

Léčebný potenciál lamotriginu v terapii epilepsie v dětství a adolescenci

Therapeutical Potential of Lamotrigine in the Therapy of Childhood Epilepsy. A Review

Souhrn

Lamotrigin (LTG) je od roku 2002 používán jako širokospektré antiepileptikum u dětí starších 2 let. Je indikován ke kombinované léčbě epilepsií s parciálními a generalizovanými záchvaty, včetně záchvatů tonicko-klonických a záchvatů v rámci Lennox-Gastautova syndromu, a od roku 2005 také jako monoterapie typických absencí. U dětí a adolescentních pacientů nad 12 let je indikační spektrum stejné jako v dospělosti. Dětská epilepsie má oproti dospělému věku řadu specifíků – rozdílný metabolismus antiepileptik (AE), jiné spektrum záchvatů, výskyt epileptických syndromů s věkovou vazbou a vývojem, často více typů záchvatů v rámci jedné epilepsie a potenciálně negativní vliv nekompensovaných záchvatů a nežádoucích účinků (NÚ) antiepileptika na kognitivní profil, behaviorální projev a vývoj malého pacienta. Článek přináší důkazy o efektu LTG na záchvaty a jeho akceptovatelné tolerabilitě v dětství a upozorňuje na postupy, jak se vyvarovat nejdůležitějších NÚ a nepříznivých lékových interakcí LTG. Nenahrazuje souhrn informací o přípravku (SPC).

Abstract

Lamotrigine (LTG) has been applied as a broad-spectrum AE in children above 2 years of age since 2002. It is indicated for add-on therapy of epilepsies with partial and generalized seizures, including tonic-clonic seizures and seizures associated with Lennox-Gastaut's syndrome (LGS). After managing seizures by means of a combined therapy, simultaneous application of other antiepileptic drugs (AEDs) may be terminated and LTG monotherapy continues. Since 2005 LTG has been also indicated as monotherapy for typical absence seizures. In children and adolescents over 12 years of age, the indication spectrum is the same as that in adults. Childhood epilepsy, if compared with adult age, has got a number of specific features – distinct metabolism of AEs, different spectrum of seizures, incidence of epileptic syndromes linked to age and development, more types of seizures within one epilepsy, and potentially negative influence of non-compensated seizures and adverse effects (AE) of AEs on cognitive profile, behavior and development of a young patient. The report has given evidence of LTG effects on seizures and its acceptable tolerability in childhood. There are mentioned methods of how to avoid the most serious AE and unfavourable drug interactions. It does not substitute a Summary of information about the preparation (SIP).

H. Ošlejšková

Klinika dětské neurologie, Centrum pro epilepsie, Dětská nemocnice, LF MU a FN Brno



prim. MUDr. Hana Ošlejšková

Klinika dětské neurologie

LF MU a FN Brno

Dětská nemocnice

Černopolní 9, 625 00 Brno

e-mail: hoslej@fnbrno.cz

Přijato k recenzi: 20. 4. 2007

Přijato do tisku: 4. 9. 2007

Klíčová slova

lamotrigin – epilepsie – epileptický záchvat – kognice – chování – nežádoucí účinek – horšení záchvatů

Key words

lamotrigine – epilepsy – seizure – cognition – behavior – adverse effects – worsening of seizures

Úvod

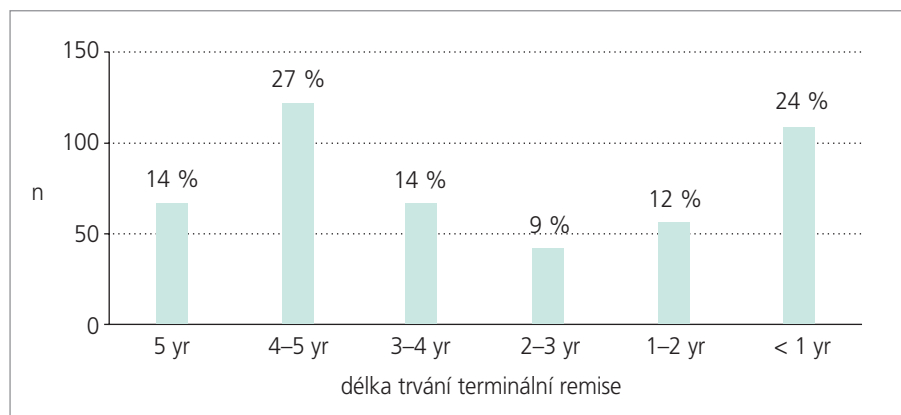
Epilepsie a epileptické záchvaty jsou častým chronickým neurologickým onemocněním v průběhu celého lidského života, ale nejvyšší incidenci zaznamenáváme právě v dětství. Její prevalence je udávána různě, nejčastěji 4–6 na 1 000 dětí [1,2], práce Waalera uvádí 5,1 na 1 000 dětí [3].

LTG byl jedním z prvních nových AE, který obohatil spektrum klasických AE užívaných v terapii dětských epilepsií do konce 90. let minulého století. Je ceněn pro účinnost na široké spektrum dětských epileptických záchvatů parciálních (PS) i generalizovaných (GS) a je hojně užíván u dětí starších 2 let. Navíc je v současnosti i cenově srovnatelný s klasickými AE. Jistě přispívá ke zlepšení celkové prognózy malých pacientů s epilepsií a přitom má přijatelný profil NÚ.

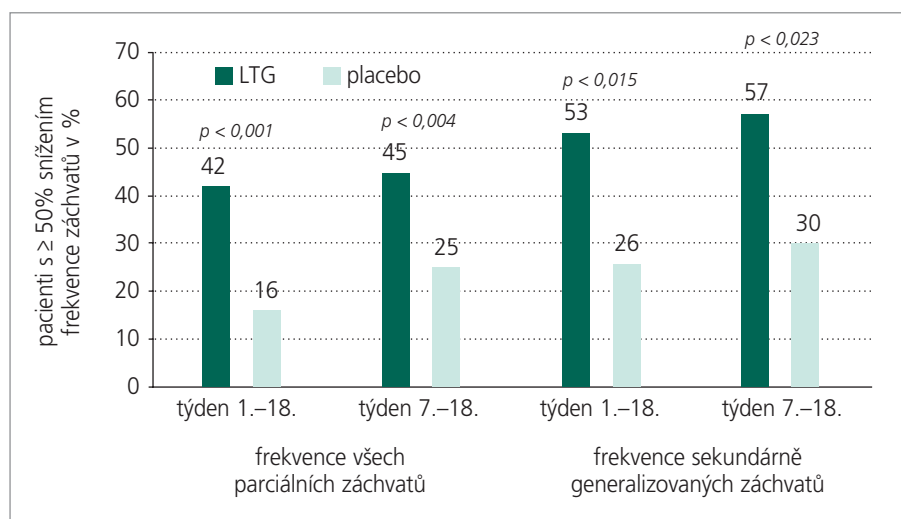
Následující článek rekapituluje specifika a management využití LTG v pediatrické a adolescentní epileptologii, přináší důkazy o jeho efektu a upozorňuje na nejdůležitější NÚ a nežádoucí lékové interakce a na způsoby, jak jim předcházet.

