

Novinky ve farmakologické léčbě epilepsie

prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc., FCMA, FANA, MUDr. Ondřej Strýček

Centrum pro epilepsie Brno, 1. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny, Brno

CEITEC – Středoevropský technologický institut, Centrum neurověd, Brno

Stručný přehled je věnován nejnovější generaci antiepileptik (AE), která jsou k dispozici od roku 2010: eslikarbazepin – Zebinix[®], lakosamid – Vimpat[®], perampanel – Fycompa[®], retigabin – Trobalt[®]. U retigabinu došlo po zjištění nežádoucích účinků, zejména modré pigmentace retiny, k revizi indikace a je podáván jen výjimečně. Ostatní léky mají řadu výhodných vlastností pro přídatnou terapii parciálních a sekundárně generalizovaných záchvatů. Jejich společným jmenovatelem je vedle dobré účinnosti i dobrá tolerance s minimem nežádoucích účinků. Pro jejich minimální interakční potenciál jsou vhodné pro kombinace s většinou ostatních AE. Jejich farmakokinetika je lineární, mají rychlou absorpci a metabolizaci a při podávání není nutná kontrola jejich sérových hladin. Podávání v jedné, maximálně ve dvou denních dávkách zvyšuje nejenom komfort pro pacienty, ale navíc kompliance při léčbě. Nové mechanismy účinků je činí vhodnými kandidáty pro léčbu farmakorezistentní epilepsie.

Klíčová slova: epilepsie, nová antiepileptika, léčba.

News in pharmacological treatment of epilepsy

The newest generation of antiepileptic drugs (AE), available since 2010, is reviewed: Eslicarbazepine – Zebinix[®], Lacosamide – Vimpat[®], Perampanel – Fycompa[®], Retigabine – Trobalt[®]. The indication of treatment with retigabine was revised after finding adverse effects, especially of blue pigmentation of retina and nowadays is used only exceptionally. The other AE are beneficial for add-on therapy of partial and secondarily generalized seizures. The drugs are effective with minimal adverse effects. Their interactive potential is low and are suitable for combination with majority of other AE. Their pharmacokinetics is linear, absorption a metabolization fast, there is no need to control their serum levels. Dosing once, maximally twice daily increases not only the comfort for patients but also the compliance. New mechanisms of action are making them suitable for treatment of pharmaco-resistant epilepsy.

Key words: epilepsy, antiepileptic drugs, treatment.

Ideálním cílem terapie epilepsie je potlačení příčin, které k ní vedou. Často se setkáváme se situací, kdy je nemoc vyléčena a záchvaty se neobjeví ani po vysazení antiepileptické léčby. My však v této situaci nevíme, nakolik se na tomto stavu podílí terapie a nakolik příznivý průběh onemocnění. Proto je v současnosti optimem farmakoterapie epilepsie dosažení stavu bez záchvatů a bez (resp. s minimem) nežádoucích účinků. Na trhu je nyní kolem 6 klasických a 15 nových antiepileptik (AE). Snaha a dosažení optima vede k vývoji nových léků (Brodie, Kelly et Stephen, 2014; Ben-Menachen, 2014). Nejnovější generací léků se zde zabýváme. Mimo zaměření tohoto článku zůstávají nové léky se specifickou indikací rufinamid (Lennox-Gastautův syndrom) a stiripentol (syndrom Dravetové). Na obzoru je registrace dalšího nového léku, brivaracetamu, který se, podobně jako levetiracetam, váže na synaptický protein SV2A (Kwan et al., 2014). Nejčastější mechanismy účinku AE jsou uvedeny v tabulce 1.

Antiepileptika dělíme na

- Klasická („stará“), která byla objevena náhodou, někdy s pomocí intuice, skříníkem řady molekul. Jsou osvědčená, levná a jejich účinky jsou ověřené. Některá – karbamazepin, valproát – jsou dodnes léky první volby.

- Nová, která se objevují na trhu od roku 1989, byla vytvořena na základě teoretických a experimentálních modelů – tzv. designed drugs. Jsou běžnou součástí klinické praxe a po poklesu cen některých z nich, jako například lamotriginu či levetiracetamu, se stávají léky první volby.
- Nejnovější generace antiepileptik, kterými se ve článku zabýváme. Všechny jsou indikovány pro přídatnou terapii parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní.

