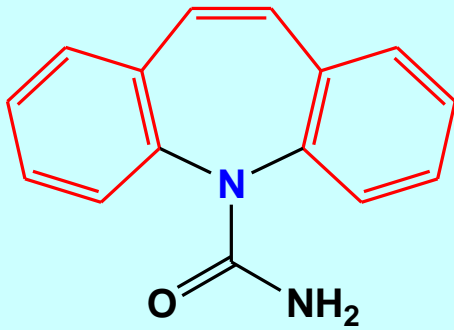
Clobazam



Indikace: má menší sedativní vlastnosti než ostatní benzodiazepiny, u pacientů, kteří nejsou dostatečně stabilizováni základní léčbou.

Tricyklické deriváty

Karbamazepin – **stabilizace** funkce napětově řízeného sodíkového kanálu.



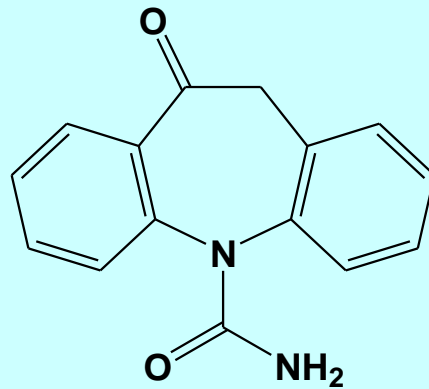
iminostilben

Indikace: patří k **nejvíce** užívaným léčivům při tonicko-klonických a částečných záchvatech.

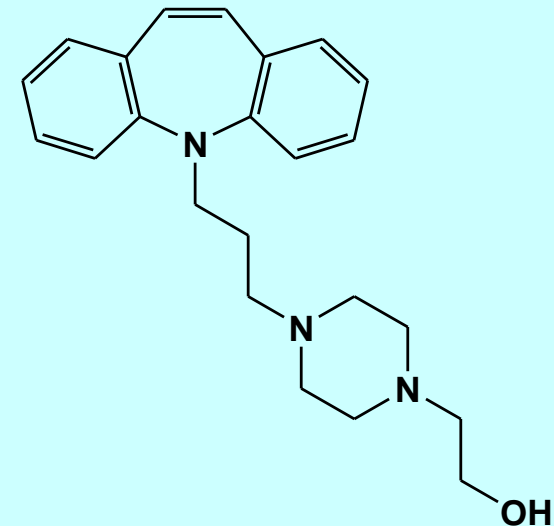
Je též **analgetikem** u neuralgií trigeminu - původně jeho hlavní indikace.

Tricyklické deriváty

Oxkarbazepin - není metabolizován na epoxid, méně nežádoucích účinků

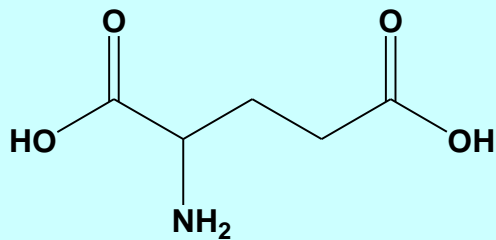


Opipramol – anxiolytické a antidepresivní vlastnosti

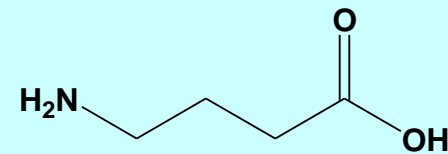


Antikonvulziva nové generace - význam inhibičních a excitačních neuromediátorů.

Inhibiční mediátor



kyselina L-glutamová

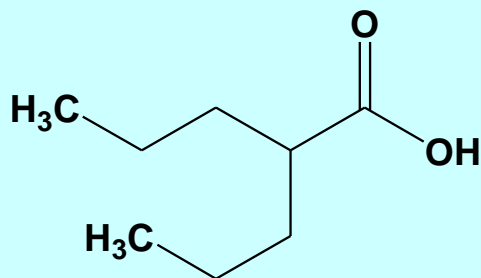


GABA

Excitační mediátor - kys. glutamová, glycin

Nerovnováha mediátorů v centrálních neuronech: **pokles** GABA) nebo naopak **zvýšená** hladina kyseliny L-glutamové - **vznik** epileptického záchvatu.