Specifika pediatrické epileptologie

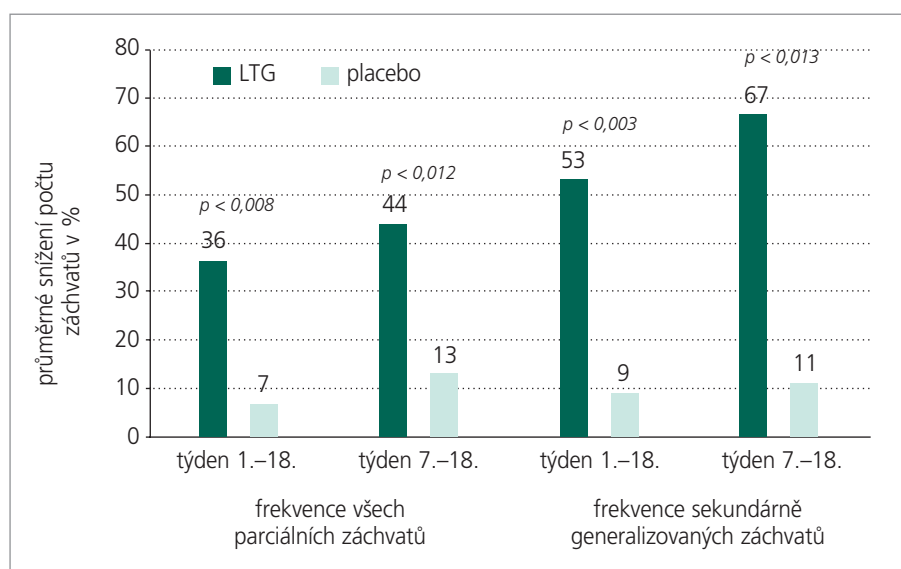
Nízký věk, růst a vývoj jsou faktory odlišující epilepsii v dětství a dospělosti a modifikující její prognózu [4–7]. Nejdůležitějším cílem dětského epileptologa je potlačení záchvatů. Distribuce záchvatových typů je různá v různých věkových kategoriích. Do 5 let věku mírně převažují generalizované záchvaty. U pacientů do 15 let je již zastoupení parciálních a generalizovaných záchvatů zhruba rovnocenné [4]. Z etiologického hlediska jsou u dětí a mladých dospělých nejčastější epilepsie idiopatické [4]. Nepotlačené epileptické záchvaty v dětství mohou mít neblahý vliv na psychomotorický vývoj a intelekt, schopnost vzdělávání a chování, stejně tak jako na šanci získat zaměstnání v dospělosti a na rodinné a sociální vztahy malých pacientů [8]. Bohužel i při adekvátní léčbě zůstává zhruba 20–30 % pacientů nekompensovaných [9] a i u těch dětí, které dosáhnou plné kompenzace záchvatů, je délka remise různá a často nedostatečná. Ukazují to výsledky prospektivní dánské studie, která sledovala velkou skupinu 453 dětí s nově diagnostikovanou epilepsií po dobu 5 let. I při adekvátní terapii mělo 24 % dětí,



Obr. 1. Prospektivní 5leté hodnocení 453 dětí s nově diagnostikovanou epilepsií. Délka konečné remise.



Obr. 2. LTG jako přídatná terapie u dětských pacientů s PS (procento pacientů s $\geq 50\%$ snížení frekvence záchvatů oproti stavu před zahájením terapie).



Obr. 3. LTG jako přídatná terapie u dětských pacientů s PS (celkové zlepšení frekvence záchvatů oproti stavu před zahájením terapie).

Tab. 1a. Parciální záchvaty s/bez sekundární generalizace.

Duchowny et al 1999 [17]: Autoři studovali účinnost přidatné léčby LTG v multicentrické, dvojitě zaslepené, PBO kontrolované studii, která byla realizována ve dvou paralelních větvích u 199 dětí a adolescentů (2–16 let) s PS. Pacienti byli randomizováni a dostali ke stávající léčbě navíc buď LTG (n = 98) nebo PBO (n = 101). Podmínkou zařazení do studie byly čtyři záchvaty během každého ze dvou po sobě následujících čtyřtýdenních časových úseků a v této době stabilní dávka dvou nebo méně AE vyjma felbamátu a gabapentinu. Udržovací dávka LTG se pohybovala v rozmezí 1–15 mg/kg/d. Obr. 2 a 3 ukazují procenta pacientů $\geq 50\%$ snížením frekvence PS a sGS oproti stavu před léčbou a průměrné celkové zlepšení frekvence záchvatů oproti stavu před léčbou. Pacienti s LTG měli i statisticky významně vyšší medián dnů bez záchvatů než skupina s PBO (28% vs 3% v uvedeném pořadí). Medián snížení PS i sGS byl u pacientů léčených LTG vyšší.

Tab. 1b. Generalizované záchvaty (včetně TA, JME, IS).

Bitton et al 2005 [20]: Autoři se zaměřili na účinnost a bezpečnost add-on léčby LTG u pacientů (2–55 let) s primárně GS v randomizované, dvojitě zaslepené a PBO kontrolované studii.

Trevathan et al 2005, 2006 [21, 22]: Trevathan a další ji následně vyhodnotili se zaměřením na podskupinu dětí a adolescentů (n = 45, 2–20 let). Počáteční dávka LTG byla 0,15–0,6 mg/kg/d, konečná dávka 2,7–12 mg/kg/d u pacientů 2–12 let. U pacientů 13–20 let byla iniciální dávka 12,5–50 mg/d a konečná po vytitrování 150–400 mg/d. Studie sestávala ze tří částí: a) startovací dávky; b) zvyšování dávky, během níž byl lék titrován až do konečné dávky (12 týdnů pro pacienty 2–12 roků, 7 týdnů u pacientů 13–20 let); c) udržovací dávky, během níž byly dávky LTG i ostatních AE udržovány stejné po dobu 12 týdnů. Celkové výsledky studie byly statisticky významné. Medián procentuálního snížení primárně GS oproti iniciální fázi (primární cíl) byl během celé léčby 77% pro LTG a 40% pro PBO (P = 0,044). Obdobné výsledky jsou patrné během titrační a udržovací fáze (obr. 4). Během fáze zvyšování a udržování dávky, 33% a 48% pacientů s LTG byly bez primárně GS, oproti 21% a 17% pacientům užívajícím PBO (P = 0,501, P = 0,051).