Eslikarbazepin-Zebinix[®]

Je antiepileptikum ze skupiny Na⁺ blokátorů. Chemickou strukturou i mechanismem účinku je příbuzný karbamazepinu. Stabilizuje inaktivovanou fázi napětově řízených sodíkových kanálů (VGSC), a tím brání návratu kanálů do aktivované fáze. Pro klidový stav kanálu má asi 5–15násobně nižší afinitu oproti karbamazepinu a oxkarbazepinu. Jeho účinek je tedy zaměřen více na kanály neuronů s repetitivními výboji než na kanály neuronů, které nejsou aktivní.

Jeho výhodnou je relativně nízká vazba na plazmatické bílkoviny (< 40%), která není významně ovlivněna přítomností warfarinu, fenytoinu nebo diazepamu. Má lineární farma-

kinetiku. Rovnovážných koncentrací v plazmě je dosaženo za 4 až 5 dnů při podávání jedenkrát denně. Eslikarbazepin je slabým indukto-rem CYP3A4 a má mírné inhibiční vlastnosti s na CYP2C19. Proto je nutná úprava jeho dávky při souběžném podávání dalších léčiv, které jsou těmito systémy metabolizovány. Na rozdíl od karbamazepinu, nejsou při jeho metabolismu produkovány epoxidy, které jsou hlavní příčinou nežádoucích účinků karbamazepinu. Má minimální klinicky významné interakce s ostatními antiepileptiky a má nízký potenciál k lékovým interakcím s jinými léky. Jeho kombinace s karbamazepinem sice zvyšuje riziko nežádoucích účinků, ale v praxi můžeme při terapii využít jejich synergického účinku při souběžném užívání. Klinicky je důležité, že může ovlivnit metabolismus perorálních kontraceptiv.

Klinická účinnost byla před jeho uvedením na trh hodnocena ve třech placebem kontrolovaných klinických studiích u pacientů s farmakorezistentní fokální epilepsií. Všechny studie shodně prokázaly statisticky signifikantně vyšší redukci počtu záchvatů u pacientů léčených eslikarbazepinem v přídatné terapii v dávkách 800 mg a 1 200 mg denně ve srovnání s placebem.

Významnou vlastností eslikarbazepinu je jeho účinnost při léčbě depresivní poruchy, je tedy

Tabulka 1. Mechanizmy účinků AE; zvýrazněné mechanizmy využívané nejnovějšími AE

Napětově řízené sodíkové kanály	inaktivované rychle	eslikarbazepin karbamazepin valproát lamotrigin fenytoin
	inaktivované pomalu	lakosamid
Napětově řízené vápníkové kanály	nízkonapětová aktivace	etosuximid
	vysokonapětová aktivace	gabapentin pregabalin topiramát
GABAergní neurotransmise	receptory GABA A	benzodiazepiny barbituráty
	GABA transamináza	vigabatrin
	GABA re-uptake	tiagabin
Glutamatergní neurotransmise	receptory kainátové	topiramát
	receptory NMDA	felbamát
	receptory AMPA	perampanel
Jiné	SV2A recycling	levetiracetam
	Karboanhydráza	zonisamid topiramát
	kanály K ⁺	retigabin

vhodný pro epileptické pacienty s depresivní komorbiditou (Cramer et al., 2014). Dále eslikarbazepin prokázal účinnost i při léčbě bipolární poruchy (Nath, Bhattacharya et Praharaj, 2012).

Eslikarbazepin je indikován k přidatné terapii parciálních záchvatů (se sekundární generalizací i bez ní), u epilepsie rezistentní na jiná antiepileptika nebo při nesnášenlivosti jiných antiepileptik. Léčba přípravkem má být ukončena, nedojde-li ke klinicky významnému zlepšení stavu pacienta během tří měsíců terapie.

