

KOMBINOVANÁ LÉČBA ANTIEPILEPTIKY U EPILEPSIE: TAKTIKA, VOLBA LÉKŮ, INTERAKCE

doc. MUDr. Jiří Hovorka, CSc.^{1,2}, MUDr. Tomáš Nežádal¹

¹Neurologické oddělení, neuropsychiatrické a epileptologické centrum Nemocnice Na Františku s poliklinikou, Praha

²Neurochirurgická klinika ÚVN a 1. LF UK, Praha

V práci podáváme stručný přehled o kombinované léčbě epilepsie. Uvádíme základní prognostické rysy epilepsie ve vztahu k léčbě, taktiku léčby, předpoklady pro racionální polyterapii a lékové interakce.

Klíčová slova: epilepsie, taktika léčby, přídatná léčba, racionální polyterapie, lékové interakce.

Neurol. pro praxi, 2007; 2: 80–85

Seznam zkratk

ACTH – adrenokortikotropní hormon

AE – antiepileptikum

BZD – benzodiazepin

CBZ – karbamazepin

CLB – klobazam

CZP – klonazepam

ETS – etosuximid

FBM – felbamát

GBP – gabapentin

LEV – levetiracetam

LTG – lamotrigin

OXC – oxkarbazepin

PB – fenobarbital

PGB – pregabalin

PHT – fenytoin

TGB – tiagabin

TPM – topiramát

VGB – vigabatrin

VPA – valproát

Prognóza epilepsie ve vztahu k léčbě

Současné práce prokazují, že většina nemocných s nově diagnostikovanou epilepsií je dlouhodobě plně kompenzována. Přesto však u značné části nemocných záchvaty recidivují, případně jsou farmakorezistentní, a to v rozmezí až 30–35–40% (2, 14, 3).

Údaje o úspěšnosti monoterapie a kombinované léčby u epilepsie se v literatuře různí, v rámci přehledu jsou shrnuty na obrázku 1. Brodie zjistil, že 47% nemocných s nově diagnostikovanou a léčenou epilepsií bylo kompenzováno monoterapií první volby, dalších 13% na alternativní monoterapii druhé volby a jen 1% na léku třetím. Pouze minimum pacientů, okolo 3% se zlepšilo na dvojkombinaci léků a nikdo na trojkombinaci (4). Záchvaty perzistovaly více u nemocných s epilepsií symptomatickou a kryptogenní, oproti epilepsii idiopatické a u těch,