Frank et al 1999 [23]: Frank a další ověřili efekt a tolerabilitu LTG u 45 dětí (2–16 let) s nově diagnostikovanými TA. Studie typu „responder-enriched“ byla v první fázi otevřená, následující fáze byla již dvojitě zaslepená a PBO kontrolovaná. Pacienti začali s LTG 0,5 mg/kg/d po dva týdny, následující dva týdny jim pak byla dávka zvýšena na 1 mg/kg/d. Každý následující týden bylo další navýšení dávky o 1 mg/kg/d až do chvíle, kdy byli pacienti bez záchvatů i při HV během snímání EEG nebo dosáhli maximální denní dávky LTG 15 mg/kg/d. Maximální povolená dávka byla zvýšena ze 7 mg/kg/d na 15 mg/kg/d nebo absolutní limit 1000mg/d až poté, co 20 pacientů nebylo na původní dávce bez záchvatů, jak to vyžadoval design studie. Dobře kompenzovaní pacienti byli potom randomizováni mezi LTG (na efektivní dávku, která byla určena během otevřené fáze, medián 5 mg/kg/d) a PBO na 4 týdny nebo do doby, než se objevily záchvaty, potvrzené testem HV na EEG. Třicet ze 42 pacientů (71%), kteří dokončili fázi zvyšování dávek, bylo následně bez záchvatů na mediánu dávky 5 mg/kg/d (rozmezí 2–15 mg/kg/d). Osmnáct z 22 pacientů (82 %), jejichž dávka byla 15 mg/kg/d, bylo bez záchvatů. Dvacet osm pacientů se dostalo až do fáze dvojitě zaslepené studie, 14 s LTG a 14 s PBO. Signifikantně vyšší počet dětí užívajících LTG jako iniciální monoterapii bylo bez záchvatů ve srovnání s PBO, jak ukazuje obr. 5.

Morris et al 2004 [24]: Autoři ověřili účinnost LTG u JME v multicentrické, otevřené studii monoterapie LTG u pacientů 12-ti letých a starších, nově diagnostikovaných nebo užívajících VPA s neadekvátní kontrolou záchvatů či neakceptovatelnými NÚ. Průměrně byli pacienti dříve léčeni VPA 29 let starší (n = 63, rozmezí 12–50 let) a měli myoklonické záchvaty šest dní v měsíci. Během léčebné fáze (n = 51) byla průměrná dávka LTG 314 mg/d. Většina pacientů (86 %), kteří dokončili studii, nepozorovala žádný nárůst počtu myoklonických záchvatů při převedení z VPA na LTG. Většina pacientů (63 %) označila monoterapii LTG jako „mnohem lepší“ než VPA. Přibližně polovina (52 %) udávala $\geq 50\%$ snížení počtu dnů s myoklonickými záchvaty oproti počátečnímu stavu, u GTCS to bylo 50% a záchvatů typu absencí 82 %. Na konci léčebné fáze investigátoři zjistili, že 67 % pacientů, kteří studii dokončili, vykazovalo mírné, střední nebo výrazné zlepšení v celkovém klinickém stavu a 50 % pacientů trpělo méně NÚ než na počátku.

Timmings a Richens 1993 [25], Sharpe a Buchanan 1995 [26]: Tyto studie přinesly obdobné výsledky.

Veggiotti et al 1994 [27]: Méně časté jsou údaje o efektu add-on terapie LTG u infantilních spazmů (IS), ale existují. Příkladem je tato studie. Jednalo se IS refrakterní na léčbu steroidy, VPA, BZP a VGB. LTG byl efektivní zhruba u 30 % dětí (9 z 30 dětí).

Uldall et al 1993 [28]: Ojedinelá studie o efektu LTG u pacientek s Rettovým syndromem.

Schimschock et al 2005 [29]: Léčili nově diagnostikované pacienty s JME (n = 29, průměrný věk 24, rozpětí 12–50 let), průměrnou dávkou LTG 317 mg/d (v rozmezí 100–500 mg/d). Během léčebné fáze mělo 58 % pacientů snížen počet dnů s myoklonickými záchvaty o $\geq 50\%$, u pacientů s GTCS to bylo 56 % a u pacientů s absencemi 38 %. Dva pacienti (7%) udávali 25 % nárůst počtu myoklonických záchvatů oproti počátku. Na konci léčebné fáze investigátoři zjistili, že 72 % pacientů mělo mírné, střední nebo výrazné zlepšení v celkovém klinickém stavu oproti počátku studie.

Eriksson et al 1998 [30]: Provedli dvojitě zaslepenou, PBO kontrolovanou zkříženou (crossover) studii přidatné terapie LTG u 30 dětí (2–10 let) s generalizovanou epilepsií nereagující na léčbu. Pacienti, kteří reagovali na léčbu v otevřené studii, postoupili do dvojitě zaslepené (n = 17). Devět z 15 pacientů (60 %), kteří dokončili dvojitě zaslepenou fázi, vykazovalo snížení počtu záchvatů o $> 50\%$ ve srovnání s PBO (P < 0,0001).

TA – typické absence, JME – Juvenilní myoklonická epilepsie, GS – generalizované záchvaty, GTCS – generalizované tonicko klonické záchvaty, IS – infantilní spazmy, HV – hyperventilace, NÚ – nežádoucí účinky, VPA – valproát, BZP – benzidiazepiny, VGB – vigabatrin

Tab. 1c. Záchvaty spojené s Lennox-Gastautovým syndromem.

Motte et al 1997 [31]: Zkoumali použití LTG jako přídatné terapie u LGS v dvojité zaslepené, PBO kontrolované studii u 169 pacientů ve věkovém rozmezí 3–25 let. Pacienti zařazení do studie museli mít alespoň jeden záchvat každý druhý den a alespoň jeden typ převážně generalizovaného záchvatu, včetně tonicko-klonických záchvatů a drop atak (atonických, tonických, ale převážně myoklonických). Pacienti byli randomizováni a následných 16 týdnů užívali spolu s ostatními svými AE (max. třemi) buď LTG (n = 79) nebo PBO (n = 90). Dávkování bylo odvozeno od tělesné váhy a ostatních užívaných AE. Primární cíl léčby byl medián snížení hlavních motorických záchvatů 50% oproti stavu před zahájením studie. Medián poklesu všech hlavních záchvatů, drop atak a tonicko-klonických záchvatů za týden pro léčebné týdny 1 až 16 se výrazně snížil v porovnání s PBO, jak ukazuje Obrázek 6. 33% pacientů s LTG oproti 16% pacientů léčených PBO popisovalo $\geq 50\%$ snížení počtu všech hlavních záchvatů během 1. až 16. týdne léčby ($P = 0,01$). Počet dnů bez záchvatů stoupl u skupiny s LTG o 17% v průběhu 1. až 16. týdne, u skupiny s PBO k nárůstu počtu dnů bez záchvatů došlo jen v 3%. AA se významně nesnížily, tyto záchvaty je však obtížné správně diagnostikovat a kvantifikovat.