Kontraindikací jeho podávání je atrioventrikulární blokáda druhého nebo třetího stupně. Není doporučeno podávat lék při těhotenství ani při kojení. Nežádoucí účinky jsou nejčastěji nezávažné (závrať, somnolence, bolest hlavy, nauzea, diplopie). Stran klinicky významných, závažnějších nežádoucích účinků, je nutno zmínit možnou indukci hyponatrémie (zaznamenána u 1,2% pacientů) a možnost prodloužení intervalu PR. Hyponatrémie a alergická reakce je méně častá než při podávání karbamazepinu. Ve vzácných případech se mohou vyskytnout i závažné nežádoucí kožní účinky, podobné nežádoucím účinkům karbamazepinu (Stevens-Johnsonův syndrom, DRESS syndrom atd.). Jeho výhodou je, že se podává jedenkrát denně. Doporučená počáteční dávka je 400 mg, za týden lze zvýšit na 800 mg, postupně dle potřeby na 1 200 mg (Gil-Nagel et al., 2013; Verrotti et al., 2014).

Lakosamid – Vimpat®

Lakosamid je nové antiepileptikum se selektivním účinkem na pomalou (ne však rych-

lou) inaktivaci Na⁺ kanálů. Tím snižuje hyperexcitabilitu bez vlivu na fyziologickou aktivitu. Lakosamid se váže na plazmatické bílkoviny méně než z 15%. Data obecně naznačují, že lakosamid má nízký interakční potenciál. Rovnovážné plazmatické koncentrace je dosaženo po třech dnech podávání.

Podle výsledků tří randomizovaných placebem kontrolovaných studií lakosamid v dávkách 200, 400 a 600 mg/den významně snížil frekvenci záchvatů u pacientů s parciálními záchvaty s nebo bez sekundární generalizace, u kterých nebyla dosažena kontrola záchvatů i přes současně podávání 1–3 antiepileptik.

Je indikován pacientům ve věku 16 let a starším k přidatné terapii parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní u epilepsie rezistentní na jiná antiepileptika nebo při nesnášenlivosti jiných antiepileptik. Léčba přípravkem má být přerušena, nedojde-li k úpravě stavu během třech měsíců terapie.

Je účinný v kombinaci jak s tradičními blokátory Na⁺ kanálů (například lamotrigin), tak i s léky s jinými mechanizmy účinku. Post-hoc analýza nežádoucích účinků v kontrolovaných studiích však ukázala, že je výhodnější podávat lakosamid s léky, které nejsou blokátory Na⁺ kanálů. Při této kombinaci totiž narůstá riziko rozvoje nežádoucích účinků i jejich intenzita. Pokud je tato kombinace nutná, je s výhodou dávku blokátoru Na⁺ kanálů snížit, než k němu do kombinace začneme lakosamid přidávat (Novy et al., 2011).

Kontraindikací podávání léku je přítomnost atrioventrikulární blokády druhého nebo třetího stupně. Není doporučeno podávat lék v těhotenství ani při kojení. Nežádoucí účinky lakosamidu jsou minimální. Nejčastěji se vyskytují závrať, bolest hlavy, nauzea a diplopie. Jsou mírné až střední intenzity. Klinicky významným, závažným nežádoucím účinkem je možné působení na PR interval, který lakosamid může prodloužovat (v závislosti na velikosti dávky). Je třeba upozornit, že prodloužení PR intervalu mohou vyvolat i jiná antiepileptika (např. již zmíněný eslikarbazepin, karbamazepin, lamotrigin, fenytoin). Proto je při kombinované léčbě těmito preparáty nutná zvláštní opatrnost. V auditu terapie refrakterní epilepsie se ukázal lakosamid jako nejlépe tolerovaný mezi pěti moderními AE (srovnávány byly lakosamid, levetiracetam, topiramát, zonisamid a pregabalin). V této studii terapii ukončilo, pro intoleranci a nebo neúčinnost, méně než 23% pacientů (pro srovnání – u pregabalinu to bylo 50%). Úplného potlačení záchvatu bylo dosaženo u cca 25% nemocných, podobně jako u dalších testovaných léků (Brodie, Kelly et Stephen, 2014). Doporučená zahajovací dávka je 50 mg dvakrát denně. Při dobré toleranci lze za týden zvýšit dávku na 100 mg dvakrát denně. Dále by měla být jeho dávka navyšována o 50 mg dvakrát denně každý týden. Při dobré toleranci však můžeme postupovat rychleji a z dávky 100 mg dvakrát denně navýšit postupně na maximální doporučenou dávku 400 mg denně během dvou týdnů. Byla zkoušena i dávka 600 mg denně, která měla podobnou účinnost jako dávka 400 mg denně, byla však méně dobře tolerována (pro účinky na CNS a GIT), proto je jako maximální dávka doporučena dávka 400 mg denně (Ben-Menachem, 2008). Vysazování léku by mělo probíhat také postupně (Halasz et al., 2009).

