

**Prof. MUDr. Ivana Štětkářová, CSc., MHA, FEAN  
a kolektiv**

# **MODERNÍ FARMAKOTERAPIE V NEUROLOGII**

**4. rozšířené vydání**

# 1 CEREBROVASKULÁRNÍ ONEMOCNĚNÍ

Tomáš Peisker, Miroslava Chýlová, Ondřej Škoda, Ivana Štětkářová

Cévní onemocnění mozku zahrnují soubor chorob způsobených poškozením cév zásobujících mozkovou tkáň. Jsou jednou z hlavních příčin mortality a morbidit ve světě. V dlouhodobých přehledech způsobují cévní onemocnění mozku třetí nejvyšší mortalitu (po kardiovaskulárních a nádorových onemocněních) a jsou nejčastější příčinou invalidity.

## KLINICKÉ REPETITORIUM

- **Definice** Cévní mozková příhoda (CMP) je definována jako náhle vzniklé nebo rychle se rozvíjející ložiskové nebo celkové příznaky poruchy mozkových funkcí, trvající déle než 24 h nebo končící smrtí nemocného, bez přítomnosti jiné zjevné příčiny, než je porucha mozkové cirkulace. Podle příčiny vzniku se dělí na tyto čtyři typy:
  - ischemické cévní mozkové příhody (iCMP), které tvoří 80–85 %
  - hemoragické CMP (10–15 %)
  - subarachnoidální krvácení (SAK) (2–5 %)
  - mozkové žilní trombózy (MŽT) (1–2 %)
- **Epidemiologie** Cévní mozkové příhody patří mezi civilizační choroby, jejichž výskyt se posouvá do stále mladších věkových skupin. Jsou častým onemocněním s devastujícími následky. Incidence v Evropě je 200–300/100 000 obyvatel za rok. V České republice jsou druhou nejčastější příčinou smrti, jsou vedoucí příčinou invalidity a druhou nejčastější příčinou demence. Ischemická cévní onemocnění mozku jsou nejčastějšími zástupci cerebrovaskulárních chorob.

## 1.1 ISCHEMICKÁ CÉVNÍ MOZKOVÁ PŘÍHODA

### KLINICKÉ REPETITORIUM

- **Definice** Ischemická cévní onemocnění mozku jsou způsobena nedostatečnou perfuzí mozkové tkáně z důvodu sníženého nebo zcela přerušeno průtoku krve.
- **Patofyziologie** Podle příčiny tepenného uzávěru jsou rozlišitelné tři nejčastější skupiny. Těmi jsou makroangiopatie – **aterotrombóza** přívodných nebo intracerebrálních tepen, dále **mikroangiopatie** způsobená poškozením arterií, většinou na podkladě arteriosklerózy nebo lipohyalinózy, a nakonec **kardioembolizace**, zejména při fibrilaci síní nebo nálezu intrakardiálního trombu. Mezi méně časté příčiny patří disekce cévní stěny, vazospasmy, zánětlivá poškození cévní stěny – vaskulitidy, neaterogenní obliterující změny mikrocirkulace (např. depozice patologických substancí u geneticky podmíněných vaskulopatií) a protrombogenní stavy.

- **Rizika** Existuje dědičná predispozice ke vzniku kardiovaskulárních onemocnění. Jsou známa vzácnější genetická onemocnění, která podmiňují vznik iCMP v mladším věku, např. Fabryho nemoc, autozomálně dominantní dědičná mozková angiopatie se subkortikálními infarkty a leukoencefalopatií (CADASIL) aj. V některých rodinách se vyskytuje tzv. metabolický syndrom (vrozená porucha metabolismu lipidů a sacharidů). Rizikové faktory rozvoje aterosklerózy jsou diabetes mellitus, hypertenze, hyperlipidemie, obezita, nikotinismus, snížená fyzická aktivita. Prevencí je zdravý životní styl s dostatkem pohybu a s dostatečným pitným režimem.
- **Klinický obraz** Typický je náhle vzniklý neurologický deficit, který závisí na postiženém teritoriu mozkové tkáně. Nejčastěji se vyskytují jednostranné poruchy hybnosti končetin (hemiparéza) s parézou lícního nervu a jazyka, poruchy řeči (afázie, dysartrie), vizu (amaurosis fugax – přechodný výpadek zorného pole jednoho oka, diplopie, hemianopsie apod.), poruchy čítí, závratě, bolesti hlavy, zvracení, syndrom opomíjení prostoru nebo části těla (neglect syndrom) apod.  
**Tranzitorní ischemická ataka** (TIA) je charakterizována přechodnými neurologickými příznaky, které trvají méně než 24 hodin. Podle současné definice navíc u TIA nesmí být přítomna ložisková ischemie mozku na zobrazovacím vyšetření výpočetní tomografií (CT) či magnetickou rezonancí (MR).
- **Diagnostika** Urgentní vyšetřovací protokol by měl umožnit zahájení specifické revaskularizační terapie do 30 minut od přijetí pacienta do nemocnice (aktuálně je u specializovaných center v ČR požadován medián času od přijetí pacienta do zahájení intravenózní trombolýzy nižší než 30 minut). V tomto protokolu je zahrnuto laboratorní vyšetření glykemie, iontogramu, renálních parametrů, troponinu, krevního obrazu a koagulačních testů – Quick a aPTT (aktivovaný parciální tromboplastinový čas). Dále změřením saturace O<sub>2</sub> a EKG. Kromě znalosti glykemie by však prodlení ostatních testů nemělo oddálit podání účinné léčby, výhodou je možnost vyšetření INR ((international normalized ratio) pomocí testu u lůžka (bedside test) v řádu několika minut. Je nutné klinické zhodnocení stavu pacienta podle NIHSS škály (National Institutes of Health Stroke Scale) (tab. 1.1).  
Nezbytné je provedení zobrazovacího vyšetření mozku. Ve většině případů podá nativní CT mozku dostatečné množství informací pro zahájení systémové trombolytické terapie. Alternativním vstupním zobrazovacím vyšetřením je MR, jejíž výhodou je zobrazení cytotoxického edému v akutním stadiu mozkové ischemie. Jakékoliv známky intrakraniální hemoragie jsou kontraindikací k podání fibrinolytické terapie. Jasná hypodenzita ve více než třetině teritoria střední mozkové tepny je také důvodem k nepodání farmakologické revaskularizační léčby. Časně ischemické změny bez rozlišení rozsahu však kontraindikací této specifické léčby podle posledních doporučení nejsou, ačkoliv tyto změny predikují zvýšené riziko hemoragické transformace. V případě dostupnosti mechanické trombektomie mozkových tepen je nezbytné doplnit neinvazivní cévní vyšetření mozkových tepen, zpravidla CT nebo MR angiografií (alternativou je barevná duplexní sonografie, včetně transkraniálního vyšetření). Perfuzní vyšetření mozku pomocí CT nebo MR je vhodné především pro selekci pacientů k reperfuzní léčbě v případech, kdy je překročen časový limit pro intravenózní trombolýzu.

## LÉČBA

### Cíle léčby

Cílem léčby akutní iCMP je co nejrychlejší rekanalizace okludované tepny. Důsledně se postupuje podle hesla „time is brain“.

Nejčastěji používanými metodami rekanalizační léčby jsou v současné době tyto:

- intravenózní trombolýza (IVT)
- mechanická trombektomie (většinou po předchozím podání „bridging“ bolusu IVT)

■ **Tabulka 1.1** Klinický stav nemocného podle škály NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) (podle Mikulík, Dufek, 2013)

Hodnocení	
<b>1a. Úroveň vědomí</b> zvolit takový testovací impuls, aby obešel případné překážky (orotrach. trauma, jazyk. bariéra, intubace), testuje se vždy	0 – plně při vědomí, spolupracující 1 – spavý, po mírné stimulaci poslechne, odpoví 2 – opakovaná stimulace k pozornosti, sopor 3 – kóma (reflexní či žádná odpověď)
<b>1b. Slovní odpovědi</b> ptáme se na věk pacienta a měsíc, počítá se první a pouze zcela správná odpověď, bez nápovědy	0 – obě odpovědi zcela správně 1 – jedna správně, těžká dysartrie či jiná bariéra (orotracheální poranění) 2 – obě špatně, afázie, kóma
<b>1c. Vyhovění výzvěm</b> požádat o otevření a zavření očí a stisknutí a otevření neparetické ruky, úkon lze pacientovi předvést	0 – oba úkoly správně 1 – jeden úkol správně 2 – žádný správně, kóma
<b>2. Okulomotorika</b> testuje se pouze horizontální pohyb, pacient s bariérou (slepota, bandáž, trauma) je testován reflexními pohyby (ne kalorické testování!). Testujeme i pacienta v kómatu	0 – bez patologie 1 – izolovaná paréza okohybného nervu, deviace či pohledová paréza potlačitelná okulocefalickými manévry 2 – nepotlačitelná deviace či pohledová paréza
<b>3. Zorné pole</b> vyšetřovat i simultánní pohyb prstů kvůli fenoménu extinkce. Testujeme i u pacientů s poruchou vědomí, pomocí mrkacího reflexu	0 – bez postižení 1 – částečná hemianopsie, fenomén extinkce 2 – kompletní hemianopsie 3 – oboustranná hemianopsie (slepota, včetně kortikální slepoty)
<b>4. Faciální paréza</b> cenění zubů, zavření očí, elevace obočí	0 – symetrický pohyb, bez postižení 1 – lehká paréza (např. asymetrie nazolabiální rýhy) 2 – úplná nebo částečná paréza dolní větve, centrální paréza 3 – kompletní (periferní) paréza uni- či bilaterální, kóma
<b>5. a 6. Motorika</b> HKK do 90° vsedě, resp. 45° vleže, DKK do 30°, kolísání na HKK je tehdy, pokud klesá dříve než za 10 sekund, a na DKK dříve než za 5 sekund. Testují se všechny končetiny, 9 se uděluje při jiném postižení končetiny	0 – bez kolísání 1 – kolísání nebo pokles, bez úplného pádu na podložku 2 – určitý pohyb proti gravitaci, neudrží nad podložkou 3 – pohyb po podložce 4 – plegie, bez pohybu, kóma (pro všechny končetiny) 9 – amputace, ankylóza aj. příčinou patolog. nálezu nesouvisející s příhodou
<b>7. Ataxie končetin</b> testování prst–nos–prst na HKK a na DKK pata–koleno. Nehodnotí se u pacienta, který nerozumí. U slepých: nos–natažená HK. V kómatu, při plegii atd. se hodnotí 0	0 – nepřítomna nebo jen důsledek parézy, kóma 1 – na jedné končetině 2 – přítomna na více končetinách 9 – amputace, ankylóza aj.
<b>8. Senzitivita</b> zkouší se ostřejším předmětem, u nespolupracujících algickým podnětem (úniková reakce, grimasa). Kóma hodnotíme 2	0 – bez poruchy čítí 1 – lehká a střední porucha senze (hypestezie, hypalgezie) 2 – těžká porucha senze až anestezie uni- či bilat., kóma
<b>9. Řeč</b> testovací slova: MÁMA, PÍSEK, TRÁVA, DĚKUJI, ELEKTŘINA, FOTBALOVÝ MÍČ, Víte jak, Dolů na zem, Jsem už z práce doma	0 – bez afázie 1 – lehcí fatická porucha, lze porozumět 2 – těžká fatická porucha 3 – globální afázie, mutismus, kóma
<b>10. Dysartrie</b> při fatické poruše hodnotíme výslovnost. Při hodnocení 9 vysvětlit (např. orotracheální intubace – OTI)	0 – nepřítomna 1 – setřelá řeč, je mu rozumět 2 – výrazně setřelá výslovnost, není rozumět, mutismus, kóma 9 – intubace, jiná bariéra
<b>11. Neglect</b> použít simultánní stimulaci zraku a senze. Hodnotí se pouze, pokud přítomen	0 – nepřítomen 1 – neglektuje jednu kvalitu, anozognozie 2 – neglektuje více než jednu kvalitu, kóma
<b>CELKOVÉ NIHSS</b>	
<b>12. Distální motorika</b> nezapočítává se do celkového skóre. Testujeme extenzi rukou a prstů HKK v předpažení. Pouze první odpověď	0 – extenduje plně na 5 sekund 1 – schopen částečné extenze po 5 sekund 2 – žádná extenze po 5 sekund, kóma

■ Tabulka 1.2 Přehled léčby ischemické CMP

I. Akutní fáze	II. Sekundární prevence
<b>Ia. specifická terapie</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• fibrinolýza</li> <li>• antiagregace</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• antiagregace</li> <li>• antikoagulační léčba</li> <li>• antihypertenzní léčba</li> <li>• statiny</li> </ul>
<b>Ib. obecná léčba</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• péče o vnitřní prostředí / obecná léčba iktu</li> <li>• antihypertenzní léčba</li> <li>• léčba komplikací</li> </ul>	

## Strategie léčby

Farmakologická léčba iCMP se dělí na léčbu akutní fáze a na léčbu chronické fáze, tj. sekundární prevenci dalších iCMP (tab. 1.2).