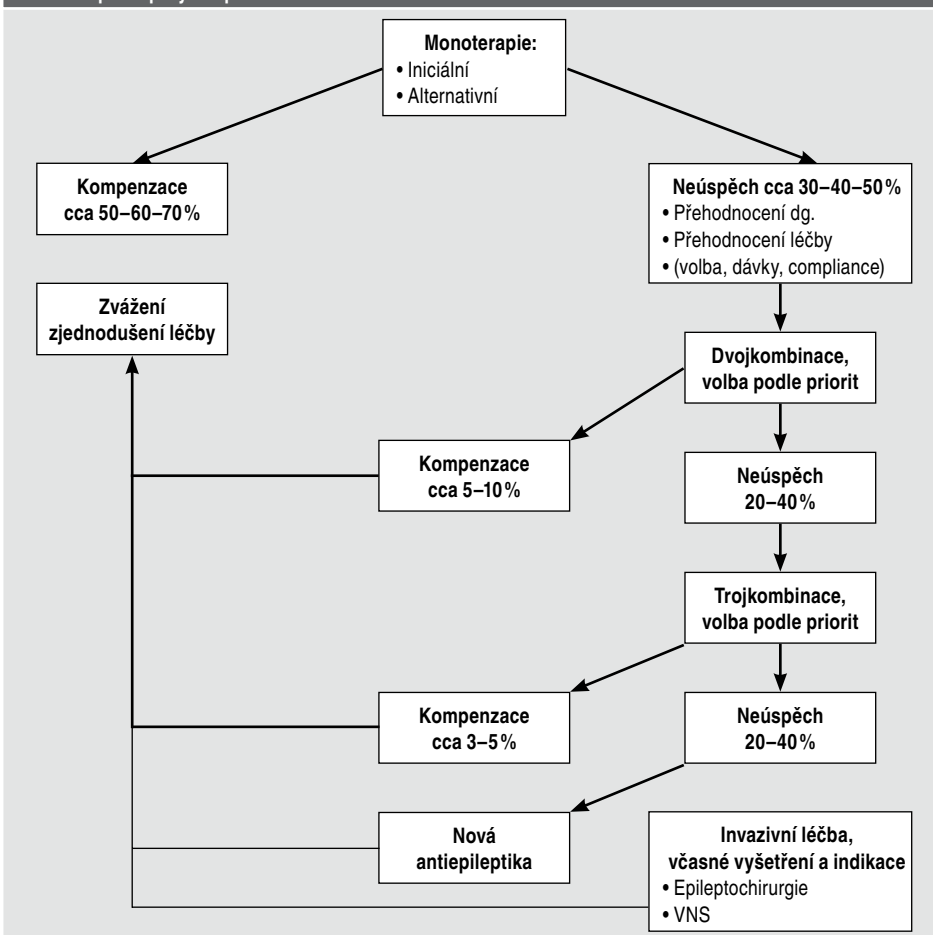
kteří měli před zahájením terapie více záchvatů (14). Rizikovými faktory špatné prognózy jsou zejména: nedostatečná terapeutická odpověď na adekvátní monoterapii dvěma antiepileptiky či dvojkombinací léků, specifický epileptický syndrom se známou špatnou prognózou, symptomatická etiologie, epilepsie v rodinné anamnéze, psychiatrická komorbidita, vysoká frekvence záchvatů (2). U těchto nemocných by měla být včas využita „racionální polyterapie“, včas

by měla být zvažena diagnóza farmakorezistence a případně léčba epileptochirurgická (2, 10).

Taktika léčby, monoterapie a racionální polyterapie

Kdykoli je to možné, pacienti s nově diagnostikovanou epilepsií by měli být iniciálně léčeni **monoterapií** (obrázek 1). Základním vodítkem pro volbu léku je typ záchvatu, a to při léčbě monoterapií

Obrázek 1. Základní schéma vedení léčby antiepileptiky u epilepsie a její prognóza ve vztahu k léčbě: monoterapie a polyterapie



Tabulka 1. Tři základní okruhy a komponenty racionální polyterapie

Základní okruhy racionální polyterapie	Příklady
Posílená monoterapie jinými léky než antiepileptiky	Využití jiných léků ke zvýšení terapeutického indexu – minimalizace počtu antiepileptik: snížení NÚ – např. propranolol u tremoru při léčbě VPA, antipyretická léčba v době zvýšené teploty, hormonální léčba a acetazolamid u katamenální epilepsie, ACTH u dětských epil. encefalopatií, ketogenní dieta u LGS, imunosupresivní a imunomodulační léčba u Rasmussenova syndromu.
Intermitentní polyterapie antiepileptiky	BZD u febrilních záchvatů a katamenální epilepsie.
Dlouhodobá polyterapie antiepileptiky s optimální farmakokinetikou a farmakodynamikou	Maximalizace terapeutického indexu – minimální NÚ, lékové interakce, využití různých mechanismů účinku.

Tabulka 2. Příklady zhoršování záchvatů a kontraindikace podání AE

Antiepileptikum	Zhoršení záchvatů/kontraindikace podání
BZD	Tonické záchvaty (vzácně)
PB	Absence (vzácně)
ETS	Generalizované tonicko-klonické záchvaty
PHT	Absence, myoklonické záchvaty (JME, progresivní myoklonické epilepsie (PME))
CBZ	Absence, myoklonické záchvaty (JME, PME, primárně generalizované epilepsie), záchvaty tonické, atonické
VGB, TGB, GBP, PGB	Absence, myoklonie, nekonvulzivní status epilepticus po TGB
LTG	Myoklonické záchvaty (SMEI, JME)

i v přidatné léčbě. V případě neúspěchu je většinou epileptologů doporučována **alternativní monoterapie** jiným lékem. Snížování prvního léku má být pozvolné a opatrné a zahajujeme ho až po dosažení terapeutických dávek léku nového.