Dostupná je také intravenózní forma, indikovaná jako alternativní léčba u pacientů, u kterých není perorální podání dočasně možné. Intravenózní lakosamid má podobný bezpečnostní profil jako perorální forma. Off label byl úspěšně podáván u refrakterního status epilepticus (Trinka et Shorvon, 2013; Paquette et al., 2015).

Perampanel – Fycompa®

Je selektivním, nekompetitivním antagonistou ionotropního glutamátového AMPA receptoru. Z jeho farmakodynamických vlastností je důležité, že se velmi významně váže na plazmatické bílkoviny (asi z 95%). Rovnovážných koncentrací v plazmě dosahuje až za 14 dní. Není silným induktorem ani inhibitorem cytochromu P450 nebo UGT enzymů. Jeho podávání však

může zvýšit plazmatické koncentrace některých antiepileptik (karbamazepinu, lamotriginu aj.), nebo jejich plazmatické koncentrace naopak snížit (oxcarbamazepin). Induktory CYP3A (karbamazepin, fenytoin, oxkarbazepin) mohou snižovat plazmatické koncentrace perampanelu. Dále při dávce 12 mg/den může perampanel snižovat účinnost antikoncepce s obsahem progesterinu.

Jeho účinnost v přidatné terapii byla hodnocena ve třech placebem kontrolovaných klinických studiích. Byla prokázána signifikantní účinnost v dávkách 4 a 8 mg za den. Zkoušena byla i dávka 12 mg/den, nebyl však prokázán statisticky významný rozdíl v redukcii frekvence záchvatů mezi touto dávkou a dávkou 8 mg/den (Hsu et al., 2013).

Je indikován k přidatné léčbě parciálních záchvatů s nebo bez sekundární generalizace u pacientů s epilepsií ve věku od 12 let. V ČR nyní probíhá řízení pro stanovení ceny a úhrady, uvedení na trh očekáváme v druhé polovině roku 2015.

Není žádná specifická situace, kdy by bylo jeho podávání kontraindikováno. Není ale doporučeno podávání léku v těhotenství ani při kojení. Nežádoucí účinky nejsou závažné. Patří mezi ně závratě, somnolence, diplopie a ataxie. Lze je minimalizovat především podáváním léku před spaním. Společné užívání perampanelu s látkami tlumícími CNS (alkohol, benzodiazepiny, opiáty) může zvýšit jejich tlumivý efekt, proto především při titrování dávky musí být na tuto skutečnost brán zřetel. Perampanel se užívá jednou denně, zpravidla před spaním. Úvodní dávka je 2 mg/den. Zvyšovat lze dle tolerance o 2 mg/den po dvou týdnech až na maximální dávku 12 mg/den. U pacientů, kteří užívají léčiva zkracující poločas perampanelu (karbamazepin, fenytoin, oxkarbazepin), by se dávka naopak měla zvyšovat v týdenních intervalech (Rektor, 2013).

Retigabin – Trobalt®

Je antiepileptikum s jedinečným mechanismem účinku, jenž spočívá v aktivaci draslíkových kanálů. Prodlužuje také jejich otevírací čas a tak brání opakovanému vzniku akčních potenciálů spojených se záchvatovou aktivitou. Umožňuje tedy normální nízkofrekvenční aktivitu akčních potenciálů a zabraňuje vzniku vysokofrekvenčních salv výbojů, které jsou podkladem epileptiformní aktivity. Vyznačuje se vysokou vazbou na plazmatické bílkoviny (přibližně 80%). Není substrátem, inhibitorem ani induktorem cytochromu P450. Proto má velmi nízký potenciál pro vzájemné interakce s dalšími léky. Vzhledem ke krátkému eliminačnímu času je nutné podávat léčivo 3 x denně.