Do farmakologické léčby akutní fáze řadíme specifickou léčbu pomocí fibrinolýzy a antiagregační léčbu. Nelze zapomínat na vhodnou péči o vnitřní prostředí, léčbu nově zjištěné hypertenze nebo její kompenzaci a na léčbu komplikací CMP.

## Léčba akutní fáze iCMP

### ■ Fibrinolýza

#### PAMATUJ

Fibrinolytická terapie – intravenózní trombolýza – představuje v současné době základní léčbu akutní ischemické CMP do 4,5 hodiny od vzniku iktu.

Zahrnuje *intravenózní podání alteplázy* (rtPA – rekombinantní tkáňový aktivátor plasminogenu), a to v dávce 0,9 mg/kg hmotnosti (10 % dávky se podává v úvodu jako bolus). Doporučuje se nepřekročit maximální dávku 90 mg. Při alergické reakci po podání rtPA, kdy se nejčastěji objevuje angioedém, se doporučuje podat antihistaminika (*bisulepin* v dávce 1,2–2,4 mg, tj. 1–2 amp.) a kortikoidy (*methylprednisolon* v dávce 40–125 mg).

Intravenózní trombolýza pomocí rt-PA je běžnou léčbou akutního mozkového infarktu. K rozhodnutí o indikaci IVT u pacienta v časovém okně do 4,5 h od vzniku příznaků akutního mozkového infarktu je standardním vyšetřením nekontrastní CT mozku. U pacienta v časovém okně do 4,5 h od vzniku příznaků akutního mozkového infarktu nejsou doporučeny další dodatečné multimodální neurovizuální sekvence (např. perfuzní zobrazení mozku), podle kterých by pacient byl indikován k provedení IVT. U každého pacienta má být IVT zahájena co nejdříve od příjezdu do nemocnice. Prováděná vyšetření a nezbytné úkony nesmí vést ke zpoždění zahájení IVT (výjimkou je zajištění a stabilizace vitálních funkcí nebo farmakologická korekce TK, je-li > 185/110 mmHg).

Důležitý je klinický stav nemocného, který se určuje podle škály NIHSS (viz tab. 1.1), a to na počátku léčby a dále v doporučených intervalech (např. po 2 a 24 h, 3 dnech apod.).

### PAMATUJ

Podmínkami indikace IVT jsou věk > 18 let a NIHSS > 2.

U pacienta s hodnotou NIHSS 2–4 by se mělo jednat o funkčně významný nebo hendikepující neurologický deficit. V případě uzávěru velké mozkové tepny a nezávažného neurologického deficitu je potřeba postupovat individuálně.

- **Časové okno do 4,5 h** (trvání příznaků méně než 4,5 h při známé době vzniku) – CT mozku je negativní nebo prokazuje časné ischemické změny malého až středního rozsahu, tj. v rozsahu < 1/3 povodí ACM nebo je hodnota Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS)  $\geq 7$ . Při rozsáhlejších časných ischemických změnách (v rozsahu > 1/3 povodí ACM nebo při hodnotě ASPECTS < 7), lze u vybraných pacientů zvážit provedení IVT bez ohledu na rozsah časných ischemických změn, a to při pečlivém posouzení individuálního rizika a klinického prospěchu.
- V časovém okně do 4,5 h může být pro pacienty indikované k intravenózní trombolýze použita jako bezpečná a účinná alternativa **tenektepláza** v jednorázové dávce 0,25 mg/kg.
- **Trvání příznaků do 4,5 h od probuzení** (příznaky byly přítomny při probuzení a trvají méně než 4,5 h od probuzení) – IVT může být provedena dle konsenzuálního odborného stanoviska CVS ČNS ČLS JEP, pokud je CT mozku negativní nebo prokazuje časné ischemické změny malého až středního rozsahu (< 1/3 povodí ACM nebo ASPECTS  $\geq 7$ ), nebo MR mozku prokazuje časnou ischemii malého až středního rozsahu (< 1/3 povodí ACM) na difuzně vážených sekvencích (DWI – diffusion weighted images) a sekvence s potlačením signálu vody (FLAIR – fluid attenuated inversion recovery) jsou negativní, tj. bez průkazu akutní hyperintenzity.
- **Trvání příznaků mezi 4,5 a 9 h** při známé době vzniku nebo příznaky trvají 4,5–9 h od probuzení (příznaky byly přítomny při probuzení a trvají mezi 4,5 a 9 h od probuzení) – IVT může být provedena po multimodálním zobrazovacím vyšetření dle kritérií studií EXTEND, WAKE-UP a doporučení ESO (tab. 1.3).

### Kontraindikace IVT

Podání IVT je spojeno s vyšším rizikem hemoragických komplikací. V případě závažného krvácení je doporučeno okamžité přerušení IVT a provedení laboratorních náběhů zahrnujících krevní obraz, aPTT, INR, fibrinogen a krevní skupinu (tab. 1.4). Po posouzení závažnosti stavu je pro rychlé zastavení fibrinolytické aktivity možné podat **kryoprotein (kryoprecipitát)** nebo **tranexamovou kyselinu** v dávce 1000 mg i.v.

■ Tabulka 1.3 Indikační kritéria intravenózní trombolýzy

Časové okno (h)	0–4,5 (známá doba vzniku)	0–4,5 (WUS – příznaky trvají od probuzení)	4,5–9 (známá doba vzniku <i>nebo</i> příznaky trvají od probuzení)	neznámá doba vzniku
Věk (roky)	≥ 16	≥ 18	≥ 18	≥ 18
mRS před iCMP	0–3	0–3	0–2	0–2
NIHSS při přijetí	≥ 2 <i>a/nebo</i> hendikepující deficit	≥ 2 <i>a/nebo</i> hendikepující deficit	≥ 2 <i>a/nebo</i> hendikepující deficit <i>a</i> < 25	≥ 2 <i>a/nebo</i> hendikepující deficit <i>a</i> < 25
Rozsah časných ischemických změn na NCCT	negativní <i>nebo</i> < 1/3 povodí ACM <i>nebo</i> ASPECTS ≥ 7	negativní <i>nebo</i> < 1/3 povodí ACM <i>nebo</i> ASPECTS ≥ 7	negativní <i>nebo</i> < 1/3 povodí ACM <i>nebo</i> ASPECTS ≥ 7	negativní <i>nebo</i> < 1/3 povodí ACM <i>nebo</i> ASPECTS ≥ 7
Objem ischemického jádra na CTP	N/A	N/A	< 70 ml (rCBF < 30%)	< 70 ml (rCBF < 30%)
Objem ischemického jádra na MR-DWI	< 1/3 povodí ACM	< 1/3 povodí ACM <i>a</i> negativní FLAIR	< 70 ml <i>a</i> negativní FLAIR	< 70 ml <i>a</i> negativní FLAIR
Poměr objemu hypoperfuze a ischemického jádra (CTP nebo MR-DWI)	N/A	N/A	> 1,2	> 1,2
Objem penumbry (CTP nebo MR-DWI)	N/A	N/A	> 10 ml	> 10 ml
Provedení CTA/MRA	ano	ano	ano	ano
Doporučení	AHA/ASA 2019, CVS ČNS ČLS JEP 2021, ESO 2021	CVS ČNS ČLS JEP 2021	ESO 2021	ESO 2021, CVS ČNS ČLS JEP 2021

ACM – arteria cerebri media, ASPECTS – Alberta Stroke Program Early CT Score, CT – výpočetní tomografie, CTA – CT angiografie, CTP – CT perfuze, DWI – difúzně vážená sekvence (diffusion weighted images), FLAIR – sekvence s potlačením signálu vody (fluid attenuated inversion recovery), iCMP – ischemická cévní mozková příhoda, IVT – intravenózní trombolýza, MR – magnetická rezonance, MRA – MR angiografie, mRS – modifikovaná Rankinova škála, NCCT – noncontrast head CT, SAK – subarachnoidální krvácení, WUS – wake up stroke

■ Tabulka 1.4 Kontraindikace IVT

<b>Známa přecitlivělost na léčebnou látku nebo na některou z pomocných látek</b>
<b>Nálezy při zobrazovacím vyšetření:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• průkaz intrakraniálního krvácení (ICH) na CT nebo MR, průkaz jiného onemocnění mozku než ischemie jako příčiny akutního neurologického deficitu</li> <li>• přítomnost rozsáhlých časných ischemických změn (v rozsahu &gt; 1/3 povodí ACM nebo ASPECTS &lt; 7) s jasnou hypodenzitou na CT mozku nebo při průkazu rozsáhlé ischemie na DWI-MR (v rozsahu &gt; 1/3 povodí ACM) a s pozitivním nálezem v sekvencích FLAIR</li> </ul>
<b>Klinické nálezy:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• podezření na subarachnoidální krvácení nebo klinické příznaky svědčící pro SAK, a to i při negativním nálezem na CT nebo MR mozku</li> <li>• akutní vnitřní krvácení</li> <li>• nekontrolovatelný systolický TK nad 185 mmHg nebo diastolický TK nad 110 mmHg</li> </ul>
<b>Anamnestické údaje a komorbidity:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• kraniocerebrální a spinální poranění v posledních 3 měsících, zejména u pacienta se závažným reziduálním klinickým nebo radiologickým nálezem</li> <li>• ICH v posledních 6 měsících</li> <li>• u pacientů s anamnézou ICH &gt; 6 měsíců je vždy nutné pečlivě zvážit prospěch z léčby IVT a její rizika</li> <li>• manifestní nebo silné či nebezpečné krvácení v posledních 21 dnech, včetně krvácení do hrudníku, gastrointestinálního nebo urogenitálního traktu</li> <li>• hemoragická diatéza</li> <li>• arteriovenózní malformace a symptomatické aneurysma</li> <li>• aneurysma hrudní aorty, břišní aorty nebo periferních tepen</li> <li>• intrakraniální nebo intraspinální operace v posledních 4 týdnech</li> <li>• arteriální punkce na nekomprimovatelném místě v posledních 7 dnech</li> <li>• porod v posledních 10 dnech nebo třetí trimestr s iminentním porodem</li> <li>• infekční endokarditida</li> <li>• disekce tepen aortálního oblouku</li> <li>• intrakraniální intraaxiální tumor nebo metastatické tumory CNS</li> <li>• léčba nefrakcionovaným heparinem nebo nízkomolekulárním heparinem (LMWH) v terapeutické dávce v posledních 24 h (profylaktická léčba heparinem nebo LMWH není kontraindikací IVT)</li> </ul>



## 2 EPILEPSIE

Petr Marusič, Zdeněk Vojtěch

### KLINICKÉ REPETITORIUM

- **Definice** *Epileptické záchvaty* jsou stavy přechodné poruchy funkce mozku, které vznikají v důsledku excesivních synchronizovaných (epileptických) výbojů neuronů.

Epileptické záchvaty *provokované* či *akutní symptomatické* se vyskytují v souvislosti s akutním one-mocněním postihujícím mozek primárně (např. cévní mozková příhoda nebo trauma), nebo sekundárně (příčiny systémové – toxické či metabolické).

*Neprovokované záchvaty* se vyskytují bez zjevné akutní příčiny, ale mohou být v některých případech spouštěny podnětem, který u běžné populace epileptický záchvat nevyvolá. Je-li spouštěcí podnět senzorycký či psychický, hovoříme o reflexních záchvatech (např. při fotostimulaci, mentálním úsilí apod.).

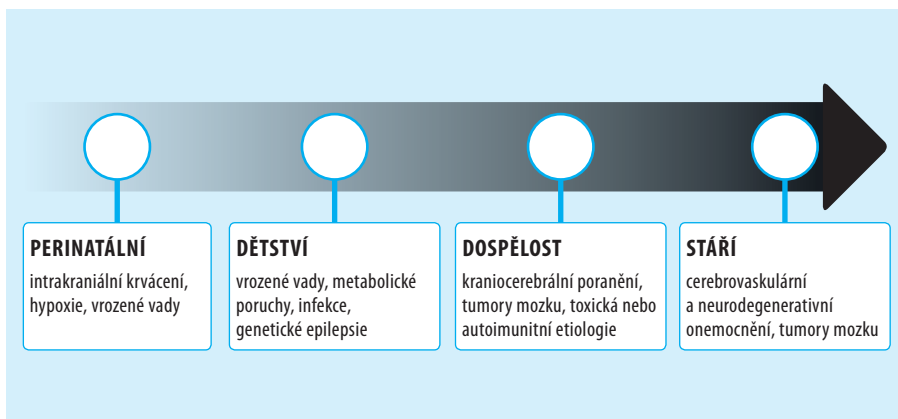
*Epilepsie* jsou heterogenní skupinou nozologických jednotek (epilepsií a epileptických syndromů), které začínají v různém věku, z různých příčin, projevují se různými typy epileptických záchvatů v různé frekvenci, mají variabilní průběh a individuálně reagují na léčbu.