Přehodnocení neúspěšnosti monoterapie vždy předchází před rozhodnutím o zavedení polyterapie. Jde vlastně o **vyloučení „pseudofarmakorezistence“ k monoterapii**. Problematika pseudofarmakorezistence je dostupná v naší literatuře a odkazujeme na ni (7). Zde uvádíme jen následující zcela základní položky, které bychom si měli vždy zodpovědět: Trpí nemocný skutečně epilepsií, nejde o neepileptické záchvaty somatické či psychogenní? Netrpí pacient současně epileptickými záchvaty, které jsou kompenzovány a záchvaty neepileptickými, psychogenními, které perzistují? Je správná syndromologická diagnóza epilepsie, zejména fokální versus generalizovaná? Byla volba antiepileptik v monoterapii správná ve vztahu k syndromu, jsou účinná u všech konkrétních typů záchvatů, nezhoršují některý z nich? Byly dávky léků

Tabulka 3. Základní farmakokinetické interakce mezi antiepileptiky

→	CBZ	VPA	PHT	PB	CLB	LTG	TGB	TPM	FBM	ETS
CBZ	↓1	↓	↓, ↑, ↔	↑, ↓	↓2	↓	↓	↓	↓	↓
VPA	E↑	–	↓, volný ↑3	↑	–	↑	–	–	↑	↑
PHT	↓, E↑	↓, volný ↑	–	↓, ↔	zřídka ↓	↓	↓	↓	↓	↓
PB	↓, E↑	↓	↓, ↑, ↔	–	–	↓	↓	↓	–	↓
CLB	–	zřídka ↑	zřídka ↑	–	–	–	–	–	–	–
LTG	–	–	–	–	–	mírně ↓	–	–	–	–
TPM	–	–	občas ↑	–	–	–	–	–	–	–
FBM	↓, E↑	↑	↑	–	–	–	–	–	–	–
VGB	↑	–	občas ↓	–	–	–	–	–	–	–

Vysvětlivky: 1 – způsobeno autoindukcí; 2 – může dojít ke zvýšení hladiny N-desmethy-CLB; 3 – přechodný efekt, ↑ = zvýšení hladiny; ↓ = snížení hladiny; ↔ = bez ovlivnění hladiny.

Poznámka:

V případě některých kombinací AED byly u jednotlivých pacientů zaznamenány různé typy interakcí – označeno např. ↓, ↑, ↔. E = CBZ – epoxid, metabolit CBZ. Jeho zvýšení může způsobit neurotoxické účinky uvedené kombinace s CBZ. Hladina CBZ přitom zůstává v mezích nebo je i nízká.

Pro GBP, LEV a PGB nebyly interakce prokázány.

v monoterapii dostatečné, včetně maximálních tolerovaných dávek? Byla dobrá compliance nemocného při užívání léků, je pacient k léčbě motivován, nezapomíná na pravidelnou léčbu? Byla dobrá compliance nemocného v režimové léčbě, zvl. u některých syndromů, kde jsou provokační faktory významné?

Pokud není monoterapie dostatečně úspěšná (u 30–50% pacientů (8, 9), **obvykle přistupujeme k tzv. „racionální polyterapii“**. Pojem „racionální“ polyterapie je definován spíše svým opakem: měl by zdůraznit to, že polyterapie zde není „racionální“, chaotická, indikovaná na základě špatné syndromologické diagnózy, nevhodné-neadekvátní iniciální léčby, včetně volby, dávek léků a terapeutických postupů. V užším a pravém slova smyslu o „racionální“ polyterapii, míří k vlastní podstatě onemocnění, dodnes mnoho nevíme. V zásadě můžeme odlišit tři základní okruhy a komponenty racionální polyterapie, které shrnujeme v tabulce 1.