Tři randomizované placebem kontrolované studie prokázaly účinnost retigabinu u pacientů s farmakorezistentní parciální epilepsií v přidatné léčbě v dávkách 600 mg, 900 mg a 1 200 mg denně. Bylo prokázáno, že když byl retigabin přidán k jiným antiepileptikům, frekvence záchvatů byla signifikantně redukována. Účinnost (responder rate) v průběhu udržovacích fází studií byla signifikantně vyšší při léčbě retigabinem ve všech uvedených dávkách ve srovnání s placebem. Počet pacientů zcela bez záchvatů v průběhu udržovací i dvojitě zaslepené fáze byl ale signifikantně vyšší pouze při dávce retigabinu 1 200 mg denně ve srovnání s placebem. Účinnost léku i procentuální redukce záchvatů dle analýzy vykazují efekt závislý na dávce.

Retigabin je indikován u starších 18 let jako přidatná terapie parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní v případech, kdy se jiná vhodná kombinovaná léčba ukázala jako nedostačující, nebo nebyla dobře tolerovaná. Léčba přípravkem má být přerušena, nedojde-li k úpravě stavu během třech měsíců terapie.

Klinicky nejdůležitějším nežádoucím účinkem, jsou změny pigmentace očních tkání včetně sítnice a dále i kůže, rtů nebo nehtů. Proto je nutné na začátku léčby a dále alespoň jednou za 6 měsíců po dobu trvání léčby provést pečlivé oftalmologické vyšetření. U pacientů, u kterých se objeví tyto změny, by léčba retigabinem měla pokračovat jedině po pečlivém přehodnocení přínosu léčby a rizik. Dalším, klinicky významným účinkem je možné prodloužení intervalu QT. Proto je nutná zvýšená opatrnost při souběžném podávání s léky prodlužující QT interval a dále při léčbě pacientů s již diagnostikovaným prodlouženým QT intervalem, pacientů s městnavým srdečním selháním či hypertrofií srdečních komor, hypokalémií nebo hypomagnezemií a u pacientů ve věku 65 let a starších. Jako u ostatních výše zmíněných léků není doporučeno podávat lék v těhotenství ani při kojení. Maximální úvodní dávka je 100 mg třikrát denně. Navyšovat lze dávku dále maximálně o 150 mg každý týden až do udržovací dávky 600 mg až 1 200 mg/den (Rheims et Ryvlin, 2012).

Po zjištění nežádoucích účinků, zejména modré pigmentace retiny, došlo k revizi indikace a většina pacientů byla převedena na užívání jiné medikace. Někteří pacienti však na léčbě retigabinem zůstávají a výjimečně je lék nasazován de novo u farmakorezistentních nemocných. Tito pacienti se podrobují pravidelnému oftalmologickému vyšetření v šestiměsíčních intervalech. Nežádoucí účinky je nutno v ČR hlásit na: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

Závěr

Nové léky mají řadu výhodných vlastností pro přidatnou terapii parciálních a sekundárně generalizovaných záchvatů. Zvláštní kategorií je retigabin, jehož indikace byla výrazně omezena vzhledem k výskytu nežádoucích účinků. Další prezentované léky – eslicarbazepin, lakosamid a perampanel – se jeví jako účinná a dobře tolerovaná moderní antiepilepetika. Úplné spektrum jejich terapeutického potenciálu není ještě dostatečně známo, můžeme proto očekávat rozšíření nebo specifikaci jejich indikací. Například probíhají studie s podáváním některých léků u dětí nebo v monoterapii. Pomineme-li retigabin, je jejich společným jmenovatelem vedle dobré účinnosti i dobrá tolerance s minimem nežádoucích účinků. Také nežádoucí účinky na kognitivní funkce jsou minimální. Pro nedostatek údajů nelze doporučit jejich podávání v těhotenství ani při kojení. Mají minimální interakční potenciál a jsou proto vhodné pro kombinace s většinou jiných AE. Mají lineární farmakokinetiku, rychlou absorpci a metabolizaci. Při jejich užívání není nutná kontrola sérových hladin. Vzhledem k dobré toleranci lze zvažovat i překročení maximální doporučené dávky v indikovaných případech. Podávání v jedné, maximálně ve dvou denních dávkách, zvyšuje nejenom komfort pro pacienty ale i komplianci při léčbě. Nové mechanismy účinků je činí vhodnými kandidáty pro terapii epilepsie u pacientů, u kterých léčba dosavadními léky selhala.