Donaldson 1997 [32], Dulac a Kaminska 1997 [33]: Obdobné výsledky u LGS přinesly i další studie.

LGS – Lennox-Gastautův syndrom, AA – atypické absence

Tab. 1d. Účinnost LTG na různé typy záchvatů.

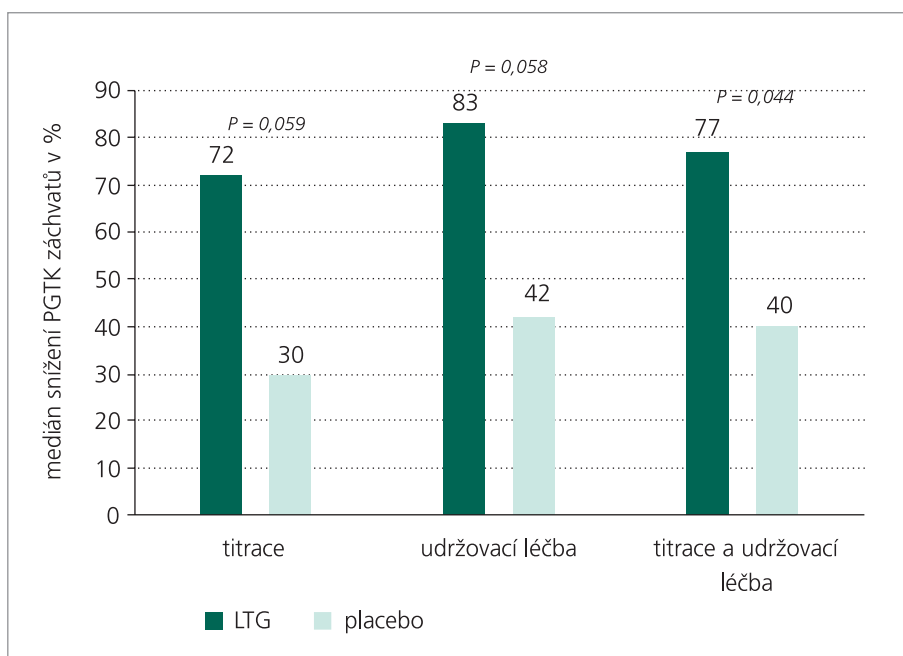
Besag et al 1995 [34]: Autoři přinesli společné výsledky z pěti otevřených studií s add-on terapií LTG u dětí ve věku od 2–12 let a farmakoresistentní epilepsii a ty ukázaly efekt na různé typy PS a GS. Zařazeny byly děti s nejméně dvěma typy záchvatů. Výsledky ukázaly, že u 60 ze 175 hodnocených dětí (34 %) došlo ke snížení frekvence záchvatů nejméně o 50 %, z toho bylo 29 % (31 %) z 95 pacientů s PS a 27 (30 %) z 89 pacientů s GTCS. Částečná účinnost byla prokázána i u pacientů s TA, myoklonickými záchvaty a atonickými záchvaty (Obrázek 7).

Besag et al 1997 [35]: O 2 roky později opět prokázali, že nedošlo ve srovnání s obdobím před zahájením léčby ke snížení účinnosti add-on terapie či monoterapie LTG, když byl dětem a mladistvým ve věku 2–19 let s farmakoresistentní epilepsií podáván po dobu delší než 4 roky. Obrázek 8 ukazuje celkové hodnocení kompenzace záchvatů během dlouhodobé léčby LTG ve srovnání s 3měsíčním výchozím stavem. Ve 168. týdnu sledování bohužel pokračovalo jen jediné centrum, proto je počet pacientů nízký.

Schlumberger et al 1994 [36]: Otevřená studie s add-on terapií LTG, ve které klesla průměrná frekvence záchvatů u 117 dětí s refrakterní epilepsií z 260 ± 103 /měsíc na 92 ± 19 /měsíc ($p = 0,0001$), což znamená průměrnou redukci o 65 %.

Uvebrant a Bauzienne 1994 [37], Steinhoff et al 2005 [38]: Další studie s obdobnými výsledky.

PS – parciální záchvaty, GS – generalizované záchvaty, GTCS – generalizované tonicko-klonické záchvaty, TA – typické absence



Obr. 4. Medián procentuálního snížení PGTK záchvatů oproti iniciační fázi během celé léčby. Výsledky jsou patrné již během titrační a udržovací fáze.

tedy 1 dítě ze 4, délku plné kontroly záchvatů kratší než 1 rok a pouze 14 % dětí mělo remisi 5 let (obr. 1) [10]. Některé děti jsou navíc handicapovány i NÚ léčby, které mohou mít rovněž vliv na vyvíjející se centrální nervový systém (CNS) a v některých případech mohou rovněž negativně modifikovat schopnost učení, paměť a chování. Proto stejně důležitým cílem jako plná kompenzace záchvatů je i eliminace či minimalizace NÚ léčby.

V dětské epileptologii mohou být příčiny neúspěchu mnohdy i objektivní. Stejně jako u dospělých pacientů je i u dětí a mladistvých zásadní farmakoterapie. Rozhodně preferujeme monoterapii před polyterapií. U řady epileptických syndromů s věkovou vazbou se ale vyskytuje současně několik záchvatových typů, proto se mnohdy racionální polyterapii nevyhneme. Při terapeutických úvahách je žádoucí před klasifikací epileptických záchvatů upřednostnit syndromologický

Tab. 1e. Efekt LTG na chování a náladu u dětí a adolescentů s epilepsií.

Motte et al 1997 [31]: Pozitivní efekt byl zmíněn v již citované studii u pacientů s LGS. Rodiče nebo opatrovníci ve svém hodnocení uváděli, že při léčbě LTG došlo u pacientů ke zlepšení celkového tělesného stavu (73 % pro LTG, 50 % pro PBO). Zároveň došlo ke zlepšení nálady a celkové kvality života.