Rizika polyterapie mohou být četná a patří k nim častější nežádoucí účinky, zejména u náchylnějších pacientů (dětí s vrozenými vadami, senioři, psychiatrickí pacienti). Dále hrozí riziko lékových interakcí s antiepileptiky a ostatními léky, vyšší riziko teratogenicity, horší hodnotitelnost účinnosti a nežádoucích účinků jednotlivých léků, riziko horší compliance (vynechání léčby s opakovaným poklesem hladin a snížením účinnosti, nebo naopak repetitivní medikace s projevy toxicity zvl. ve stáří), nutnost častějšího laboratorního monitorování, léčba bývá obvykle nákladnější.

Výhody polyterapie – zásadní výhodou racionální polyterapie by mělo být zvýšení – maximalizace terapeutického indexu, tedy posílení účinnosti, včetně širšího terapeutického spektra (zlepšení kompenzace a pokrytí více typů záchvatů), s co možná nejnižším výskytem nežádoucích účinků léčby. Správně indi-

kovaná a vedená racionální polyterapie by měla být nejen účinnější, ale i „efektivnější“. V některých případech lze místo alternativní monoterapie ponechat dvojkombinaci léků. Například, přidání malé dávky druhého léku může být účinnější i lépe tolerované, než navyšování monoterapie do maximálních dávek, někdy špatně tolerovaných: např. u syndromů s více typy záchvatů (u syndromu juvenilních absencí VPA + malá dávka LTG ráno), aj. (10).

Při výběru kombinované léčby by měla být individuálně zohledněna řada okolností, které můžeme rozdělit do dvou okruhů:

faktory týkající se pacienta, „**patient-related**“ typ záchvatů, syndromu, věk, pohlaví, komorbidita, konkomitantní léčba, compliance;

faktory týkající se vlastní medikace, „**treatment-related**“ – spektrum účinnosti, mechanismy účinku, nežádoucí účinky, interakce přidávaného antiepileptika, rozsah monitorování léčby (4, 5). Velmi významné je vytyčení priorit přidatné léčby.

Prioritu výběru přidatného antiepileptika u polyterapie můžeme shrnout do následujících šesti charakteristik a jejich vzájemných proporcí (4, 5,10):

Účinnost – větší účinnost je spojena s větší šancí na kompenzaci záchvatů a případné snížení až vysazení původní léčby. Výhodou je širokospektrá účinnost na různé typy záchvatů, fokální i generalizované. Nevýhodou je případná agravace některých typů záchvatů (tabulka 2).

Bezpečnost, tolerabilita – nežádoucí účinky by neměly převažovat nad přínosem, účinností.

Odišné mechanismy účinku kombinovaných léků – dávají teoreticky větší šanci na lepší účinnost (optimálně efekt supraaditivní či aditivní) a toleranci léčby (optimálně efekt infraaditivní, indifferenční).

Tabulka 4. Některé příklady farmakodynamických interakcí antiepileptik v experimentu

Supraaditivní efekt	Aditivní efekt	Infraaditivní efekt
GBP+CBZ GBP+LTG GBP+TGB TPM+CBZ TPM+LTG TPM+TGB TPM+FBM FBM+LEV	LTG+VPA LTG+LEV LTG+FBM OXC+LEV PHT+TPM	LTG+CBZ LTG+OXC FBM+OXC

Lékové nežádoucí farmakokinetické interakce – zvl. s ostatními antiepileptiky by měly být minimální: z jedné strany nárůst hladin konkomitantní medikace může způsobit projevy toxicity, z druhé strany je snížení hladin spojeno s rizikem zhoršení záchvatů (12) (tabulka 3).

Minimální požadavky na titraci léčby – nutnost pomalé titrace je spojena s pomalým nástupem účinku při zahajování, případně přerušování léčby.

Minimální požadavky na laboratorní monitorování léčby – lékových hladin (lékové interakce), hematologických a biochemických testů (nežádoucí účinky).

Specifickým problémem jsou určité populace nemocných: děti, ženy ve fertilním věku, starší pacienti s neurologickým deficitem a psychiatrickí nemocní. Rozbor této tematiky je však nad rámec našeho sdělení (13, 14).