*Diagnózu epilepsie* stanovíme, pokud se vyskytnou aspoň dva neprovokované záchvaty v odstupu delším než 24 hodin, nebo po jednom neprovokovaném (nebo reflexním) záchvatu s vysokou (> 60 %) pravděpodobností jeho opakování, nebo pokud jde o definovaný epileptický syndrom.

- **Epidemiologie** Incidence epilepsie je ve vyspělých zemích 35/100 000 a prevalence 7–8/1000. Incidence se liší podle věku – je vysoká v časném dětství, během dospělosti je relativně nižší a druhého vrcholu dosahuje ve stáří (> 65 let).
- **Etiologie, patogenetické mechanismy** Etiologicky jsou epilepsie nemoci komplexní – na jejich vzniku se různou měrou podílejí faktory genetické, epigenetické a různé inzulty mozku v průběhu života jedince. U jednotlivých epilepsií může určitá příčina jasně převažovat nebo až jejich kombinací dochází k epileptogenezi a následně ke klinické manifestaci onemocnění. Nejčastější etiologie ve vztahu k věku začátku epilepsie shrnuje obrázek 2.1.

Při vzniku a šíření záchvatů se uplatňují různé patofyziologické mechanismy – od změn na úrovni receptorů nebo iontových kanálů přes synaptickou reorganizaci po úroveň neuronálních populací (sítí) nebo modulačních systémů v mozku. Výsledkem těchto změn podmiňujících epileptický záchvat je hyperexcitabilita a hypersynchronie. Podíl patofyziologických změn na jednotlivých úrovních je u různých epilepsií a epileptických syndromů odlišně zastoupen, a může se navíc i u pacientů se stejným typem epilepsie individuálně lišit. Záchvaty se mohou objevit spontánně bez zjevného podnětu, někdy se může uplatnit specifický spouštěcí faktor (např. fotostimulace u reflexních záchvatů), jindy se mohou záchvaty objevovat výhradně ve vazbě na určitá stadia spánku nebo se typicky vyskytují jen po probuzení.

- **Symptomatologie** Při vzniku a šíření záchvatů jsou postiženy různé části nebo systémy mozku. Tato různorodost je zodpovědná za množství klinicky odlišných typů záchvatů, které mohou mít nesrovnatelný stupeň závažnosti. Symptomatologie zahrnuje poruchy vědomí různého stupně, projevy motorické (od jednoduchých vzorců po komplexní pohybovou činnost), příznaky senzitivní nebo senzorycké, autonomní nebo i změny psychické.



Obr. 2.1 Nejčastější příčiny epilepsie ve vztahu k věku

- Diagnostika a diferenciální diagnostika** Klíčem ke stanovení správné diagnózy je detailní popis záchvatů od pacienta a svědka události. Další nezbytnou součástí je anamnéza, rodinná i osobní, včetně údajů z období perinatálního i časného dětství s cílem identifikovat případná rizika pro rozvoj epilepsie. V případě prvního záchvatu, zejména tonicko-klonického (TCS), je nutné zaměřit anamnézu i pomocná vyšetření na možné příčiny akutního symptomatického záchvatu – dotaz na komorbiditu a užívané léky, abúzus alkoholu nebo drog, případně vysazení léků, laboratorní a interní vyšetření, CT mozku, v indikovaných případech akutní MR mozku a/nebo vyšetření likvoru. Určení, zda se jedná, nebo nejedná o akutní symptomatický záchvat, je pro další diagnostický i terapeutický postup zcela zásadní.

*Neurologický nález* je u většiny pacientů s epilepsií normální, ložiskový nález naznačuje strukturální etiologii a je prognosticky významný. *EEG* je pomocným vyšetřením, které může diagnózu epilepsie podpořit nebo umožnit klasifikaci záchvatu či epilepsie. Optimálně by mělo být provedeno do 24 hodin od záchvatu. Normální EEG nález však diagnózu epilepsie nevylučuje. Každý pacient s epilepsií by měl mít provedenou *MR mozku* ve speciálním protokolu.

Epileptické záchvaty je třeba odlišit od jiných záchvatů, jejichž projevy mohou epileptické záchvaty leckdy věrně napodobovat, které však nevznikají v důsledku epileptické aktivity, ale jinými mechanismy v rámci somatických chorob nebo psychických poruch (tabulky 2.1. a 2.2).
- Prognóza** Většina pacientů s epilepsií má dobrou prognózu – rozhodujícím způsobem ji ovlivňuje její příčina. U části nemocných (některé věkově vázané syndromy, např. dětské absence, epilepsie s centro-temporálními hroty) onemocnění odezní spontánně. U části pacientů lze při léčbě dosáhnout remise (pět let bez záchvatu) a protizáchvatové léky se v některých případech později podaří i vysadit. U většiny pacientů je však epilepsie *celoživotním onemocněním*. Obecně u 70 % pacientů vymizí při léčbě záchvaty – u některých (~50 %) k tomu dojde při léčbě prvním lékem, u dalších cca 20 % pacientů se podaří záchvaty kontrolovat až dalšími léky, někdy až po několika letech. Až 30 % pacientů má i při léčbě nadále záchvaty s různou frekvencí a tíží, někteří mají průběh kolísající s delším přechodným obdobím bez záchvatů.

Standardizovaná *mortalita* je u pacientů s epilepsií 2–3× vyšší než v obecné populaci. U části pacientů dochází k úmrtí v důsledku příčiny epilepsie (např. mozkového nádoru), další příčinou jsou úrazy

■ **Tabulka 2.1** Neepileptické záchvaty

<b>Somaticky podmíněné</b>
synkopy (zejména konvulzivní)
tranzitorní ischemické ataky
tranzitorní globální amnézie
spánkové poruchy
<ul style="list-style-type: none"> <li>• narkolepsie/kataplexie</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• parasomnie               <ul style="list-style-type: none"> <li>~ noční děsy</li> <li>~ somnambulismus</li> <li>~ porucha chování v REM spánku</li> </ul> </li> </ul>
extrapyramidové poruchy
<ul style="list-style-type: none"> <li>• dyskineze</li> <li>• dystonie</li> <li>• myoklonus (neepileptický)</li> </ul>
migréna
hyperventilační tetanie
hypoglykemie
<b>Psychogenně podmíněné</b>
nevědomě navozené
<ul style="list-style-type: none"> <li>• disociativní záchvaty</li> <li>• panická porucha</li> <li>• posttraumatická stresová porucha</li> </ul>
vědomě navozené
<ul style="list-style-type: none"> <li>• simulované záchvaty</li> </ul>

*Pozn.: Jsou uvedeny vybrané neepileptické záchvaty, nikoli plný výčet.*

a utonutí při záchvatech, status epilepticus a u části pacientů jde o náhlu neočekávanou smrt (SUDEP). Incidence SUDEP se pohybuje v rozmezí 0,35–10/1000 pacientů/rok – v riziku jsou zejména mladí pacienti s TCS ve spánku, ale nejvyšší je u nemocných, u kterých ani po epileptochirurgickém výkonu nedošlo k vymizení záchvatů.

## KLASIFIKACE

Záchvaty se podle klasifikace Mezinárodní ligy proti epilepsii (ILAE) z roku 2017 dělí podle iniciálního klinického projevu na *generalizované* (současný začátek záchvatu

■ **Tabulka 2.3** Základní rozdělení epileptických záchvatů (dle klasifikace ILAE 2017)

Záchvaty fokální	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bez poruchy vědomí / s poruchou vědomí</li> <li>• motorické / bez motorických projevů</li> <li>• fokální přecházející do bilaterálního tonicko-klonického</li> </ul>
Záchvaty generalizované	<ul style="list-style-type: none"> <li>• motorické:               <ul style="list-style-type: none"> <li>~ tonicko-klonické</li> <li>~ jiné motorické</li> </ul> </li> <li>• bez motorických projevů (absence)</li> </ul>
S neznámým začátkem	<ul style="list-style-type: none"> <li>• motorické:               <ul style="list-style-type: none"> <li>~ tonicko-klonické</li> <li>~ jiné motorické</li> </ul> </li> <li>• bez motorických projevů</li> <li>• neklasifikované</li> </ul>

v obou hemisférách mozku) a *fokální* (začátek v části jedné hemisféry). V některých případech nelze začátek záchvatu určit – záchvaty s neznámým začátkem (tab. 2.3). U fokálních záchvatů je nutno popsat stav vědomí. Fokální záchvat bez poruchy vědomí znamená, že si je pacient v celém průběhu záchvatu vědom sebe i okolního prostředí, přestože může být během záchvatu imobilní nebo afatický. U fokálního záchvatu s poruchou vědomí se vědomí na část nebo na celou dobu záchvatu ztrácí, pacient nevnímá okolí a nepamatuje si příslušné období. Někdy se ale ke stavu vědomí nelze vyjádřit, např. u malých dětí, těžce mentálně postižených, nebo údaje chybí. Ve starší klasifikaci z roku 1987 se používal výraz „komplexní parciální záchvat“, pokud byla přítomna aspoň částečná porucha vědomí, u fokálních záchvatů s plně zachovaným vědomím pak výraz „simplexní parciální“. Záchvaty, které pocítuje pouze pacient, se tradičně označují jako aura. U jednoho pacienta se mohou v rámci (jedné) epilepsie nebo epileptického syndromu vyskytovat jeden, dva nebo i více různých typů záchvatů. Epilepsie se podle toho dělí na fokální, generalizované, kombinované (generalizované a fokální současně) a neznámého typu.

Podle etiologie se epilepsie dělí na *genetické* (dříve idiopatické), *strukturální*, *metabolické*, *imunitně podmíněné*, *infekční* (tyto čtyři etiologie se dříve souhrnně označovaly jako symptomatické) a epilepsie *neznámé etiologie* (dříve kryptogenní). Je možná kombinace etiologií, např. pacient s tuberózní sklerózou má epilepsii geneticou a strukturální.

## LÉČBA

### Cíle léčby

Kompenzace záchvatů bez nepříjemných nežádoucích účinků terapie a optimální kvalita života pacienta.

### Strategie léčby

*Farmakoterapie* je v případě většiny pacientů hlavní léčebnou metodou. Léčbu zahajujeme, pokud je diagnóza epilepsie jistá nebo pokud je vysoce pravděpodobná, a rizika plynoucí z opakování záchvatu převyšují rizika terapie (záleží na typu záchvatů i na profilu pacienta, např. senioři či osamělé osoby). Zásadní je *odlišení záchvatů neepileptických*, u kterých není léčba protizáchvatovými léky indikována. U *akutních symptomatických* epileptických záchvatů není dlouhodobá léčba indikována, ale individuálně může být použita léčba krátkodobá.

*Před zahájením léčby* je nutné probrat s nemocným (či jeho rodiči) reálné možnosti léčby, včetně možnosti jejího selhání, aby očekávání pacienta (rodičů) bylo přiměřené. Již při zahájení informujeme o předpokládané době léčby. Je namístě zmínit *riziko relapsu* záchvatů při vysazení léčby i po delším bezzáchvatovém období a možnost nutné celoživotní léčby. Protizáchvatové léky ovlivní projevy epilepsie – záchvaty, ale neodstraní jejich příčinu. Pacient se rozhoduje na základě informací podaných lékařem a jeho rozhodnutí je třeba respektovat.

*Volba léku* je individuální a závisí na těchto faktorech:

- typ epileptických záchvatů, epilepsie nebo epileptického syndromu (viz dále)
- individuální profil pacienta

Při volbě léků a jejich dávek je nutné zohlednit věk, pohlaví, komorbidity, současně užívanou medikaci a dlouhodobé podávání léčby. V případech, kdy není možná přesná klasifikace záchvatu či epilepsie, je vhodné volit „širokospektré“ léky s prokázanou účinností na různé typy záchvatů.