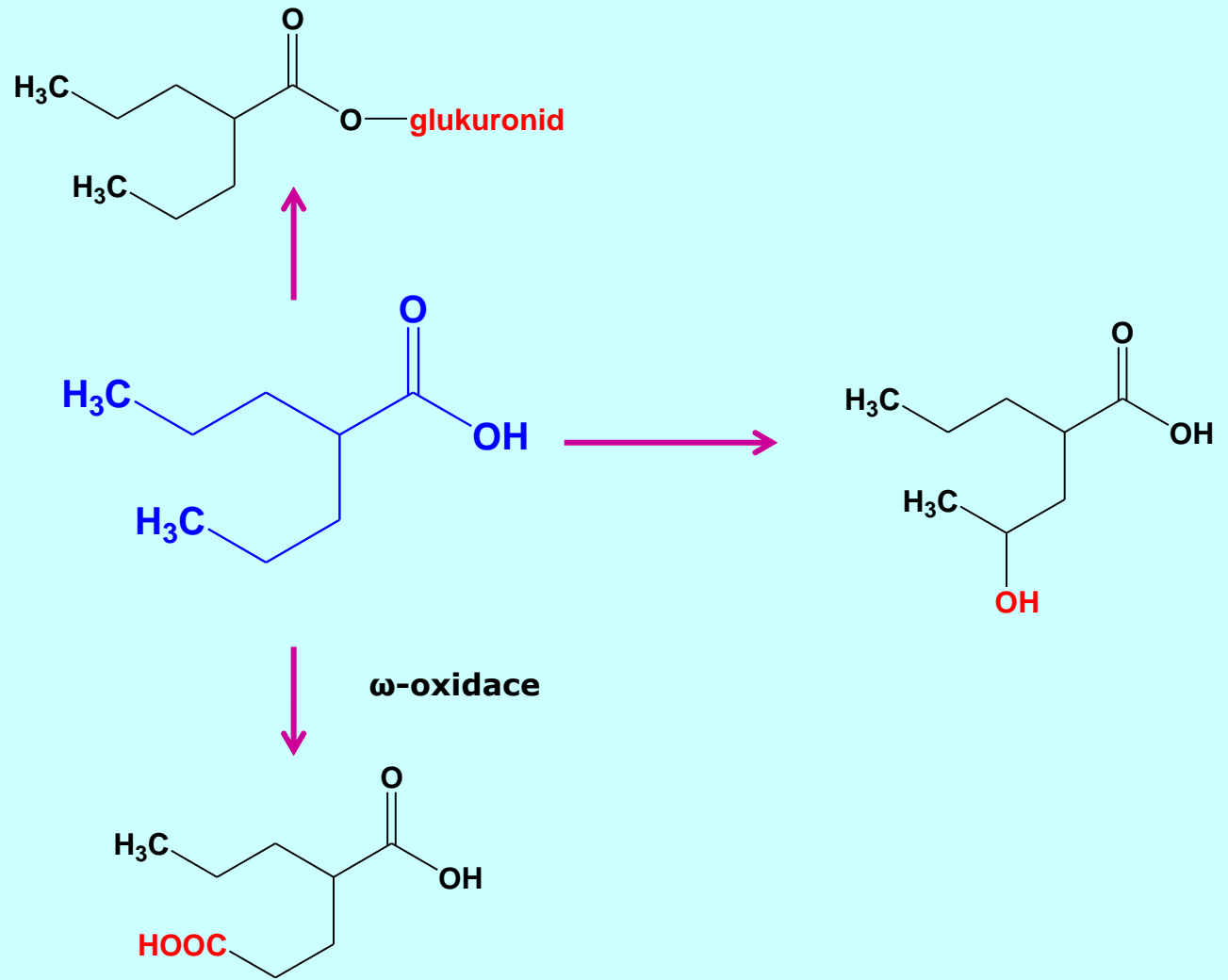
Kyselina valproová - nemá hypnosedativní účinky a nesnižuje výrazně duševní činnost.