Farmakodynamické interakce – experimentální podklad kombinací antiepileptik Farmakodynamické interakce lze zjednodušeně rozdělit do **základních 4 skupin**: mohou být supraaditivní (synergické), aditivní, infraaditivní (antagonistické) nebo indifferenční, a to v účincích terapeutických i nežádoucích. Například, u starších antiepileptik kombinace PHT a PB byla terapeuticky aditivní, z hlediska neurotoxicity infraaditivní. Obdobný byl výsledek přidání VPA ke CBZ, avšak s aditivním efektem na neurotoxicitu – rizikem je zvýšení zvýšení hladiny epoxy – CBZ (5) a viz tabulka 3. Při známkách toxicity v oblasti CNS je proto vhodné u této kombinace léků sledovat i hladinu epoxy-CBZ. Klinicky významný je aditivní účinek VPA s ETS (6), s neurotoxitou kombinace nižší než byla pozorována při předchozí monoterapii VPA, respektive ETS. V kombinaci staršího a novějšího AE byl experimentálně pozorován supraaditivní účinek u kombinace TPM s CBZ (19). GBP prokázal supraaditivní účinek s CBZ, VPA, PHT a PB s pouze aditivními nežádoucími účinky (1). V kombinaci nových AE byl prokázán supraaditivní efekt kombinací TPM s TGB a TPM s LTG (15). Supraaditivní efekt byl prokázán rovněž u kombinace TGB a GBP, bez nežádoucích účinků (16). Podle Deckerse a ost.

Tabulka 5. Priority nových antiepileptik při volbě přídatné léčby

Lék	Účinnost / riziko agravace záchvatů	Tolerabilita / riziko závažných NÚ	Mechanismy účinku	Lékové interakce	Titrace	Laboratorní monitorování
LTG	Dobrá, širokospektrá, více u generalizovaných záchvatů / Ano	Výborná / Ano	Na-kanály a další neuromediátory	Ano – podle konkomitantní medikace, vč. hormonální antikoncepce, gravidity	Pomalá	Ano – zvl. hormonální antikoncepce, gravidita
TPM	Vysoká, širokospektrá / Ne	Horší / Ano	Mnohočetné, Na ⁺ , Ca ²⁺ – kanály, další neurotransmitery GABA, glutamát.	Ano	Pomalá	Ano
LEV	Vysoká, širokospektrá / Ne	Výborná / Ne	SV2A	Ne	Rychlá	Ne
GBP	Nižší, úzké spektrum – fokální záchvaty / Ano	Výborná / Ne	Mnohočetné, Ca-kanály a další neurotransmitery	Ne	Rychlá	Ne
PGB	Účinnější než GBP, spektrum obdobné, zatím méně zkušeností	Výborná / Ne	Jako GBP	Ne	Obvykle rychlá	Ne
TGB	Střední, úzké spektrum, fokální záchvaty / Ano	Dobrá / Ano	GABA	Ano	Pomalá	Ne
OXC	Dobrá, užší spektrum, zvl. fokální záchvaty / Ano	Horší / Ano	Na – kanály	Ano	Pomalá	Ano
VGB	Dobrá, užší spektrum, fokální záchvaty, dnes omezené užití / Ano	Horší / Ano	GABA	Ano	Obvykle rychlá	Ne

(2000) je kombinace látek s rozdílným mechanismem účinku, například blokátoru Na⁺ kanálu (např. LTG, CBZ, PHT) a GABA-ergního preparátu (např. BZD, TGB, VGB) výhodnější než kombinace dvou blokátorů Na⁺ kanálu (7). Příklady farmakodynamických interakcí jsou shrnuty v tabulce 4.

Kombinace AE v klinické praxi

I v současné době stále platí, že volba jednotlivých kombinací AE je založena více na empirii, než teoretických podkladech. Užitečným vodítkem při volbě léku do kombinace může být využití priorit přídatné léčby (tabulka 5).