*Režimová opatření* jsou významnou součástí léčby. Nelze je však používat pro všechny pacienty paušálně. Například pokud není pacient fotosenzitivní, nemusí se vyvarovat světelných podnětů. U části pacientů lze při důsledném dodržování režimových opatření dokonce vyčkat se zahájením léčby. Obecně se doporučuje pravidelný režim spánku a omezení požívání alkoholu.

### TERMINOLOGICKÁ POZNÁMKA

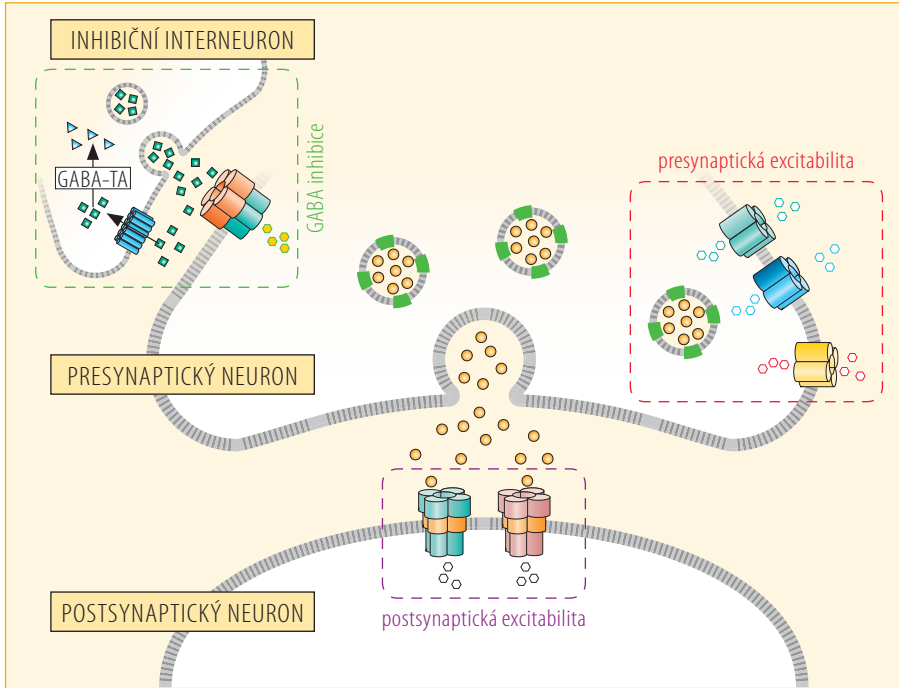
Používané léčivé přípravky jsou historicky označovány jako **antiepileptika**, v posledních letech se však prosadil z hlediska účinku správnější výraz „**protizáchvatové léky**“ (antiseizure medication), který přesněji vyjadřuje jejich primárně symptomatický účinek proti záchvatům a snižuje možnost nepatřičného očekávání účinku těchto léků.
















### ■ Tabulka 2.4 Zásady racionální terapie

- |   |
|---|
| • Zahájení terapie v případech s jistou diagnózou epilepsie               |
| • Léčbu volit s ohledem na charakter záchvatů a profil pacienta           |
| • Zahájit terapii pomalu navyšovanou monoterapií lékem první volby        |
| • Při neúspěchu monoterapie provést výměnu za jinou monoterapii           |
| • Nestačí-li monoterapie, přechod na kombinovanou léčbu                   |
| • Včasné odhalení farmakorezistence a úvaha o chirurgické léčbě epilepsie |

### Zásady léčby protizáchvatovými léky

- Léčbu zahajujeme *monoterapií* při respektování doporučených titračních schémat. Lepší snášenlivosti lze u některých pacientů dosáhnout při zahájení nižšími dávkami a pomalejší titrací. Tento postup je možné zvolit, pokud pacient nemá ve vysoké frekvenci záchvaty závažného typu (porucha vědomí, pády).
- Terapeutická dávka je *individuální* – cílem je dosažení dostatečně účinné a současně dobře snášené dávky léků. U některých pacientů tak postačí k potlačení záchvatů dávkování nižší než doporučené. Chybou je však poddávkování léků a nevyužití maximálních snášených dávek při přetrvávání záchvatů, rovněž ale i neodůvodněné dlouhé setrvávání na dávkách pro pacienta již toxických.
- Vhodné je co nejjednodušší schéma podávání v jedné či dvou denních dávkách.
- Při vysoké frekvenci záchvatů lze určit dostatečně účinnou dávku léku jejím postupným navyšováním. Při zahájení léčby po jednom neprovokovaném záchvatu či při jejich nízké frekvenci (např. dva záchvaty v odstupu šesti měsíců) je však vyhodnocení účinnosti v krátkém časovém horizontu nemožné. Ke zhodnocení účinnosti terapeutické intervence se uplatňuje pravidlo „3“, tzn. zvolený lék lze považovat za účinný, pokud po jeho nasazení a vytitrování je pacient bez záchvatů po minimálně trojnásobnou dobu, než byl nejdelsí interval mezi záchvaty před zahájením léčby tímto přípravkem.
- Záchvat spouštěný („provokovaný“) situací, které se nelze zcela vyvarovat – např. nevyspání, stres, menses, interkurentní infekce – se počítá jako selhání léčby. Záchvat při non-compliance (vynechání dávky/dávek léků a/nebo zjevné porušení režimových opatření) se za selhání léčby nepočítá.
- V případě selhání prvního léku se volí *alternativní monoterapie*, zejména při nežádoucích účincích nebo minimálním efektu iniciální monoterapie. V případě dobré snášenlivosti a významného efektu iniciální monoterapie je již v této fázi možnost zvažovat *polyterapii*. Ta by měla být racionální (většinou kombinace léků s různým mechanismem účinku, viz dále), bez zvýšení nežádoucích účinků a nepříznivých farmakokinetických interakcí (tab. 2.4).



postsynaptická excitabilita	 <b>AMPA receptor</b> • influx kationtů  <b>NMDA receptor</b> • influx kationtů	presynaptická excitabilita	 <b>Napětově řízený Na<sup>+</sup> kanál</b> • Influx Na <sup>+</sup> zvyšuje excitabilitu a spouští akční potenciály  <b>Napětově řízený K<sup>+</sup> kanál</b> • Odtok K <sup>+</sup> redukuje excitabilitu neuronu  <b>Napětově řízený Ca<sup>2+</sup> kanál</b> • Influx Ca <sup>2+</sup> spouští uvolnění mediátoru  <b>Synaptický vezikulární protein 2A (SV2A)</b> • uvolnění mediátoru z vezikul
mediátory	 glutamát  GABA	kationty	 Na <sup>+</sup>  K <sup>+</sup>  Ca <sup>2+</sup>
anionty	 Cl <sup>-</sup>	GABA inhibice	 <b>GABA transamináza</b> • degraduje GABA  <b>GABA transportér</b> • odstraňuje GABA ze synapse  <b>GABA-A receptor</b> • aktivace snižuje excitabilitu neuronu (influx Cl <sup>-</sup> )

**Obr. 2.2** Patofyziologické mechanismy epileptických záchvatů a možnosti jejich ovlivnění; AMPA – kyselina  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionová, GABA – kyselina gama-aminomáselná, NMDA – N-methyl-D-aspartát, SV2A – synaptický vezikulární protein 2A

První skupinu lze dále rozdělit na tři podskupiny dle přesnějšího mechanismu účinku – ovlivnění  $\text{Na}^+$  kanálu,  $\text{Ca}^{2+}$  kanálu nebo synaptického vezikulárního proteinu. Některá léčiva mají cílové struktury vícečetné nebo jiné než výše uvedené (obr. 2.2 a tab. 2.8).

Vzhledem k tomu, že u většiny pacientů s epilepsií je přesná etiopatogeneze na úrovni receptorů či iontových kanálů neznámá, je využití znalostí o mechanismech účinku jednotlivých léčiv značně omezené. Navíc mají léčiva s různým mechanismem účinku často prokázanou účinnost u stejného typu záchvatů, naopak látky s obdobným mechanismem nemusí být klinicky stejně účinné. Znalosti o mechanismech účinku mohou ale pomoci při volbě dalšího léku nebo zejména při polyterapii, kdy se doporučuje kombinovat léky s různým mechanismem účinku.

### ■ Látky blokující sodíkové kanály

#### FENYTOIN

##### Mechanismus účinku

Hlavním antikonvulzivním mechanismem **fenytoinu** (PHT) je prodloužení inaktivace napěťově řízených sodíkových kanálů a inhibice vysokofrekvenčních repetitivních akčních potenciálů. Na stabilizaci (hyperpolarizaci) membrán se podílí i ovlivnění vodivosti pro  $\text{K}^+$  a  $\text{Ca}^{2+}$ . Na presynaptické úrovni ovlivňuje uvolňování GABA a glutamátu. Má také účinek antiarytmický.

##### Farmakokinetika

Fenytoin se dobře vstřebává z gastrointestinálního traktu (GIT), váže se významně na plasmatické bílkoviny a biotransformuje se v játrech prostřednictvím oxidázy CYP2C9 a CYP2C19 na neúčinné metabolity. Při intramuskulárním podání je vstřebání nepredikovatelné a tato aplikační cesta není doporučena. PHT podléhá saturovatelnému jaternímu metabolismu, který se odráží v kinetice 0. řádu – po dosažení určité (individuální) denní dávky dochází k strmému nárůstu plasmatické koncentrace. Poločas vylučování je v průměru 24 hodin a výrazně narůstá se stoupající plasmatickou hladinou.

##### Nežádoucí účinky

V závislosti na dávce se objevují nežádoucí účinky na CNS – diplopie, nystagmus, ataxie, poruchy řeči, únava, somnolence, nauzea, zvracení, někdy zvýšená dráždivost, insomnie, motorický neklid, parestezie, ojediněle třes, dyskineze nebo dystonie obdobné účinku vyvolanému fenothiazidy.

Při dlouhodobém užívání se může objevit hyperplazie dásní a hirsutismus, hypertrichóza, zhrubnutí rysů v obličejí, mozečková atrofie a ataxie, senzitivní neuropatie, myelopatie, hepatopatie, osteomalacie/osteoporóza, poruchy krvetvorby, jaterní poškození.

Vzácné jsou závažné kožní nežádoucí účinky: Stevensův-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza.



### Interakce

Fenytoin je silným induktorem oxidázy CYP3A4, středně silným induktorem oxidázy CYP1A2 a transportního systému glykoproteinu P – ovlivňuje tedy sérovou koncentraci řady látek (detailní výčet viz karbamazepin níže).

Metabolismus PHT může být jinými látkami zvýšen, nebo naopak kompetitivně inhibován. Některé interakce jsou komplexní, např. fenobarbital okamžitou kompetitivní inhibicí účinek PHT nejprve zvýší, ale později způsobí pokles. Obdobný účinek může mít alkohol.

Současně s PHT se nesmí užívat přípravky obsahující kalcium (včetně antacid).

### Klinické použití

Fenytoin je používán pro léčbu epilepsie se záchvaty fokálními nebo generalizovanými tonicko-klonickými. Vzhledem k profilu nežádoucích účinků (zejména chronické toxicity) a riziku interakcí je v klinické praxi používán pro dlouhodobou léčbu jen ojediněle. Není vhodný u idiopatických generalizovaných epilepsií pro možnost agravace záchvatů typu absencí a myoklonií.

Denní dávka je individuální a může se pohybovat v rozmezí 200–600 mg. Dávkování je nutné individuálně upravit podle plasmatických koncentrací, které by se měly pohybovat v rozmezí 40–80  $\mu\text{mol/l}$  (10–20  $\mu\text{g/ml}$ ). Vzhledem k nelineární farmakokinetice je v uvedeném rozmezí nutné provádět úpravy denní dávky již jen po 25 mg vzhledem k riziku výrazné změny hladiny a z toho vyplývajícího selhání léčby, či naopak projevů toxicity. Výhodou PHT je možnost rychlé titrace. Nitrožilně je indikován u status epilepticus v dávce 20 mg/kg tělesné hmotnosti rychlostí max. 50 mg/min. Při rychlejším podání hrozí riziko AV bloku III. stupně nebo hypotenze.

PHT je kontraindikován u AV bloku, těžké kardiální insuficience, těžké hepatopatie, při nitrožilní aplikaci i u akutního infarktu myokardu.

## KARBAMAZEPIN

### Mechanismus účinku

**Karbamazepin** (CBZ) obdobně jako PHT ovlivňuje sodíkové kanály a inhibuje vysokofrekvenční repetitivní akční potenciály. Ovlivňuje i kanály draslíkové, druhotně také přeměnu katecholaminů a uvolňování glutamátu. Vliv na obrat dopaminu a noradrenalinu může být zodpovědný za jeho vlastnosti antimanické.