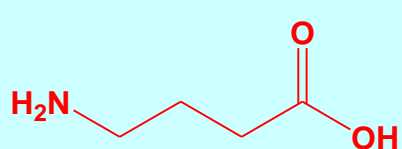
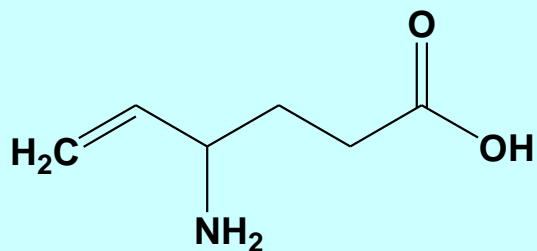
MÚ: zvyšuje obsah *GABA* v mozku **inhibici** enzymů **biodegradace** (*GABA*-transaminasa a succinyl semialdehyddehydrogenasa).

Indikace: u různých druhů záchvatů, dále v terapii manických epizod u bipolárních poruch a nověji jako **profylaktikum** migrény.

Metabolismus kyseliny valproové



Vigabatrin - **inhibuje** biodegradační enzym GABA-transaminasu -
ireverzibilně.



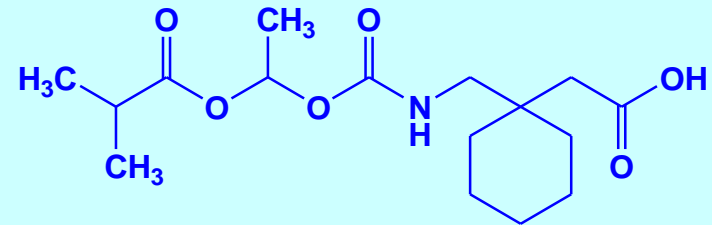
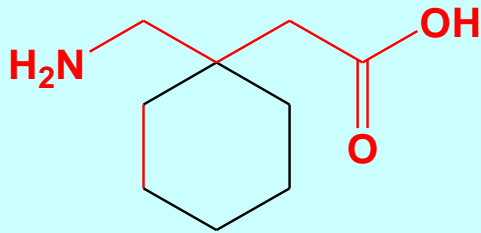
GABA

Indikace: v kombinované terapii epileptických záchvatů, které **neuspokojivě** zvládla jiná antiepileptika.

Vedlejšími projevy mohou být únava, ospalost, potíže GIT, psychické poruchy (pocit strachu), závratě a zvyšování hmotnosti.

Gabapentin - přestupuje hematoencefalickou bariérou, hladinu GABA zvyšuje ne zcela objasněným mechanismem.

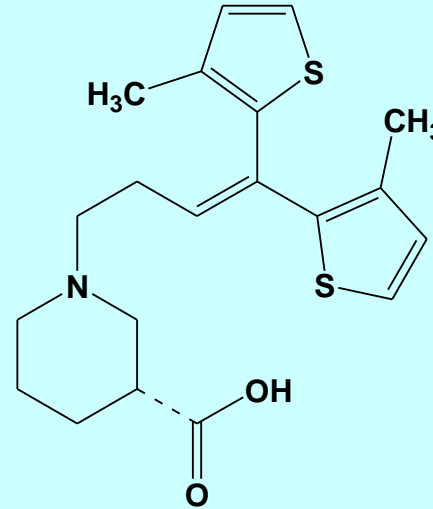
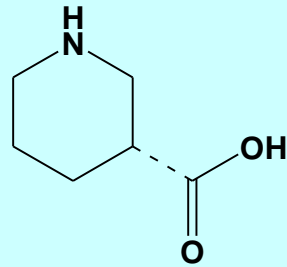
gabapentin-enakarbil – pro léčivo, klinické studie



Indikace: při tonicko-klonických a částečných záchvatech

Tiagabin, (R)-(-) - dobře přestupuje přes hematoencefalickou bariéru

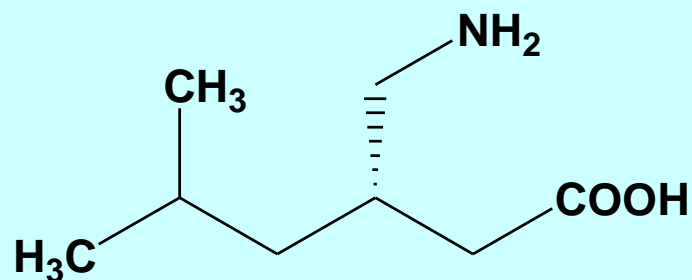
kys. nipekotová



MÚ: blokuje **zpětné** vychytávání GABA do neuronů i glie (podpůrná tkáň v CNS), **váže** se na její transportní mechanismy a tím **zvyšuje** její koncentraci v synaptických štěrbinách.