Pressler et al 2005 [39]: Autoři hodnotili vliv poklesu epileptiformních EEG výbojů na chování 61 dětí a adolescentů (7–17 roků) s poruchami chování a dobře kontrolovanou epilepsií nebo málo aktivními záchvaty ve dvojité zaslepené, PBO kontrolované, zkřížené studii. Ambulantní EEG a hodnocení chování bylo provedeno při vstupu do studie a po ukončení jednotlivých fází léčby. LTG nebo PBO bylo přidáno k užívanému AE, oboje na 13 týdnů. Dávka LTG v závislosti na věku (více či méně než 12 let věku) a na spoluužívání VPA. Pacienti, u kterých se objevilo výrazné snížení frekvence nebo trvání výbojů během léčby LTG, měli i výrazně zlepšené hodnocení chování ($P < 0,05$). Tento efekt byl pozorován převážně u pacientů s PS ($P < 0,005$). Výsledky nebyly ovlivněny charakterem randomizace, změnou frekvence záchvatů ani inteligenčním kvocientem (IQ).

Uvebrant a Bauziene 1994 [37]: Studovali účinnost add-on terapie LTG (průměrná dávka 4,5 mg/kg/d, rozmezí 0,6–15,7 mg/kg/d) v terapii epilepsie nereagující na léčbu u 50 dětí. Ze 45 dětí, které léčbu užívaly průměrně po 14 měsících, u 5 záchvaty vymizely zcela a u 16 se frekvence záchvatů snížila o 30 %. Rodiče 24 pacientů pozorovali u svých dětí zlepšení mentálního stavu, včetně lepšího kontaktu, delší schopnosti udržet pozornost, zvýšené bdělosti a menší iritability. Autistické symptomy se během léčby LTG zmenšily u 8 ze 13 autistických dětí. U dvou ze tří dětí s těžkou hyperaktivitou s deficitem pozornosti došlo k výraznému zlepšení.

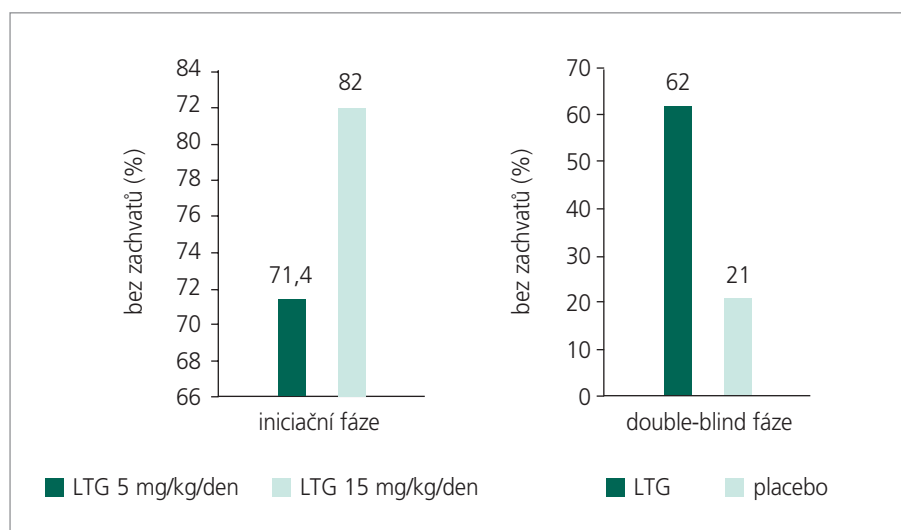
Franz et al 2001 [40]: Studie ukazuje zkušenost s LTG u 57 pacientů (5–35 let) s tuberózní sklerózou. Ke zlepšení v oblasti chování a bdělosti došlo u 18 z nich (32 %), beze změny zůstalo 38 pacientů (67 %) a ke zhoršení došlo u 1 pacienta (2 %).

Coppola a Pascotto 1997 [41]: Ve studii byly zjištěny pozitivní i negativní odezvy. LTG byl podáván po dobu průměrně 7 měsíců (1–24 měsíců) v průměrné dávce 125 mg/d (rozmezí 25–300 mg/d) jako přídatné léčivo u 37 dětí a adolescentů (průměrně 12 let) s refrakterní epilepsií a psychickým opožděním. Dvě děti trpěly během léčby nespavostí nebo hyperexcitabilitou, u jednoho pacienta se objevily symptomy podobné psychotickým (extrémní agresivita, delirium), které ustoupily brzy po snížení dávky LTG. U dvou dětí pozorovali autoři zlepšení pozornosti a nálady. V obou těchto případech byl LTG přidán k VGB a VPA.

Buchanan 1995 [42]: Použil LTG (průměrná dávka 5,7 mg/kg/d, rozmezí 0,8–10,4 mg/kg/d) jako přídatný lék nebo monoterapii k léčbě 34 pacientů (průměrný věk 14,4 roku, rozmezí 3–26 let) s epilepsií nereagující na léčbu a mozkovým poškozením. Léčba trvala průměrně jeden rok (rozmezí 0,5–2 roky). U 80 % dětí pod 4 roky bylo rodiči nebo opatrovníky pozorováno zlepšení kvality života (QoL), charakterizované zvýšením bdělosti, bystrosti a zlepšením řečových funkcí a pohyblivosti. 77 % adolescentů a mladých dospělých došlo ke zlepšení v kvalitě života (QoL) primárně charakterizované zvýšenou bdělostí a funkční nezávislostí.

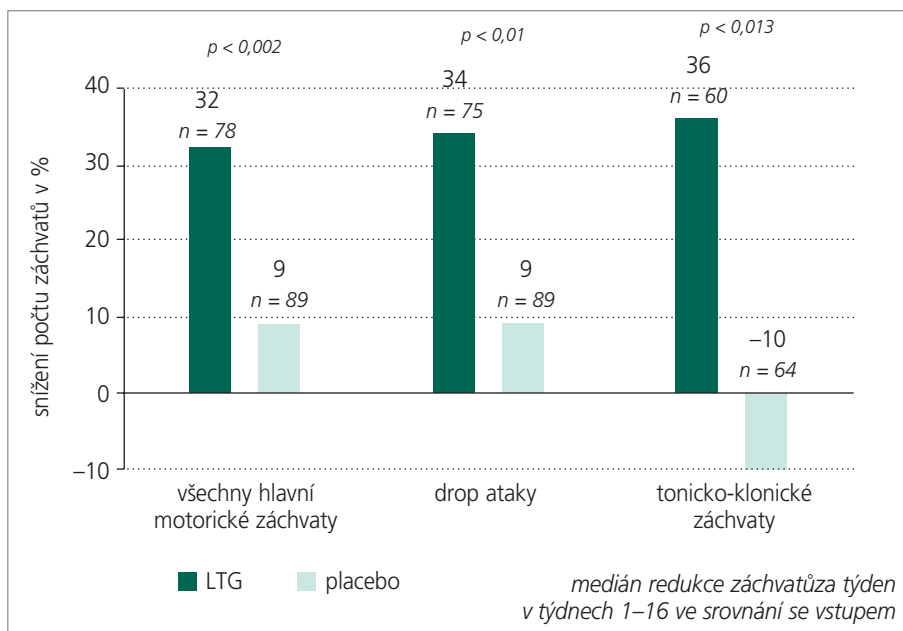
LGS – Lennox-Gastautův syndrom, PS – parciální záchvaty