Terapie parciálních záchvatů je z hlediska kombinací AE velmi pestrá, jelikož naprostá většina AE je u parciálních záchvatů účinná a ve studiích prokázána. Historickým a dosud zlatým standardem se stal CBZ (v Evropě nahradil PHT, více užívaný v USA). CBZ je tak součástí většiny polyterapií parciálních záchvatů. Za všechny je příkladem klasická kombinace CBZ+VPA a z nových AE CBZ+TPM.

V poslední době jsou časté kombinace antiepileptik s LTG. Účinek LTG je zesílen přidáním VPA, s dobrým efektem zvláště u sekundárně generalizovaných záchvatů. Možným rizikem této kombinace může být vyšší výskyt vrozených vývojových vad. Popsána je také výhodná kombinace LTG+VGB, dnes však limitovaná známými nežádoucími účinky VGB. V experimentu prokázané supraaditivní účinky kombinací s GBP a TPM jsou v klinické praxi rovněž osvědčené. LEV je vhodným lékem do kombinované terapie pro svůj odlišný mechanismus účinku od ostatních antiepileptik. Na druhou stranu méně vhodnými jsou kombinace mezi CBZ, PHT a LTG vzhledem k obdobnému mechanismu účinku a farmakokinetickým interakcím s potenciálním rizikem neurotoxicity, zvl. v případě CBZ+PHT (tabulka 3). **U generalizovaných záchvatů** je obvykle základem terapie VPA v kombinaci se širokospektrými antiepileptiky (LTG, TPM a LEV). U absencí je osvědčenou kombinací VPA+ETS (6).

Výběr kombinace AE podle typu **epileptického syndromu** je složitější, neboť je třeba zohlednit

nejen účinnost léčby, ale i syndromologicky vázaná specifika léčby, nejčastěji možné zhoršení některých záchvatů, například LTG u syndromu benigní epilepsie s centrotemporálními hroty (BECT), těžké myoklonické epilepsie v dětství (SMEI), aj. (17).

Terapie **parciálních epileptických syndromů** je obdobná terapii parciálních záchvatů.

Pro idiopatické generalizované epilepsie je typická triáda záchvatů: absence, myoklonické a generalizované záchvaty. Lékem první volby u těchto syndromů bývá dosud VPA. Při neúčinnosti monoterapie v léčbě absencí je nejčastěji kombinován s LTG nebo ETS, u rezistentních myoklonických záchvatů s LEV, TPM nebo s malou dávkou CZP podávanou většinou na noc u juvenilní myoklonické epilepsie (JME). U jinak skvěle tolerovaného LTG je nutno znát, že může v některých případech myoklonické záchvaty zhoršit (SMEI, méně často JME). V případech nežádoucích účinků VPA a nutnosti jeho vysazení se osvědčují kombinace LTG+LEV, LTG+TPM, popřípadě LTG+CZP. U generalizovaných záchvatů jsou v add-on terapii úspěšně užívány LTG nebo TPM, nověji též LEV. Absence a myoklonické záchvaty jsou zhoršovány CBZ, PHT a dalšími léky uvedenými v tabulce 2, zvláště při chybné diagnóze parciální epilepsie.

Specifická a nutná bývá kombinovaná terapie u některých dětských syndromů, zejména u dětských epileptických encefalopatií. Pro příklad uvádíme **terapii Lennox-Gastautova syndromu** (LGS). V léčbě LGS je lékem volby VPA, vhodná se pak zdá zejména kombinace s LEV, který je účinný u všech vyjma tonických záchvatů, nebo TPM. Add-on terapie LTG je aditivní, mohou se však zhoršit myoklonické záchvaty. Efektivní může být kombinace LTG s TPM a opět byl prokázán efekt VGB+VPA obdobně jako u Westova syndromu v případě kortikální dysplázie, ale s rizikem defektu zorného pole u VGB.

V klinické praxi se setkáváme s vyšším výskytem nežádoucích účinků u kombinace léků (například rash u kombinace LTG s VPA nebo hyperamonémie u TPM s VPA) než v monoterapii, jejich podrobnější výčet však překračuje rozsah tohoto textu a odkazujeme na článek o vedlejších účincích AE.