### Farmakokinetika

Karbamazepin se dobře vstřebává z GIT, jen částečně se váže na plasmatické bílkoviny a metabolizuje v játrech. Nejvýznamnější cestou biotransformace je epoxidace, během níž vznikají jako hlavní metabolity 10,11-transdiolový derivát a jeho glukuronid. Cytochrom CYP3A4 je hlavní izoenzym zodpovědný za tvorbu farmakologicky aktivního karbamazepin-10,11 epoxidu. Poločas vylučování nezměněného CBZ je v průměru 36 hodin po jednorázové perorální dávce, zatímco po opakovaném podání klesá při autoindukci jaterního monooxidázového systému na 16 až 24 hodin a závisí na délce podávání. U pacientů, kteří jsou na souběžné terapii jinými jaterními enzymaticky působícími látkami (např. PHT, PB), je poločas vylučování zkrácen.

### Nežádoucí účinky

V závislosti na dávce se objevují nežádoucí účinky na CNS – snížení pozornosti, rozmazané vidění, diplopie, závratě, ataxie a nauzea, později i únava, ospalost, zvracení, zmatenost, nystagmus, bolest hlavy. V období několika týdnů po nasazení (zejména při rychlé titraci) je významné riziko rozvoje alergických kožních reakcí, které mohou být i závažné (Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, reakce na lék / vyrážka s eozinofilií a systémovými symptomy – tzv. syndrom DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms). Závažné mohou být nežádoucí účinky kardiologické – prodloužení intervalu PR, bradykardie, AV blokáda, vznik nebo zhoršení srdeční nedostatečnosti.

Při dlouhodobé léčbě je riziko osteomalacie/osteoporózy, syndromu nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu s hyponatremií, případně retence tekutin (zejména u starších nemocných nebo v kombinaci se SSRI). Vzácně se objevuje závažný útlum krvetvorby (agranulocytóza, aplastická anemie, megaloblastická anemie, pancytopenie), hepatopatie (až jaterní selhání), lymfadenopatie s rizikem vzniku pseudolymfomu nebo syndromy připomínající lupus erythematodes.

Laboratorně je častá a většinou klinicky nevýznamná leukopenie a elevace GMT.

### Interakce

Současné podání inhibitorů CYP3A4 nebo inhibitorů epoxid-hydrolázy může vyvolat nežádoucí účinky (zvýšení plasmatických koncentrací CBZ nebo jeho 10,11-epoxidu). Jde o látky různých skupin, v závorce jsou uvedeny příklady: analgetika (ibuprofen), antibiotika (některá makrolidová nebo ciprofloxacín), antidepresiva (fluoxetin, trazodon), protizáchvatové léky (valproát, stiripentol), antimykotika (ketokonazol, flukonazol), antihistaminika (loratadin), antipsychotika (olanzapin, quetiapin), antituberkulotika (isoniazid), inhibitory karboanhydrázy (acetazolamid), přípravky kardiovaskulární (diltiazem, verapamil) nebo grapefruitová šťáva.

Současné podávání induktorů CYP3A4 může snižovat plasmatické koncentrace CBZ, a jejich vysazení může naopak plasmatické koncentrace zvýšit. Jde opět o látky různých skupin: protizáchvatové léky (PB, PHT, PRM), cytostatika (cisplatina), antituberkulotika (rifampicin), bronchodilatancia a antiastmatika (teofylin, aminofylin) nebo rostlinné přípravky obsahující třezalku.

Karbamazepin jako silný induktor CYP3A4 a dalších jaterních enzymů může snižovat plasmatické koncentrace současně podávaných přípravků, které se prostřednictvím CYP3A4 metabolizují. Může např. významně snižovat hladinu warfarinu, řady protizáchvatových léků (CLB, CZP, ESM, LTG, PER, PRM, TGB, TPM, VPA, ZNS), antidepresiv i antipsychotik, antivirotik, hormonálních kontraceptiv, hypolipidemik, kortikosteroidů, imunosupresiv nebo levothyroxinu.

### Klinické použití

Karbamazepin je používán pro léčbu epilepsie s fokálními záchvaty. Vzhledem k vysokému interakčnímu potenciálu a profilu nežádoucích účinků již ale není lékem 1. volby. Není vhodný u idiopatických generalizovaných epilepsií pro možnost agravace záchvatů typu absencí a myoklonií.

Karbamazepin podléhá jaternímu metabolismu s autoindukcí. Po prvních 3–5 týdnech léčby dojde ke zkrácení eliminačního poločasu a k poklesu plasmatické hladiny. Pokud současně dojde k poklesu účinnosti – relapsu záchvatů, je nutné denní dávku dále zvyšovat. Na dávce závislé nežádoucí účinky se mohou objevovat jen přechodně, několik hodin po užití dávky – s výhodou je využití formy s prodlouženým uvolňováním. Obvyklé terapeutické rozmezí je u většiny pacientů 4–12 µg/ml (17–50 µmol/l), individuálně může být ale odlišné. Koncentrace 10,11-epoxidu (farmakologicky aktivního metabolitu CBZ) dosahuje 10–30 % hladiny CBZ a může se podílet na toxicitě. Nevýhodou CBZ je vedle vysokého rizika interakcí i nutnost relativně pomalé titrace a nedostupnost parenterální formy.

Karbamazepin může příznivě ovlivnit neuropatickou bolest a neuralgie, centrální diabetes insipidus. Dalšími indikacemi jsou manická epizoda nebo profylaxe bipolární afektivní poruchy a syndrom odnětí alkoholu.

Kontraindikace: AV blok, poruchy funkce kostní dřene (i anamnestické), jaterní porfyrie. Opatrnosti je třeba u glaukomu s uzavřeným úhlem. Nesmí být podáván v kombinaci s inhibitory monoaminoxidázy a pacientům s průkazem přítomnosti alely HLA-B 1502 (vyskytuje se zejména u asijské populace).

## LAMOTRIGIN

### Mechanismus účinku

**Lamotrigin** (LTG) je obdobně jako fenytoin a karbamazepin blokátorem napěťově řízených Na<sup>+</sup> kanálů. Inhibuje dále uvolňování glutamátu a ovlivňuje i napěťově řízené Ca<sup>2+</sup> kanály.

### Farmakokinetika

Lamotrigin se dobře vstřebává z GIT, na plasmatické bílkoviny se váže přibližně 55 %; hlavními enzymy zodpovědnými za metabolismus jsou glukuronyltransferázy (UDPGT). Plasmatický poločas eliminace je přibližně 24 hodin, ale je do značné míry ovlivňován průvodní medikací. Průměrný poločas se při souběžném podávání LTG a léčiv indukujících glukuronidaci, jakými jsou např. CBZ a PHT, snižuje přibližně na 14 hodin a při podávání LTG pouze s VPA se naopak zvyšuje v průměru na 70 hodin.

### Nežádoucí účinky

Lamotrigin má relativně vysoké riziko rozvoje idiosynkratických kožních reakcí – nejčastěji během prvních 8 týdnů terapie. Projevují se jako mírná makulopapulózní a erytematózní vyrážka, vzácně však mohou být závažného charakteru a mohou vyústit v Stevensův-Johnsonův syndrom, toxickou epidermální nekrolýzu či DRESS.

Dalšími nežádoucími účinky jsou insomnie, bolest hlavy, úzkost, ataxie, dále závratě, diplopie, rozmazané vidění, somnolence.

### Interakce

Lamotrigin je protizáchvatovým lékem, který podléhá významným interakcím ze strany ostatních jiných látek včetně protizáchvatových léků. Induktory UDPGT výrazně

urychlují jeho eliminační poločas a působí pokles hladiny, po jejich vysazení naopak hladina stoupá. Perorální kontracepce je rovněž významným induktorem a může způsobit obdobné změny v hladině LTG. U kombinace ethinylestradiol/levonorgestrel (30 µg/150 µg) bylo prokázáno přibližně dvojnásobné zvýšení clearance LTG vedoucí ke snížení jeho hladiny. Po nasazení perorální kontracepce tak může být zapotřebí vyšší (až dvojnásobná) udržovací dávky LTG k dosažení dostatečné terapeutické odpovědi, v průběhu týdne bez medikace se může naopak objevit až dvojnásobné zvýšení hladiny LTG. Valproát jako inhibitor UDPGT působí významné zvýšení hladiny LTG a efekt této kombinace je navíc farmakodynamicky aditivní.

Lamotrigin neovlivňuje farmakokinetiku ostatních protizáchvatových léků. Nedochozí k interakci mezi LTG a přípravky metabolizovanými enzymy cytochromu P450.

### Klinické použití

Lamotrigin je jedním z léků 1. volby u epilepsií s fokálními nebo generalizovanými záchvaty, včetně tonicko-klonických záchvatů, dále i při typických absencích. Dále je indikován u Lennoxova-Gastautova syndromu. Používá se v profylaxi depresivních epizod u pacientů s bipolární poruchou (může ale zvyšovat anxieta).

Opatrnost je nutná zejména u polékových alergických kožních reakcí v anamnéze.

Jednoznačnou nevýhodou LTG je potřeba velmi pomalé titrace a vysoké riziko interakcí, ve kterých je substrátem – dávkování je nutné vždy adekvátně upravit. U rychlých metabolizátorů je i při monoterapii potřeba zvýšit denní dávku nad 400 mg a případně ji dělit do tří dílčích dávek.

## ESLIKARBAZEPIN

### Mechanismus účinku

Eslikarbazepin (ESL) působí obdobně jako karbamazepin (CBZ).

### Farmakokinetika

Eslikarbazepin acetát je rychle a ve velké míře biologicky transformován na svůj hlavní aktivní metabolit eslikarbazepin. Eslikarbazepin acetát neovlivňuje na rozdíl od CBZ svůj vlastní metabolismus. Vazba ESL na plasmatické bílkoviny je relativně nízká (< 40 %). Metabolity eslikarbazepin acetátu jsou odstraňovány ze systémového oběhu primárně renální exkrecí, a to v nezměněné formě a ve formě glukuronidového konjugátu.

### Nežádoucí účinky

Nejčastější jsou nežádoucí účinky na CNS – závratě, ospalost, bolesti hlavy, poruchy pozornosti, někdy paradoxně insomnie. Závažné mohou být kožní reakce (zejména u HLA-B\*1502 pozitivních), hyponatremie (zejména při kombinaci s SSRI) nebo prodloužení PR intervalu.

### Interakce

Eslikarbazepin je slabým induktorem CYP3A4 a UDPGT, proto může být zapotřebí zvýšení dávky léčivých přípravků, které jsou uvedenými enzymatickými systémy metabolizovány.

# REJSTŘÍK

## A

- absces 171
- ACE inhibitory 31, 39, 42
- aceklofenak 444, 661
- acetazolamid 47
- aciklovir 183, 185
- adenomy hypofýzy 136
- ADHD – attention deficit/hyperactivity disorder 296
- adjuvancia 600
- adrenalin 769, 772
- adukanumab 281
- afatinib 124, 139
- agalsidáza 471
- agomelatin 432, 585
- agonisté dopaminu 308, 434
- akutní diseminovaná encefalomyelitida (ADEM) 256
- akutní unilaterální vestibulopatie 611
- albendazol 181, 182
- albumin 108
- albuterol 404
- alectinib 139
- alemtuzumab 241, 518
  - farmakologie 661
- alfa2-adrenergní agonisté 623
- alkoholismus
  - abstinenční syndrom 491
  - fetální alkoholový syndrom 495
- alkoholová demence 494
- alkoholová intoxikace 491
- alkoholová mozečková degenerace 494
- alkoholová myopatie 495
- alkoholová polyneuropatie 494
- alprazolam 624
  - farmakologie 662
- altepláza 663, 776
- Alzheimerova nemoc 263
  - strategie léčby 272
- amantadin 243, 314, 330, 340, 343
- ambenonium 398
- amfotericin B 178, 182
- amifampridin fosfát 405
- aminopyridin 613
- amiodaron 769, 773
- amitriptylin 207, 214, 534, 539, 583, 587, 600
  - farmakologie 664
- amlodipin 39
- amoxicilin 180
- amyotrofická laterální skleróza 343
- anakinra 518
- analgetika 200, 214, 444, 630
  - neopioidní 244, 595
  - opioidní 244
- andexanet alfa 42
- anestetika 444
- antagonisté vitamínu K viz kumariny
- antiagregační léčba 49
  - duální 34
- antidepresiva 207, 428, 522, 600, 631
  - tricyklická 207, 534, 583, 587, 600
  - typu SNRI 243
  - typu SSRI 243, 348, 586, 614
- antiemetika 210, 599
- antihistaminika 532
- antihypertenziva 39
- anticholinergika 245, 309, 314, 324, 325, 340, 629, 631
- antikoagulační léčba 29, 49
- antikonzulziva 110, 205, 220, 406, 435, 600, 625
- antimuskarinika 529
- antioxidanty 347
- antipsychotika 282, 329, 522
- antiretroviróvá terapie 186
- antirevmatika 631
- antispastická léčiva 630

antisyntetázový syndrom 416  
 antiulcerotika 109  
 antivertiginóza 608  
 antivirotika 369  
 anxiolytika 629  
 apixaban 36  
 – farmakologie 665  
 aprepitant 533  
 arachnoidální cysty 552  
 aripiprazol 282, 336  
 asociované motorické reakce  
 (synkineze) 616  
 aspergilóza 153  
 ataxia teleangiectasia 551  
 atogepant 204  
 atomoxetin 337  
 atorvastatin 39  
 atropin 470, 773  
 autoimunitní onemocnění 223  
 – autoimunitní encefalitida 260, 513  
 autonomní nervový systém 524  
 – bolestivé syndromy 537  
 – čisté autonomní selhání 542  
 – diabetická neuropatie 540  
 – gastroparéza 534  
 – Guillainův-Barrého syndrom 540  
 – komplexní regionální bolestivý  
 syndrom 537  
 – močová retence a inkontinence 528  
 – ortostatická hypotenze 526  
 – poruchy defekace a kontinence  
 stolice 535  
 – poruchy střevní motility 532  
 – postižení u neurologických  
 onemocnění 524  
 – průjem 536  
 – sexuální dysfunkce 530  
 – syndrom area postrema 534  
 – syndrom cyklického zvracení 534  
 – zácpa 535  
 – zvracení 532  
 autonomní selhání 542  
 avelumab 124  
 azathioprin 49, 255, 388, 400, 417, 828  
 – farmakologie 666  
 azithromycin 182