Acknowledgment: supported by CEITEC

CZ.1.05/1.1.00/02.0068

Literatura

1. Anti-seizure drug Potiga (ezogabine) linked to retinal abnormalities and blue skin discoloration [online]. FDA Drug Safety Communication 2013. Dostupný na <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm349538.htm>.
2. Ben-Menachem E. Medical management of refractory epilepsy – practical treatment with novel antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2014; 55: 3–8.
3. Ben-Menachem E. Lacosamide: an investigational drug for adjunctive treatment of partial-onset seizures. *Drugs Today* 2008; 44: 35–40.
4. Bialer M, Soares-da-Silva P. Pharmacokinetics and drug interactions of eslicarbazepine acetate. *Epilepsia* 2012; 53: 935–946.
5. Brodie MJ, Kelly K, Stephen LJ. Prospective audits with newer antiepileptic drugs in focal epilepsy: Insights into population responses? *Epilepsy & Behavior* 2014; 31: 73–76.
6. Cramer J, et al. Depressive symptoms improve with 1-year eslicarbazepine acetate treatment: a pooled analysis of three open-label extensions of phase III studies. Poster publikován na 9th ECE Rhodes 2010.
7. Gil-Nagel A, Elger C, Ben-Menachem E, Halász P, Lopes-Lima J, Gabbai AA, Nunes T, Falcão A, Almeida L, da-Silva PS. Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as add-on treatment in patients with focal-onset seizures: integrated ana-

lysis of pooled data from double-blind phase III clinical studies. *Epilepsia* 2013; 54: 98–107.

8. Halász P, Kälviäinen R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Rosenow F, Doty P, Hebert D, Sullivan T. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: efficacy and safety results from a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2009; 50: 443–453.

9. Hsu WW, Sing CW, He Y, Worsley AJ, Wong IC, Chan EW. *CNS Drugs* 2013; 27: 817–827.

10. Kwan P, Trinka E, Paesschen W, Rektor I, Johnson ME, Lu S. Adjunctive brivaracetam for uncontrolled focal and generalized epilepsies: Results of a phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled, flexible-dose trial. *Epilepsia* 2014; 55: 38–46.

11. Nath K, Bhattacharya A, Praharaj SK. Eslicarbazepine acetate in the management of refractory bipolar disorder. *Clinical Neuropharmacology*. 2012; 35: 295.

12. Novy J, Bartolini E, Bell GS, Duncan JS, Sander JW. Long-term retention of lacosamide in a large cohort of people with medically refractory epilepsy: a single-centre evaluation. *Epilepsy Research* 2013; 106: 250–256.

13. Maia J, Almeida L, Falcão A, Soares E, Mota F, Potgieter MA, Potgieter JH, Soares-da-Silva P. Effect of renal impairment

on the pharmacokinetics of eslicarbazepine acetate. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics* 2008; 46: 119–130.

14. Novy J, Patsalos PN, Sander JW, Sisodiya SM. Lacosamide neurotoxicity associated with concomitant use of sodium channel-blocking antiepileptic drugs: a pharmacodynamic interaction. *Epilepsy Behavior* 2011; 20: 20–23.

15. Paquette V, Culley C, Greanya ED, Ensom MHH. Lacosamide as adjunctive therapy in refractory epilepsy in adults: A systematic review. *Seizure* 2015; 25: 1–17.

16. Rektor I, Krauss GL, Bar M, Biton V, Klapper JA, Vaiciene-Magistris N, Kuba R, Squillacote D, Gee M, Kumar D. Perampnel Study 207: long-term open-label evaluation in patients with epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica* 2012; 126: 263–269.

17. Rektor I. Perampnel. A novel, non-competitive, selective AMPA receptor antagonist as adjunctive therapy for treatment-resistant partial-onset seizures. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2013; 2: 225–235.

18. Rheims S, Ryvlin P. Retigabine for partial onset seizures. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2012; 12: 509–517.

19. Trinka E, Shorvon S. Status epilepticus – Where are we in 2013? *Epilepsia* 2013; 54: 1–2.

20. Verrotti A, Loiaconob G, Rossib A, Zaccara G. Eslicarbazepine acetate: An update on efficacy and safety in epilepsy. *Epilepsy Research* 2014; 108: 1–10.

Článok je prevzatý z
Neurol. praxi 2015; 16(2): 70–73

**prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc.,
FCMA, FANA**

Centrum pro epilepsie Brno,
1. neurologická klinika LF MU a FN
u sv. Anny, Brno
Pekařská 53, 656 91 Brno
irektor@med.muni.cz