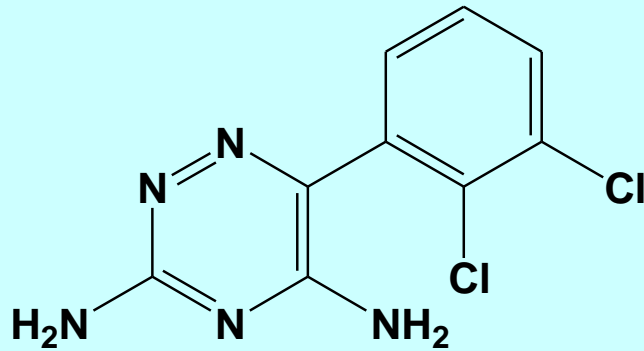
Indikace: léčba **parciálních** záchvatů **s** nebo **bez** sekundární generalizace u pacientů nad 12 let, kde standardní antiepileptika účinkují nedostatečně.

Pregabalin - **snižuje** vtok Ca^{2+} do nervových zakončení v CNS - je
zabráněno **uvolňování** excitačních mediátorů (glutamátů).

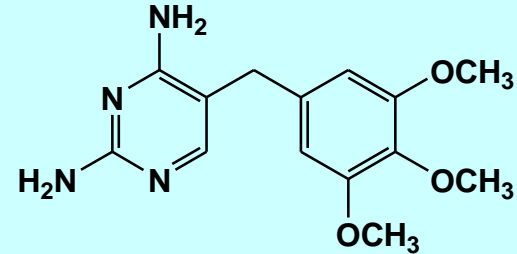


Indikace: jako **doplňkové antiepileptikum** dospělých u **parciálních záchvatů s nebo bez sekundární generalizace.**

Lamotrigin



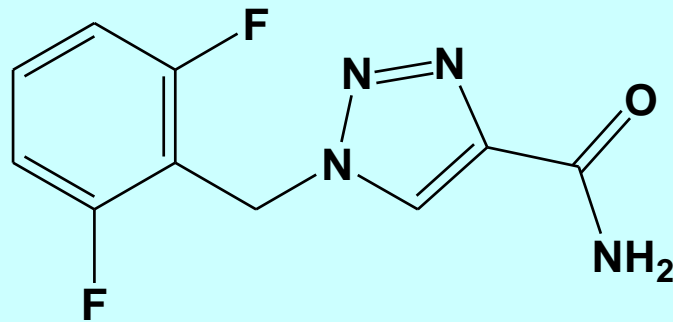
Trimethoprim



MÚ: působení na úrovni **sodíkových** kanálů a **inhibice** uvolňování excitačních neuronů.

Indikace: monoterapie i kombinovaná léčba parciálních i generalizovaných tonicko-klonických záchvatů, Lennoxův-Gastautův syndrom

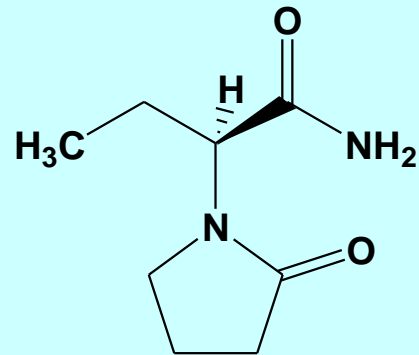
Rufinamid - novější antikonvulzivum triazolové struktury



MÚ: moduluje **aktivaci** sodíkových kanálů - prodlužuje jejich inaktivní stadium - tlumí aktivitu mozkových buněk.

Indikace: doplňková terapie u Lennoxova-Gastautova syndromu, projevující se náhlými tonickými záchvaty.

Levetiracetam - mechanismus účinku je dosud neobjasněn.



Indikace: léčba parciálních záchvatů **s** nebo **bez** sekundární generalizace u pacientů nad 16 let, myoklonické záchvaty u pacientů nad 12 let.

Brivaracetam - stadium klinického zkoušení