## B

baklofen 244, 354, 444, 541, 613, 628  
 – farmakologie 667  
 – intratekální 244, 628, 629  
 – kontinuální podávání pumpovými  
 systémy 625  
 – perorální 623  
 baklofenová pumpa 630  
 barotrauma 568  
 batoclimab 401  
 Beckerova svalová  
 dystrofie viz dystrofinopatie  
 benigní paroxysmální polohové vertigo 609  
 benzodiazepiny 82, 95, 108, 320, 325, 428,  
 624, 630  
 benzylpenicilin 176, 180  
 beta1-antagonisté 108  
 betablokátory 30, 39, 42, 205  
 betahistin 611, 612  
 – farmakologie 668  
 betaxolol 39  
 bevacizumab 124, 134, 550, 565  
 biperiden 309, 314, 324, 325  
 – farmakologie 669  
 bisacodyl 536  
 bisfosfonáty 539  
 bisoprolol 39  
 bisulepin 23  
 blefarospasmus 322  
 blesk, úraz 571  
 blokátory kalciových kanálů 39, 206, 216  
 blokátory sodíkových kanálů 788  
 bolest 591  
 – a deprese 587  
 – hlavy a obličeje 191  
 – hlavy, primární 197  
 – hlavy, tenzní 213  
 – hlavy z nadužívání léků 212  
 – chronická nenádorová 599  
 – ve stáří 602  
 – v oblasti obličeje 219  
 bortezomib 518  
 botulismus 170, 403  
 botulotoxin 207, 244, 245, 324, 325, 334,  
 354, 530, 542, 625, 628, 629, 630, 631,  
 800  
 – farmakologie 670  
 brain fog 166

brivaracetam 81  
 – farmakologie 671  
 bromokriptin 137, 541  
 bulbospinální svalová atrofie 351  
 buprenorfin 597, 599  
 – farmakologie 671  
 bupropion 432, 583

**C**

calcium chloratum 774  
 cannabidiol 551  
 cefalosporiny 176  
 ceftriaxon 176, 180  
 cefuroxim 180  
 cemdisiran 401  
 cenobamát 89, 672  
 centrální nervový systém, vrozené malformace 547  
 centrální pontinní myelinolýza 493  
 cerebrovaskulární onemocnění 20  
 cerliponáza alfa 473  
 cervikální myelopatie 447  
 cetuximab 124  
 cévní mozková příhoda 20 *viz též*  
 ischemická cévní mozková příhoda  
 – a deprese 586  
 – ischemická, akutní 38  
 – ischemická, přehled léčby 23  
 – klinický stav nemocného 22  
 – mechanická trombektomie 28  
 cévní onemocnění  
 – míchy 50  
 – mozku 47  
 CGRP monoklonální protilátky 208  
 cilostazol 34  
 cinarizin 207  
 – farmakologie 673  
 cisaprid 533, 536  
 citalopram 243, 430, 582, 586, 587, 614  
 – farmakologie 674  
 clomipramin 215, 430, 583  
 Clostridium botulinum 800  
 cluster headache 215  
 Covid-19 163, 186  
 – terapie 187  
 Creutzfeldtova-Jakobova nemoc 296  
 crizotinib 139  
 cyklodextriny 470

cyklofosfamid 49, 242, 243, 260, 388, 389,  
 400, 418, 517, 520  
 cyklosporin A 400, 463  
 cysticercóza 158  
 cytochrom P450 639  
 cytomegalovirové neuroinfekce 184  
 cytosinarabinosid 122

**Č**

čerstvě mražená plazma 42

**D**

dabigatran 36, 46  
 – farmakologie 675  
 dabrafenib 137  
 Dandyho-Walkerova malformace 552  
 Danonova nemoc 469  
 deferipron 356  
 defibrilace při kardiopulmonální resuscitaci 776  
 dekompresní kraniektomie 47  
 dekompresní nemoc 569  
 delta-9-tetrahydrokanabinol 624  
 demence 263  
 demyelinizující parainfekční encefalitida 188  
 deoxymykoïn 180  
 deprese u neurologických onemocnění 574  
 dermatomyozitida 415  
 desmopresin 528, 529  
 dětská mozková obrna 553  
 Devicova choroba *viz* neuromyelitis optica  
 dexamethason 134, 173, 182  
 dexketoprofen 444, 597  
 dexmedetomidin 541  
 diabetická lumbosakrální radikuloplexopatie 368  
 diabetická polyneuropatie 379  
 diagnostická kritéria NMOSS 252  
 diaminopyridin 404, 405, 613  
 diazepam 95, 110, 244  
 – farmakologie 676  
 diflunisal 478  
 dihydroergotoxin 539  
 dihydrokodein 677  
 diklofenak 200, 444, 597  
 – farmakologie 678

- dimerkaptol 484  
 dimerkapto-propansulfát 484  
 dimerkapto-sukcinát 484  
 dimethyl fumarát 238, 806  
 – farmakologie 679  
 dimethylsulfoxid 539  
 dipyridamol 29, 34  
 distigmin 398  
 – farmakologie 680  
 ditany 803  
 diuretika thiazidového typu 39  
 domperidon 324, 533  
 donanemab 281  
 donepezil 274, 278  
 – farmakologie 681  
 dopamin 108  
 dopaminergní agonisté 137  
 dopaminergní léky 434, 798  
 dosulepin 539, 583  
 doxazosin 39  
 doxycyklin 180  
 drogy 496  
 droperidol 211  
 droxidopa 527  
 Duchennova svalová  
   dystrofie viz dystrofinopatie  
 duloxetin 583  
 – farmakologie 681  
 durvalumab 124  
 dyfenoxylát 537  
 dyskinetické syndromy 317  
 dystonie 321, 619  
 – spastická 616  
 dystrofie, kongenitální 421  
 dystrofinopatie 409
- E**
- edaravon 346  
 edém mozku 173  
 edoxaban 682  
 efedrin 404  
 efgartigimod 401, 683  
 echinokokóza 158  
 ekulizumab 255, 401  
 eladocagenum exuparvovecum 479  
 eletriptan 201  
 – farmakologie 684
- embryonální nádory 131  
 enalaprilat dihydricum 31  
 enalaprilum dihydras 42  
 encefalitida 183  
 encefalitis periaxialis  
   concentrica viz choroba Baló  
 enoxaparin 30  
 entakapon 309  
 – farmakologie 685  
 eozinofilní granulomatóza  
   s polyangiitidou 49  
 endymomy 131  
 EPI-743 463  
 epigallokatechin-3-galát 478  
 epilepsie 61  
 – a deprese 586  
 – farmakorezistentní 68  
 – léčba při selhání jater nebo ledvin 96  
 – pacienti s kognitivním deficitem 99  
 – perioperační léčba 97  
 – senioři 98  
 – transplantace orgánů 97  
 – typy záchvatů 69  
 – ženy 98  
 epileptický syndrom 69  
 eptinezumab 208, 685  
 erenumab 208, 803  
 – farmakologie 686  
 ergotové alkaloidy 802  
 erlotinib 139  
 escitalopram 243, 430, 582, 586, 587  
 – farmakologie 686  
 eslikarbazepin 76  
 esmolol 540  
 ethosuximid 79, 792  
 everolimus 134, 550  
 evolokumab 40  
 extrapyramidová onemocnění 542  
 ezetimib 40
- F**
- Fabryho choroba 50, 470  
 fakomatózy 548  
 famciklovir 221  
 fampridin 244  
 – farmakologie 687  
 felodipin 39



fenfluramin 91  
 fenobarbital 81  
 – farmakologie 688  
 fenothiazinová neuroleptika 532  
 fentanyl 108, 597, 599  
 – farmakologie 689  
 fenytoin 72, 406  
 – farmakologie 690  
 fetální alkoholový syndrom 495  
 fibrilace síní 37  
 fingolimod 239, 808  
 – farmakologie 691  
 flexorové a extenzorové spasmy 616  
 flucytosin 182  
 fludrokortison 44, 341  
 flukonazol 182  
 fluorochinolony 178  
 fluoxetin 404, 582  
 fluvastatin 39  
 fluvoxamin 582  
 fobické posturální vertigo viz závrať  
 foskarnet 184  
 fotemustin 122  
 fraxiparin 30  
 fremanezumab 208, 802, 803  
 – farmakologie 692  
 Friedreichova ataxie 354  
 frontotemporální lobbární degenerace 286  
 furosemid 108

## G

GABAergní léky 330, 794, 796  
 gabapentin 78, 206, 221, 244, 320, 406,  
 435, 539, 541, 562, 586, 600, 612, 613,  
 625, 630, 790  
 – farmakologie 693  
 galantamin 274, 278  
 galkanezumab 208, 802, 803  
 – farmakologie 694  
 ganciklovir 184  
 Gaucherova choroba 465  
 gefurilimab 401  
 genistein 472  
 gentamicin 612  
 gepanty 802  
 glatiramer acetát 238, 804  
 – farmakologie 694

gliomy  
 – molekulární klasifikace 127  
 – mozku 125  
 – nízkostupňové 125  
 glukokortikoidy 824  
 glycerol trinitrát 30, 42  
 glykogenóza typu 5 viz myofosforyláza,  
 deficit  
 grafospasmus (písařská křeč) 322  
 granulomatóza s polyangiitidou 49  
 grapefruitová šťáva 641  
 Guillainův-Barrého syndrom 382, 383, 384,  
 540

## H

haloperidol 282, 533, 599  
 halucinogeny 506  
 hematologická onemocnění 50  
 hemicrania continua 219  
 hemifaciální spasmus 333  
 heparin  
 – farmakologie 695  
 – nízkomolekulární viz LMWH  
 hepatitida  
 – typu B 170  
 – typu C 170  
 hepatolentikulární  
 degenerace viz Wilsonova nemoc  
 hereditární neuralgická amyotrofie 366  
 hereditární neuropatie 378  
 hereditární spastická paraparéza 352  
 herpesvirus B 170  
 herpes zoster 161  
 herpetické infekce 159  
 HIV infekce 162, 185  
 hluboká mozková stimulace 310, 325  
 hormonální substituční léčba 137  
 Huntingtonova nemoc 328  
 hydralazin 540  
 hydrochlorothiazid 39  
 hydromorfon 597, 599  
 – farmakologie 696  
 hydroxyethylškrob 108  
 hyperexcitabilita periferních nervů 619  
 hypersomnie 431  
 hypersomnolence 428  
 hypertonické roztoky 173, 182

hypnagogické halucinace 430  
hypotenze, ortostatická 526

## Ch

chaperony 471  
Charcotova-Marieova-Toothova choroba 378  
cheláty 342, 356, 484  
chemické sloučeniny, toxicita 481  
chemoterapeutika 186  
Chiariho malformace 557  
chlorid sodný 108  
– hyperosmolární roztoky 44  
chlorpromazin 211  
chorea 326  
– gravidarum 331  
– minor Sydenhami 328  
– tardivní dyskineze 329  
– vaskulární 329  
choroba Baló (encefalitis periaxialis concentrica) 250  
choroba Canavanové 476  
chronická meningomyelitida 162  
chronická zánětlivá demyelinizační polyradikuloneuropatie 386