klasifikační přístup. Správná klasifikace epilepsie v dětství má zásadní dopad na výběr správného léku a lepší individuální prognózu epilepsie. Dokladovatelné je to u benigní epilepsie s rolandickými (centro – temporálními) hroty (BERS). V případě této epilepsie s normálně příznivým průběhem může nasazení karbamazepinu (CBZ) neblaze modifikovat její průběh a prognózu a měnit ji do obrazu atypické benigní rolandické epilepsie nebo indukovat negativní myoklonické záchvaty. Je to i přesto, že se na úrovni klasifikace záchvatů jedná o PS s případnou sekundární generalizací (sGS) a terapie CBZ se jeví jako indikovaná [11,12,13]. Vlivem postnatálně pokračujícího vývoje CNS se mnohdy s věkem i individuálně vyvíjí a mění typy epileptických záchvatů i syndromů, a tím některá původně účinná AE pozbývají účinnost. Dobrým příkladem je geneze Ohtaharova syndromu do syndromu Westova (WS) a později do Lennoxova-Gastautova syndromu (LGS). Jmenované epilepsie navíc pa-

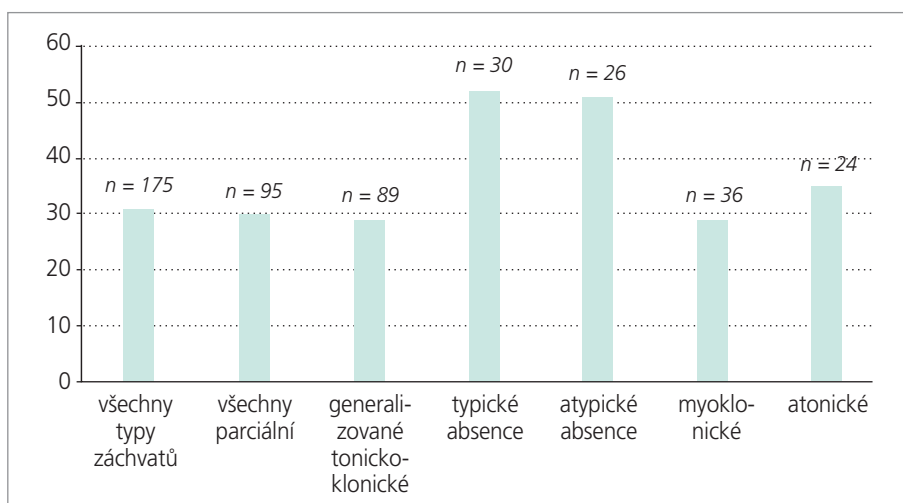
**Obr. 5. Účinnost LTG v monoterapii u TA u dětí.**

tří mezi katastrofické dětské epileptické encefalopatie, které jsou typické velmi nepříznivým průběhem, a terapeutické úspěchy i při správném postupu jsou výjimkou.

Epilepsie v dětství a mládí je jednoznačně závažným zdravotním i sociálním problémem. U řady dětských i mladých pacientů je to počátek celoživotního onemocnění.



Obr. 6. Pacienti léčení LTG měli signifikantně větší redukci ve frekvenci záchvatů než pacienti léčení PBO.



Obr. 7. Poměr dětí s redukcí frekvence záchvatů o nejméně 50% dle typu záchvatů.

Naštěstí nejzávažnější důsledky záchvatů, jakým je úmrtí, včetně syndromu náhlé smrti (SUDEP, sudden unexpected death in epilepsy) se v dětství a mládí vyskytují s menší incidencí než v dospělosti [14]. V oblasti osvěty bylo už uděláno mnoho, ale přesto někteří mladí pacienti s epilepsií stále pocítují určitou sociální stigmatizaci a předsudky.

Indikační spektrum lamotriginu v dětství a adolescenci

LTG je považován za širokospektré AE a před uvedením do klinické praxe u dětí a mladi-

stých byla jeho účinnost a bezpečnost prokázána řadou dvojité – slepých randomizovaných klinických studií. V současnosti je příznivá i jeho cena, která díky nástupu generických preparátů od poloviny roku 2005, významně klesla. Od roku 2002 je LTG u dětských pacientů od 2 let indikován ke kombinované léčbě epilepsií s parciálními a generalizovanými záchvaty, včetně záchvatů tonicko-klonických (GTCS) a záchvatů v rámci LGS. Poté, co se při kombinované terapii podaří epilepsii zvládnout, lze ukončit souběžnou aplikaci ostatních AE a pokračovat

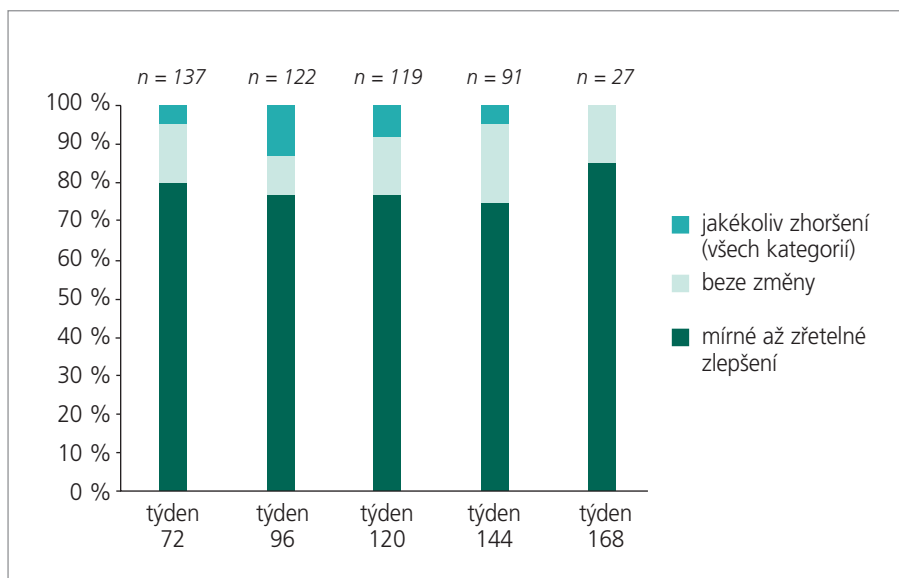
monoterapií LTG, což se týká především pacientů nad 12 let věku a starších dívek, kdy je vhodné vzhledem k možnému otehotnění ukončení původní léčby vaproátem (VPA) či karbamazepinem (CBZ). Od roku 2005 je LTG indikován i jako monoterapie u typických absencí (TA). U dětí a adolescentních pacientů nad 12 let je indikační spektrum stejné jako v dospělosti, tedy kombinovaná farmakoterapie nebo monoterapie epilepsie s PS a GS, včetně GTCS a záchvatů spjatých s LGS a monoterapie TA. Od roku 2002 je u pacientů starších 18 let indikován k prevenci poruch nálady (epizod deprese, manie, hypomanie a smíšených epizod). Hlavním mechanismem antiepileptického účinku je blokáda na napětí závislých Na-kanálů, jejímž výsledkem je stabilizace neuronální membrány s inhibicí uvolnění excitačních aminokyselin, zvláště glutamátu a aspartátu, které jsou asociovány se záchvatovou aktivitou [15,16]. Tento hlavní mechanismus účinku nevysvětluje účinnost LTG u primárně generalizovaných záchvatů typu absencí a myoklonií.