Pravidelné přehodnocení efektivity kombinované léčby antiepileptiky

Při dlouhodobé léčbě antiepileptiky, zvláště u polyterapií, je tedy nutné **individuální a pravidelné stanovení cílů a zhodnocení výsledků léčby, a to právě její „efektivity“, ve spolupráci s nemocným, formou „partnerského dialogu“**. Pro úspěšnou kompenzaci jsou rovněž významné **dobrá compliance, prevence známých provokačních faktorů**

a v neposlední řadě identifikace specifických ovlivnitelných příčin, zvl. toxicity, úzkosti a deprese.

Nadměrná léčba, redukce léčby, konverze z polyterapie na monoterapii

Při léčbě epilepsie je nutné a významné se vyhnout jejímu „předávkování“, tzv. „nadměrné léčbě“, která je často podkladem akutních i chronických projevů lékové toxicity. Tato situace není v klinické praxi zdaleka výjimečná a týká se jak počtu léků v polyterapii, tak jejich dávek (14). Terapeutická účinnost v těchto případech není vyšší, naopak poměr rizika k benefitu je nepříznivý (20). „Lékaři zřejmě raději zvyšují počet léků a jejich dávky, než naopak“. Již monoterapie by měla být pomalu titrována do minimálních účinných dávek. Pokud záchvaty přetrvávají či recidivují, pokračuje titrace pod horní hranici tolerance, což může být přínosné až u 20 % nemocných (20). Pokud však tyto dávky nepřinášejí pacientovi profit, měly by být sníženy. Zvážen by měl být převod na jiné antiepileptikum, které může být více či obdobně účinné v nižších, lépe tolerovaných dávkách (20). Nevyužití maximálních dobře tolerovaných dávek léku je však stejná chyba jako jejich překročení do pásma toxicity. U polyterapie je z hlediska dobré tolerance nutno individuálně zvažovat a načasovat snížení původní léčby již před, či v průběhu titrace přídatné léčby (17, 20). Pokud pacient ze zavedené dvojkombinace léčby jednoznačně neprofituje během tří měsíců (cca u 75 % nemocných), je vhodné zvážit pomalý převod na monoterapii jiným lékem a nově zvolit další přídatnou léčbu, opět dvojkombinací (3). Zvláště při polyterapii platí již zmíněná zásada o pravidelném přehodnocování skutečné efektivity konkrétní léčby, včetně případných toxických projevů.

Polyterapie u nemocných s epilepsií nemusí být vždy definitivní. U velké části pacientů mohou být redukce léčby a postupná konverze na monoterapii úspěšné, bez recidivy záchvatů (obrázek 1). V některých případech může být redukce léčby naopak provázena zlepšením kompenzace záchvatů i celkového klinického stavu (10, 20). Redukce

polyterapie bývá možná u nemocných po úspěšné epileptochirurgické léčbě a po implantaci vagového stimulatoru.

Obvykle je postupně pouze snižováno méně účinné antiepileptikum, jindy je navíc zvyšována dávka účinnějšího antiepileptika. Tyto změny v medikaci mají být „postupné“ a „pomalé“, tedy v týdnech a měsících (17). To je zvláště významné u léků, jejichž rychlé vysazení může způsobit abstinenci záchvaty, tedy u barbituratů a benzodiazepinů. Redukce polyterapie může být zvláště na místě u antiepileptik dříve neúčinných. Vysazena by měla být antiepileptika kontraindikovaná ve vztahu k danému epileptickému syndromu, nepokrývající spektrum jeho záchvatů či pokud dokonce mohou některé typy záchvatů agravovat (tabulka 3).