## I

ibuprofen 200, 211, 444  
– farmakologie 697  
idarucizumab 42  
idebenon 463  
imipramin 583, 587, 600  
imunoglobuliny  
– imunoglobulin G 418  
– imunoglobuliny i.v. (IVIg) 385, 388, 400, 517, 698, 826  
imunopatologické reakce 173  
imunosupresiva 400, 405, 406, 417  
indapamid 39  
index Barthelové 618  
indobufen 29  
indometacin 200, 444, 597  
– farmakologie 699  
inebilizumab 256  
infekce  
– cytomegalovirem 161  
– flavivirové 169

– chlamydiové 156  
– nervového systému 144  
– virem dengue 169  
– virem Herpes simplex 159  
– virem lidské T buněčné deficiencie 1 a 2 162  
– virem ZIKA 168  
– viry hepatitidy 170  
inhibitory acetylcholinesterázy 274  
inhibitory cholinesterázy 398, 399  
inhibitory katechol-O-methyltransferázy 309  
inhibitory monoaminoxidázy 307, 584  
inklirisan 40  
inotersen 478  
interferon beta 237, 812  
– beta-1a 700  
– beta-1b 701  
intoxikace kyslíkem 569  
intracerebrální hemoragie 41  
– antihypertenzní léčba 42  
– antipyretika 42  
– antitrombotická medikace 42  
– indikace operačního řešení 43  
– kortikoidy 43  
– normalizace koagulačních parametrů 42  
– osmotická terapie a další metody pro snížení intrakraniálního tlaku 43  
intravenózní trombolýza 23  
ipilimumab 124, 139  
ipratropium 542  
ischemická cévní mozková příhoda 20  
– antihypertenzní léčba 38  
– hypolipidemická léčba 39, 40  
– léčba akutní fáze 23, 29, 30  
– primární prevence 31  
– sekundární prevence 32, 35, 36

## K

kabergolin 137  
kalium chloratum 775  
kanabidiol 90  
kanabinoidy 244, 624  
kanavit 42  
kandidóza 153  
kapsaicin 601  
– farmakologie 702  
kapsaicinová náplast 221

karbamazepin 73, 220, 406, 600, 612  
 – farmakologie 703  
 karbapenemy 176  
 kardioembolické příhody, škály rizika  
 (CHADS2) 37  
 kareční postižení periferního a centrálního  
 nervového systému 486  
 karmustin 122  
 karnitin, deficit 469  
 kataplexie 430  
 Kearnsův-Sayreho syndrom 461  
 Kennedyho nemoc viz bulbospinální  
 svalová atrofie  
 ketamin 539  
 ketokonazol 182  
 ketoprofen 444  
 – farmakologie 704  
 kladribin 240  
 – farmakologie 705  
 klarithromycin 180, 182  
 klíšťata 153  
 klíšťová meningoencefalitida 159  
 klobazam 95  
 klonazepam 95, 244, 320, 325, 330, 334,  
 336, 432, 613, 614, 624  
 – farmakologie 706  
 klonidin 108, 337, 527, 537, 539, 541, 542,  
 623  
 klopido­grel 29, 33, 34  
 – farmakologie 707  
 klozapin 314  
 kodein 444, 597  
 – farmakologie 708  
 koenzym Q10 463  
 ko-kontrakce 616  
 koncentrát lidského protrombinového  
 komplexu 42  
 kongenitální myastenické syndromy 404  
 kontraktura 619  
 Korsakovův syndrom 493  
 kortikobazální degenerace 294  
 kortikoidy, kortikosteroidy 49, 114, 173,  
 181, 182, 361, 366, 388, 399, 405, 406,  
 410, 417, 419, 445, 517, 519, 612  
 kortikoterapie 236  
 kortisol 137  
 kosterní svaly 407  
 Krabbeho choroba 475

krampy 619  
 kraniofaryngiom 137  
 kreatin 463  
 kryoprotein 24  
 kryptokokóza 153  
 kumariny 37, 46  
 kyanokobalamin, deficit 488  
 kyselina acetylsalicylová 29, 31, 32, 34, 200  
 – farmakologie 709  
 kyselina listová, deficit 488  
 kyselina nikotinová, deficit 488  
 kyselina thioktová 381  
 kyselina tranexamová 24, 44  
 kyselina valproová 206  
 – farmakologie 710

## L

labetalol 42, 108, 540  
 lakosamid 77  
 – farmakologie 712  
 Lambertův-Eatonův syndrom 404  
 lamotrigin 75, 221, 586  
 – farmakologie 712  
 lasmiditan 202  
 látkový abúzus 496  
 – anxiolytika 501  
 – halucinogeny (psychedelika) 506  
 – hypnotika 501  
 – narkotika 501  
 – opioidy 504  
 – sedativa 501  
 – stimulancia 497  
 – těkavé látky 509  
 laxativa 536  
 Leberova hereditární atrofie optiku 461  
 Leighův syndrom 461  
 lekanemab 281  
 lékové formy  
 – pro lokální aplikaci 642  
 – pro systémovou aplikaci 642  
 léky ovlivňující průběh nemoci (DMD) 237  
 leukodystrofie 474  
 – metachromatická 475  
 leukoencefalitida, progresivní  
 multifokální 167  
 levetiracetam 80, 110, 325, 334, 534  
 – farmakologie 713

- levodopa 308, 324, 340, 435, 542  
 – farmakologie 714  
 – pumpové systémy 310  
 levothyroxin 137  
 léze  
 – cervikálního plexu 363  
 – corpus callosum 494  
 – nervus facialis 369  
 – nervus femoralis 375  
 – nervus oculomotorius 372  
 – nervus radialis 374  
 – plexus brachialis 363  
 – plexus lumbosacralis 365  
 lidokain 715, 770, 774  
 limbická encefalopatie s proteinem TDP-43  
 vázaná na věk 292  
 linaclotid 536  
 linezolid 178  
 lithium carbonicum 216  
 LMWH 109 viz též heparin  
 lomustin 122, 123, 131  
 loperamid 537  
 lorazepam 534  
 losartan 39  
 lubiproston 536, 542  
 lumbální stenóza 453  
 lymeská borrelióza 153  
 lymfom mozku 134  
 lysin acetylsalicylát 29, 33
- M**
- magnesium sulfuricum 775  
 makrogol 542  
 makrolidy 180  
 malárie, cerebrální 158  
 manitol 108, 173, 182, 565  
 maprotilin 215  
 Marburgova fulminantní varianta RS 251  
 McArdleova choroba viz myofosforyláza,  
 deficit  
 měď, deficit 490  
 meduloblastom 132  
 mefenolaxon 444  
 melatonin 216, 428, 470  
 meloxicam 444, 597  
 – farmakologie 716  
 melperon 282  
 memantin 279, 613  
 – farmakologie 716  
 membránové myopatie 420  
 Ménièreova choroba 611  
 meningitida  
 – bakteriální 151  
 – časná 156  
 – hnisavá 149, 179  
 – listeriová 179  
 – nebakteriální 152  
 – serózní 153  
 – tuberkulózní 151, 179  
 meningoencefalitida 159  
 – amébová 158  
 meningoradikulitida 154  
 metachromatická leukodystrofie 475  
 metamizol 361, 596  
 – farmakologie 717  
 methotrexát 122, 418  
 methylfenidát 337, 429, 431  
 methylprednisolon 23, 49, 173, 182, 236,  
 260, 366, 388, 399, 417, 517, 611  
 – farmakologie 718  
 metoklopramid 533, 599  
 metoprolol tartarát 30, 39, 42, 205  
 metronidazol 178, 182  
 mianserin 215  
 midazolam 95, 108  
 – farmakologie 720  
 midodrin 341, 528  
 migalastat 471  
 miglustat 470  
 migréna 197  
 – akutní 200  
 – chronická 209  
 – léčba profylaktická 204  
 – úloha autonomního nervového  
 systému 545  
 – vestibulární 612  
 migrenózní infarkt 211  
 mirabegron 529  
 mirtazapin 214, 428, 584  
 – farmakologie 721  
 míšní cévní malformace 55  
 míšní ischemie 51  
 míšní krvácení 53  
 mitochondriální koktejly 462  
 mitoxantron 242, 243

- moclobemid 584  
 močová retence a inkontinence 528  
 modafinil 429, 431  
 mofetil mykofenolát 400, 418  
 mononeuropatie 369  
 morfin 221, 348, 541, 597, 599  
 – farmakologie 722  
 motorická multifokální neuropatie 389  
 moxonidin 39  
 mozečkové ataxie 614  
 mozková žilní trombóza 45  
 mukopolysacharidóza 472  
 multisystémová atrofie 340  
 myasthenia gravis 391  
 myelinoklastická difuzní  
   skleróza viz Schilderova choroba  
 myelitidy 159  
 – indukované imunologickou léčbou 260  
 myofosforyláza, deficit 469  
 myoklonus 332  
 myopatie  
 – alkoholová 495  
 – eozinofilní 418  
 – imunitně zprostředkovaná  
   nekrotizující 416  
 – kongenitální 413  
 – lékové 424  
 – metabolické 422  
 – sarkoidová 419  
 – s inkluzními tělísky 417  
 – statinová 425  
 – steroidní 424  
 – zánětlivé 415  
 myorelaxancia 245, 444, 629, 631  
 myotonia congenita viz dystrofie,  
   kongenitální  
 myotonická dystrofie 422  
 myotonie 619  
 myozitida  
 – fokální 419  
 – sdružená s infekcí 419
- N**
- nádory  
 – nitrolební 125, 133  
 – páteře 140  
 – selární oblasti 136  
 naldemedin 536  
 naloxegol 536, 599  
 naloxon 502, 536  
 naproxen 200, 597  
 – farmakologie 723  
 naratriptan 202  
 narkolepsie 429  
 natalizumab 241, 814  
 – farmakologie 724  
 natrium bicarbonicum 775  
 neбивolol 527  
 neepileptické záchvaty 63  
 nemoc s Lewyho tělísky 289  
 nemoc z potápění 568  
 neostigmin 398, 404  
 nervový systém, postižení z fyzikálních  
   příčin 564  
 neselektivní beta-sympatolytika 320  
 nespavost 426  
 nesteroidní antirevmatika, antiflogistika 46,  
   200, 214, 244, 361, 444, 820  
 netupitant 533  
 neuralgie  
 – glosofaryngu 221  
 – n. nasociliaris 221  
 – okcipitálního nervu 221  
 – trigeminu 219  
 neuritidy, kraniální 154  
 neuroborrelióza 153, 180  
 – chronická 154  
 neurobrucelóza 152  
 neurocysticerkóza 158  
 neurodegenerativní onemocnění mozku  
   a míchy 339  
 neurofibromatóza 549  
 neurogenetické a metabolické poruchy 458  
 neurokutánní onemocnění 548  
 neuromodulace 208  
 neuromyelitis optica 251  
 neuromyotonie 405  
 neuronální ceroidní lipofuscinóza 473  
 neuropatie brachiálního plexu,  
   idiopatická 365  
 neurosyfilis 180, 181  
 Niemannova-Pickova choroba typu C 469  
 nifedipin 544  
 nimesulid 444, 597  
 – farmakologie 725

nimodipin 44  
 nipocalimab 401  
 nitráty 30, 42  
 nitrendipin 39  
 nitroglycerin, transdermální 527  
 nitrolební a míšňní nádory 125, 133  
 nivolumab 124, 139  
 nízkomolekulární hepariny viz LMWH  
 nodopatie 389  
 noradrenalin 108  
 noradrenergní a specificky serotonergní  
 antidepressiva (NaSSA) 584  
 norepinefrin 30  
 normotenzní hydrocefalus 295  
 nortriptylin 207  
 nusinersen 350  
 nystagmus 613

**O**

obrovskobuněčná arteriitida 48  
 ocrelizumab 818  
 ofatumumab 240, 725, 818  
 oftalmoplegie, progresivní externí 461  
 okrelizumab 240  
 – farmakologie 726  
 olanzapin 282  
 omaveloxolon 356  
 onasemnogenum abeparvovecum 351  
 ondansetron 533  
 onemocnění asociované s protilátkami proti  
 myelinovému oligodendrocytárnímu  
 glykoproteinu 258  
 opiáty 46  
 opikapon 309  
 opioidy 221, 381, 435, 444, 599, 630  
 – slabé 597  
 – závislost 504  
 ortostatická hypotenze 526  
 osimertinib 139  
 osmoterapie 108  
 overlap syndromy 416  
 oxazepam 624  
 Oxfordská liga analgetik 595  
 oxybát sodný 429, 430  
 oxybutinin 529  
 oxykodon 221, 435, 597, 599  
 – farmakologie 727  
 ozanimod 239, 728