Účinnost lamotriginu na různé typy záchvatů a epilepsií

V tab. 1. a–e souhrnně a přehledně rekapitulují zásadní studie prokazující širokospektrou účinnost LTG u dětí a mladistvých u záchvatů parciálních, sekundárně generalizovaných, primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů, záchvatů v rámci Lennoxova-Gastautova syndromu, juvenilní myoklonické epilepsie (JME), Westova syndromu (WS, infantilní spazmy IS) a Rettova syndromu (RS). Uvádím studie s přídatnou terapií i monoterapií, všimám si případného velmi vítaného dalšího pozitivního efektu LTG na chování a náladu léčených pacientů. U kontrolovaných studií posuzujících efekt přídatné terapie LTG na chování se ukázalo signifikantní zlepšení chování, řeči, nonverbální komunikace a hrubé motoriky u dětí a adolescentů s LGS a u pacientů s dobře kompenzovanou epilepsií a poklesem EEG epileptických výbojů. Některé otevřené studie rovněž popisují pozitivní efekt LTG na chování a náladu u dětí s epilepsií, ale některé přinášejí i negativní reference.

Nejdůležitější nežádoucí účinky lamotriginu v dětství a adolescenci

Asi nejobávanějším NÚ při použití LTG v dětství je závažný kožní exantém (rash). Je obvykle makulopapulózní a šíří se z obličeje na trup i končetiny. Mohou se vyskytnout i iniciální systémové projevy: malátnost, nevolnost, teplota, bolesti kloubů a svalů, lymfadenopatie a eozinofilie. Četnost závažného exantému, který vyžaduje hospitalizaci a přerušování terapie LTG, je u pediatrických pacientů vyšší než u dospělých. Kromě závislosti na věku je prokázáno, že riziko exantému stoupá při kombinaci LTG s VPA, překročením iniciální doporučené dávky a rychlosti titrace LTG. Samozřejmě ještě vyšší riziko přináší kombinace těchto chyb. Data z mnoha studií shrnují, že incidence exantému asociovaného s hospitalizací u dětí pod 12 let je od 1:300 do 1:100, zatímco v dospělosti je obvykle udávána incidence 1 na 1000 [43]. Vzácně (u jednoho promile pacientů) byly popsány i velmi závažné a dokonce život ohrožující kožní reakce, které zahrnují erythema bulosum multiforme, Stevensův-Johnsonův syndrom a toxickou epidermální nekrolýzu. Většina závažných kožních reakcí se objeví mezi 2.–4. týdnem od začátku léčby LTG, pozdější výskyt je spíše ojedinělý. V naprosté většině reakce odezní po ukončení terapie, vzácně však mohou zůstat jizvy a zcela ojediněle byla dokonce popsána i úmrtí. Opatrnosti je třeba zvláště u dětí s výrazně pozitivní anamnézou pro alergické reakce. Při dodržování pravidel administrace LTG se riziko exantému významně minimalizovalo [44,45]. Idiosynkratické reakce typu exantému jsou individuální a obtížně předvídatelné. Mohou být nezávislé na dávce léku a vzniknout při prvním i opakovaném podání LTG, a proto je vždy při jeho nasazení nutné pacienta a především jeho rodiče na iniciální příznaky hypersenzitivity upozornit s tím, že to může být i horečka či lymfadenopatie. Pokud se symptomy hypersenzitivity objeví, musí pacient vyhledat lékaře, a pokud nebude zjevná jiná etiologie, je nutností léčbu LTG ukončit. Oproti studiím s placebem je LTG asociován jen s mírným zvýšením rizika CNS vázaných NÚ, jako je závrať, tremor, ataxie a diplopie, s gastrointestinálními NÚ (nauzea) a s NÚ spjatými s vylučovacím systémem (infekce). Incidence



Obr. 8. Účinnost LTG při dlouhodobém podávání u dětí.

Tab. 2. Doporučení dávkování a titrace LTG v dětství a adolescenci.

Add-on terapie	Souběžná antiepileptika	
	Adolescenti	Ostatní
Týdny 1 a 2	12.5 mg denně	50 mg denně
Týdny 3 a 4	25 mg denně	50 mg dvakrát denně
Udržovací dávka	50–100 mg* dvakrát denně	100–200 mg* dvakrát denně
Děti	Valproát	Ostatní
Týdny 1 a 2	0.15 mg/kg	0.6 mg/kg
Týdny 3 a 4	0.3 mg/kg	1.2 mg/kg
Zvyšování	0.3 mg/kg	1.2 mg/kg
Udržovací dávka	1–5mg/kg*	5–15 mg/kg*
Jako monoterapie	Adolescenti	Děti
Týdny 1 a 2	25 mg denně	0.5 mg/kg
Týdny 3 a 4	25 mg dvakrát denně	1 mg/kg
Udržovací dávka	50–100 mg* dvakrát denně	2–8 mg/kg*

* Vyšší dávkování může být užito při persistenci záchvatů a dobré toleranci

je nižší při monoterapii než při kombinované terapii. Výsledky placebem kontrolovaných studií s přídatnou terapií ukazují, že 85 % pacientů léčených LTG hlásí NÚ a ve skupině s placebem je to 83 % [43,46]. Časně nežádoucí účinky, které pozorujeme již v průběhu titrace, můžeme obvykle očekávat a jsou částečně závislé na dávce. Opatření, které problém řeší, je zpomalení titrace a snížení dávky. Chronické nežádoucí účinky u terapie LTG prakticky nevidáme a zpožděné NÚ ze-

jména teratogenita má při monoterapii LTG lepší profil než u AE 2. generace. VPA a CBZ jsou v tomto smyslu hodnoceny jako jednoznačně rizikové, což potvrzují výsledky z různých těhotenských registrů. Zmíněné riziko výrazně narůstá při kombinované terapii s CBZ, ale především s VPA. 13 studií u 1 096 dětí s různými typy záchvatů prokázalo, že většina nežádoucích účinků asociovaných s terapií LTG je mírné až střední intenzity a nejsou důvodem k ukončení léčby LTG.