Literatura

1. Borowitz KK, Swiader M, Luszki J, et al. Effect of gabapentin on the anticonvulsant activity of antiepileptic drugs against maximal electroshock in mice – an isobolographic analysis. *Epilepsia* 2002b; 43: 956–963.
2. Brodie MJ. Drug treatment of epilepsy: when does it fail and how to optimize its use? *CNS Spectr* 2004 Feb; 9 (2): 110–119.
3. Brodie MJ. Medical therapy of epilepsy: when to initiate treatment and when to combine? *J Neurol*. 2005 Feb; 252 (2): 125–130.
4. Brodie MJ, Kwan P. Staged approach to epilepsy management. *Neurology* 2002 Apr 23; 58 (8 Suppl 5): 2–8.
5. Bourgeois BFD. Anticonvulsant potency and neurotoxicity of valproate alone and in combination with carbamazepine or phenobarbital. *Clin Neuropharmacol* 1988a; 11: 348–359.
6. Bourgeois BFD. Combination of valproate and ethosuximide: antiepileptic and neurotoxic interaction. *J Pharmacol Exp Ther* 1988b; 247: 1128–1132.
7. Deckers CLP, Czuczwar SJ, Hekster YA, et al. Selection of antiepileptic drug polytherapy based on mechanism of action: the evidence reviewed. *Epilepsia* 2000; 41: 1364–1374.
8. Froscher W, Pisani F, van Rijn CM. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia* 2002 Apr; 43 (4): 365–385.
9. Hovorka J, Herman E, Nežádal T. Epilepsie a základy antiepileptické léčby II, aspekty psychiatrické. *Psychiatrie pro praxi* 2004; 4: 13–17.
10. Hovorka J, Kuba R, Zárubová J. Farmakologická léčba. In: Brázdil M, Marušić P a kol. *Epilepsie temporálního laloku*. Triton, Praha, 2006: 203–218.
11. Hovorka J, Nežádal T, Janicadisová M. Klinická charakteristika epilepsie a epileptických záchvatů ve stáří. *Čes Ger Rev* 2006; 4 (3): 146–156.
12. Komárek V, Hovorka J. Pseudofarmakorezistence a zásady racionální farmakoterapie. In: Brázdil M, Hadač J, Marušić P et al. *Farmakorezistentní epilepsie*. Triton, Praha 2004: 171–175.
13. Kwan P, Brodie MJ. Combination therapy in epilepsy: when and what to use. *Drugs* 2006; 66 (14): 1817–1829.
14. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342 (5): 314–319.
15. Luszczki JJ, Czuczwar M, Kis J, Krysa J, Pasztelan I, Swiader M, Czuczwar SJ. Interactions of lamotrigine with topiramate and first-generation antiepileptic drugs in the maximal electroshock test in mice: An Isobolographic Analysis. *Epilepsia* 2003; 44 (8): 1003–1013.
16. Luszczki JJ, Swiader M, Parada-Turska J, et al. Tiagabine synergistically interacts with gabapentin in the electroconvulsive threshold test in mice. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 1817–1830.
17. Panayiotopoulos CP. Principles of therapy in epilepsy. In: Panayiotopoulos CP. *The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management*. Bladon Medical Publishing, Oxfordshire, UK, 2005: 59–82.
18. Schmidt D. Modern management of epilepsy: Rational polytherapy. *Baillieres Clin Neurol* 1996; 5: 757–763.
19. Swiader M, Kotowski Gasior M, et al. Interaction of topiramate with conventional antiepileptic drugs in mice. *Eur J Pharmacol* 2000; 399: 35–41.
20. Schmidt D. Strategies to prevent overtreatment with antiepileptic drugs in patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 2002 Nov; 52 (1): 61–69.

Závěr

Racionální polyterapie představuje složitou problematiku, která je dosud v mnohém opřena o klinickou empirii. V našem stručném sdělení jí nelze vystihnout v plné míře. Uvádíme její základní předpoklady, v ostatním odkazujeme na citace včetně domácí dostupné literatury.

Práce je podpořena výzkumným záměrem: Patofyziologie neuropsychických onemocnění a její klinické aplikace VZ 0021620816.

doc. MUDr. Jiří Hovorka, CSc.

Neurologické oddělení, neuropsychiatrické a epileptologické centrum
Nemocnice Na Františku s poliklinikou,
Na Františku 8/847, 110 00 Praha 1
e-mail: hovorka@nnfpcz