**P**

paracetamol 30, 46, 200, 211, 361, 444,  
 595, 822  
 – farmakologie 729  
 paralýza, periodická 420  
 paraneoplastické myelopatie 259  
 paranodopatie 389  
 parasomnie 431  
 paratonie 619  
 parazitární infekce 181  
 paréza 616  
 Parkinsonova nemoc 303  
 – a deprese 587  
 – léčba časného stadia 307  
 – léčba ve stadiu pozdních hybných  
 komplikací 310  
 parkinsonský syndrom 311  
 paroxetin 243, 582  
 paroxysmální hemikranie 217  
 paroxysmie, vestibulární 612  
 patisiran 478  
 PCV režim 131  
 pembrolizumab 124  
 pembrolizumabem 139  
 penicilamin 342  
 penicilin 180  
 pentamidin 182  
 pentoxifyllin 539  
 perampanel 85, 730  
 periferní nervový systém 359  
 perindopril 39  
 perzistující posturálně-percepční závrat 614  
 pethidin 597  
 – farmakologie 730  
 pikosulfát sodný 536  
 piperaziny 30, 42  
 piritramid 597  
 – farmakologie 731  
 piroxikam 444  
 pitolisant 430  
 plasmaferéza 385  
 plecanatid 536  
 plexopatie 362  
 – postradiační 367  
 polékový postneuroleptický parkinsonský  
 syndrom 314  
 polyarteriitid nodosa 49  
 polymyalgia rheumatica 48

polymyozitida 415  
 polymyxiny 178  
 polyneuropatie 375, 381  
 polyradikuloneuritida 161, 381  
 polyradikulopatie 362  
 Pompeho choroba 467  
 ponesimod 238, 732  
 poruchy iontových kanálů viz membránové myopatie  
 poruchy nervosvalového přenosu 391  
 – imunitně podmíněné 404  
 – toxicky podmíněné 403  
 poruchy neuronální migrace 548  
 poruchy pozornosti a hyperaktivity 296  
 postradiační postižení mozku 565  
 potápění  
 – barotrauma 568  
 – dekompresní nemoc 569  
 – hloubková dusíková narkóza 569  
 – intoxikace kyslíkem 569  
 pozelimab 401  
 pramipexol 308, 435  
 – farmakologie 733  
 praziquantel 181  
 prednison 49, 255, 260, 361, 388, 399, 417, 445, 517  
 – farmakologie 734  
 pregabalín 78, 221, 244, 381, 406, 428, 435, 562, 600, 625, 630, 790  
 – farmakologie 735  
 – piritramid 735  
 primární mitochondriální poruchy 459  
 primární tauopatie vázaná na věk 293  
 primární vaskulitida (angiitida) CNS 48  
 primidon 81, 320  
 – farmakologie 736  
 procyklidin 309  
 profesionální postižení nervového systému 490, 496, 511  
 progresivní supranukleární obrna 293  
 prokarbazin 123  
 promethazin 532  
 propiverin 529  
 propofol 108  
 propranolol 320, 528  
 protamin sulfát 42

protizáchvatové léky (dř. antiepileptika) 70, 521, 630  
 – mechanismy účinku 70  
 protrombinový komplex 37  
 přímá antikoagulancia 36  
 psychedelika 506  
 pyridostigmin 398, 527, 528, 542  
 pyridoxin 343, 484  
 – deficit 487  
 pyrimetamin 179, 181

## Q

quetiapin 282, 314, 336, 428

## R

radikulitidy 153  
 radikulopatie 359  
 radioterapie 564  
 ramipril 39  
 ranitidin 109  
 rapamycin 550  
 ravulizumab 256, 401  
 rekombinantní lidská glukosidáza alfa 467  
 resuscitace 758  
 – farmaka používaná během kardiopulmonální resuscitace 772  
 retrobulbární neuritida 372  
 retroviry 162  
 rezistence na kyselinu acetylsalicylovou 33  
 rhabdomyolýza 423  
 rifampicin 182  
 rigidita 619  
 rilmenidin 39  
 riluzol 346  
 – farmakologie 737  
 rimegepant 202, 738, 802, 803  
 risdiplam 351  
 risperidon 282, 329, 336  
 rituximab 49, 255, 389, 400, 517, 520, 816  
 rivaroxaban 36  
 – farmakologie 739  
 rivastigmin 274, 278  
 – farmakologie 740  
 rizatriptan 202  
 rocuronium 402  
 ropinirol 308, 435  
 rosuvastatin 39

- rotigotin 308, 435  
 – farmakologie 741  
 rozanolixizumab 401  
 roztroušená skleróza 223  
 – a deprese 586  
 – diagnostická McDonaldova kritéria 226  
 – dysautonomní příznaky 544  
 – gravidita a laktace 246  
 – imunomodulační a imunosupresivní léčba 239  
 – klasifikace 229  
 – kortikoterapie 236  
 – léčba akutní ataky 236  
 – léčba primární a sekundární progresse 242  
 – léčiva pro onemocnění s nízkou aktivitou 237  
 – léčiva pro onemocnění s vysokou aktivitou 239  
 – nežádoucí účinky léků 232  
 – strategie léčby 231  
 – symptomatická léčba 243  
 – vzácné varianty 250  
 rufinamid 78
- S**
- salbutamol 404  
 SARS-CoV-2 163, 186  
 sartany 39  
 satralizumab 255  
 sekundární nádory mozku – metastázy 138  
 selegilin 307  
 selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) 583, 614  
 selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) 337, 582  
 selumetinib 549  
 Sémontův manévr 610  
 seps 173  
 serotoninový agonista a parciální inhibitor jeho zpětného vychytávání (SARI) 583  
 sertralin 243, 582, 586, 587, 614  
 – farmakologie 742  
 setrony 533  
 sexuální dysfunkce 530  
 Schilderova choroba (myelinoklastická difúzní skleróza) 251  
 schwannom, vestibulární 133  
 sildenafil 527, 531  
 simvastatin 39  
 siponimod 242, 808  
 – farmakologie 743  
 solifenacin 529  
 solriamfetol 430  
 spánek 426  
 – porucha chování v REM spánku 432  
 – poruchy pohybu 432  
 – příjem potravy 431  
 spánková obrna 430  
 spasmolytika 245, 631  
 spasmus 619  
 spasticita 616  
 – index Barthelové 618  
 – komplexní centra spasticity 632  
 – léčba komplikací 630  
 – po cévní mozkové příhodě 627  
 – po poranění míchy 628  
 – regionální centra 632  
 – škála frekvence spasmů 617  
 – škála hodnocení svalového hypertonu dle Ashwortha 617  
 – u dětské mozkové obrny 629  
 – u neurodegenerativních onemocnění 629  
 – u roztroušené sklerózy 628  
 – u traumatického poranění mozku 628  
 spinální epidurální hematom 54  
 spinální subarachnoidální krvácení 55  
 spinální svalová atrofie 349  
 spinocerebelární degenerace 354, 477  
 spiramycin 180, 181  
 spondylitida 151  
 spondylodiscitida 151  
 statiny 39  
 – myopatie 425  
 status epilepticus 99  
 status migrenosus 210  
 Steelův-Richardsonův-Olszewskiho syndrom viz progresivní supranukleární obrna  
 steroidy, myopatie 424  
 stiff person syndrom 619  
 stiripentol 84  
 střádavá onemocnění 464  
 Sturgeho-Weberův syndrom 551



- subarachnoidální krvácení 43  
 – léčba 44  
 sufentanyl 108  
 sugammadex 402  
 sulfadiazin 181  
 sultiam 89  
 sumatriptan 201  
 – farmakologie 744  
 SUNCT/SUNA 218  
 sunitinib 134  
 suxamethonium 402  
 svalová dystrofie 409  
 – Emeryova-Dreifussova 412  
 – facioskapulohumerální 411  
 – kongenitální 414  
 – pletencová 410  
 svalová hypertonie myogenního původu 619  
 syfilis 156  
 syndrom  
 – area postrema 534  
 – cyklického zvracení 534  
 – horní hrudní apertury 366  
 – karpálního tunelu 373  
 – Korsakovův 493  
 – kubitálního tunelu 374  
 – Lanceův-Adamsův 333  
 – Marchiafava-Bignami 494  
 – myoklonické epilepsie sdružený s výskytem ragged red fibers 462  
 – myopatie, neuropatie, externí oftalmoplegie, gastrointestinálního postižení a encefalopatie 462  
 – neklidných nohou 433, 562  
 – opsoklonus-myoklonus 333  
 – Parsonage-Turner viz idiopatická neuropatie brachiálního plexu  
 – posturální tachykardie 527  
 – selhání chirurgické léčby 454  
 – Sturgeho-Weberův 551  
 syringomyelie 556
- T**
- tacrolimus 400  
 tadalafil 531  
 tafamidis 478  
 Takayasuova arteriitida 48  
 taliglucerasa alfa 466  
 tamsulosin 530  
 tapentadol 745  
 tegaserod 536  
 těkavé látky 509  
 telmisartan 39  
 temozolomid 122, 130  
 teriflunomid 238, 810  
 – farmakologie 746  
 testy pro vyšetřování kognitivních funkcí 265  
 tetanus 171  
 tetrabenazin 329  
 těžké kovy, toxicita 481  
 thiamin 487  
 thiethylperazin 210, 533  
 thymostabilizéry 522  
 tianeptin 585  
 tiaprid 282, 329, 336  
 – farmakologie 748  
 tiapridal 539  
 tikagrelor 34  
 tiklopidin 34  
 tilky 335  
 tizanidin 244, 444, 623, 628  
 tkáňový aktivátor plasminogenu 23  
 tocilizumab 49, 518  
 tolterodin 529  
 topiramát 87, 205, 215, 320, 381  
 – farmakologie 750  
 toxická postižení  
 – centrálního nervového systému 485  
 – léky 482  
 – periferního nervového systému 480  
 toxoinfekční encefalopatie 170, 189  
 toxoplasmóza 157  
 tramadol 46, 435, 444, 597  
 – farmakologie 750  
 tranexamová kyselina 24  
 transthyretinová amyloidóza 477  
 trazodon 428, 583  
 – farmakologie 752  
 tremor 317  
 tricyklická antidepresiva 207, 583  
 trientin hydrochlorid 343  
 trigeminové autonomní bolesti hlavy 215  
 triptany 200, 211, 802, 803  
 trombektomie 28  
 trospium 529

třezalka 584  
tuberózní skleróza 550

## U

ublituximab 240  
ubrogepant 202, 802, 803  
urapidil 30, 42  
úrazy  
– bleskem 572  
– elektrickým proudem 571  
– míchy 111  
– mozkou 103  
– periferních nervů 115

## V

vakuolární kardiomyopatie a myopatie  
vázaná na X chromozom viz Danonova  
nemoc  
valaciklovir 221  
valproát 86, 206, 210, 325, 334, 381  
– farmakologie 710  
valsartan 39  
vankomycin 177  
vaskulární demence 290  
vaskulární neurokutánní syndromy 551  
vaskulární parkinsonský syndrom 315  
vaskulitidy 47  
velagluceráza alfa 466  
vemurafenib 137  
venlafaxin 207, 214, 430, 583, 614  
– farmakologie 752  
verapamil 206, 216  
vertebrogení onemocnění 438  
vertigo viz závrať  
vestibulární syndromy  
– centrální 612  
– periferní 609

vigabatrin 84, 550  
vinkristin 123  
virus, viry  
– HSV 1 160  
– HSV 2 160  
– varicella-zoster 160  
vitamin D 610  
vitamin E 463  
– deficit 488  
von Hippelova-Lindauova choroba 551  
vortioxetin 243, 584, 753  
vývojové a kongenitální poruchy 546  
vzteklina 167, 188

## W

warfarin 37, 46, 586  
– farmakologie 754  
Wernickeho encefalopatie 492  
Wilsonova nemoc 341

## X

X-vázaná adrenoleukodystrofie 476

## Z

závrať 604  
– vaskulárně podmíněná 612  
zilucoplan 401  
zolmitriptan 202  
zolpidem 427  
– farmakologie 755  
zonisamid 88, 534  
– farmakologie 756  
zopiklon 427  
– farmakologie 757  
zvracení 532