Management lamotriginu v dětství a adolescenci

Metabolismus AE je závislý na věkové kategorii a je fyziologicky různý nejen v dětství a adolescenci, ale i dokonce v různých dětských věkových kategoriích. Už tak málo přehlednou fyziologickou situaci absorpce, distribuce, vazby na plazmatické proteiny, clearance a poločasu AE u dětí a mladistvých ještě dále komplikují patologické stavy a zevní vlivy. Všeobecně lze říci, že novorozenci metabolizují AE pomalu a je snadnější je intoxikovat. Po několika týdnech života se intenzita metabolismu většiny AE zvyšuje a optimální sérové hladiny lze docílit jen podáváním vyšších dávek. Později se potřeba vyšších dávek postupně snižuje, protože se metabolismus léků stává pomalejším. Tyto změny nemusejí být výhodné. Například u adolescentů, kteří pokračují v medikaci z dětství, se může objevit nechtěné předávkování [47].

Doporučené dávkování LTG u dětí od 2 let a v adolescenci shrnuje tab. 2.

U mladších dětí není zatím užívání LTG doporučeno, i když existují reference [48] a v dohledné době se tak má stát. U pacientů ve věku 2–12 let užívajících VPA, ať už samostatně či v kombinaci, je doporučeno iniciální dávkování 0,15 mg/kg/d v jedné dávce po 2 týdny, a pak velmi pomalá titrace dle doporučení na udržovací dávku 1–5 mg/kg/d 1–2× denně, maximálně 200 mg/d. U dětí stejné věkové kategorie s medikací AE indukujícími jaterní enzymy je iniciální dávka 0,6 mg/kg/d ve dvou denních dávkách s velmi pomalou titrací dle doporučení na udržovací dávku 5–15 mg/kg/d ve dvou denních dávkách. U dětí starších 12 let je dávkování stejné jako u dospělých pacientů. Při současném podávání VPA je iniciální dávka 12,5 mg první 2 týdny a pak pomalá postupná titrace dle doporučených schémat až do udržovací dávky 100–200 mg jednou denně nebo ve dvou dílčích dávkách. Pokud užívají induktory jaterních enzymů, iniciální dávka je 25–50 mg a udržovací 200–400 mg/d. Výše konečné dávky se u dětí i mladistvých řídí i individuální snášenlivostí a v indikovaných případech může přesáhnout i doporučené hranice. V pediatrické epileptologii velmi vítáme tzv. „baby friendly“ lékové formy, což jsou v případě preparátu Lamictal žvýkáci 2, 5 a 25 mi-

ligramové tablety. Praktická jsou i balení pro add-on nasazení. V žádném případě nedoporučuji titrovací schéma překračovat, protože to významně zvyšuje bezpečnost a tolerabilitu LTG, ale je pravdou, že pomalá titrace je určitou nevýhodou LTG, zvláště u pacientů, kde jsou záchvaty velmi aktivní. V těchto případech je nutností kvalitní informovanost rodičů či opatrovníků s vysvětlením důvodů opatrnosti.

LTG podléhá četným lékovým interakcím. V praxi asi nejvýznamnější je si uvědomit, že silně interferuje s VPA (inhibitor jaterních enzymů) s výsledkem elevace sérové hladiny LTG, a proto dávka LTG, pokud je s VPA kombinován, musí být redukována zhruba na polovinu zvláště u dětí pod 30 kg váhy. Pokud se vysazují původní AE s cílem monoterapie LTG, nebo pokud se naopak do kombinace AE zahrnující LTG přisazují jiná AE, je nutné brát v úvahu možnost ovlivnění farmakokinetiky LTG oběma směry. O možných interakcích s ostatními AE informuje práce Maye et al [49]. Převedení z kombinace VPA+LTG na monoterapii LTG možné je, ale patří mezi nejsložitější: je třeba počítat s faktem, že po úplném vysazení VPA je nutno k udržení stejné plazmatické hladiny LTG jeho dávku zvýšit až na dvojnásobek. Převedení na monoterapii LTG z kombinace s AE indukujícím jaterní enzymy (CBZ, fenytoin, fenobarbital-PB a primidon) je také možné, ale v konečné fázi je dobré dávku LTG snížit (dle tolerance a efektu). Vhodná není současná konverze 2 či více AE. Při nevysvětlitelných negativních výkyvech dosud kompenzovaných záchvatů a výskytu nežádoucích účinků je u dětských a mladých pacientů velkou pomocí možnost vyšetření sérových hladin LTG s doporučeným rozmezím 1,5–10 (–20) ug/ml. Pomáhá rozpoznávat věkově podmíněnou aktivitu metabolismu LTG a správně postupovat při změnách léčby, zvláště těch spojených s vysazováním či přisazováním jiných AE. Také odhalí nespolečnou práci pacienta, se kterou se setkáváme hlavně v adolescenci, kdy rodiče užívání tablet už často s důvěrou ponechávají na svých dětech, ale ty je někdy neberou vůbec nebo je berou nepravdělně. U dětí a adolescentů obecně vidáme menší podíl komorbidit a tím i komedikací než v dospělosti. Opatrní musíme být při nasazení hormonální antikoncepce (HAK), kdy je

možné snížení hladiny LTG, a to by mohlo vést k výskytu záchvatu. S opačným problémem se můžeme setkat při vysazení HAK.

Možnost zhoršování epilepsií lamotriginem

LTG patří k širokospektrým AE, a proto je jeho potenciál k selektivnímu (specifickému) horšení záchvatů či syndromů velmi nízký. Horšením rozumíme zvýšení počtu či intenzity stávajících záchvatů, nebo objevení se zcela nového typu záchvatů. Selektivita zhoršování může být specifická dle typu záchvatu, ale často jen dle typu syndromu. Dané AE tedy nutně nehorší určitý typ záchvatu u všech typů syndromů. Jedná se o celkem dobře předvídatelný efekt, a proto je lépe LTG v těchto několika málo případech nenasazovat vůbec. Zhoršení myoklonických záchvatů popisují nečetné práce u těžké myoklonické epilepsie Dravetové (SMEI) [50]. U tohoto syndromu musíme mít však na mysli jeho celkově katastrofický průběh. Zcela ojedinělé reference existují i o zhoršování myoklonií u JME [51,52]. Z idiopatických fokálních epilepsií je vhodná opatrnost u benigní rolandické epilepsie s centro-temporálními/rolandickými hroty (BECTS, BERS). Jedná se o syndrom dětského věku výrazně náchylný k selektivní agravaci hlavně CBZ a PB. V literatuře existuje i ojedinělá reference o obdobně nepříznivém efektu LTG [53,54].

Závěr

V péči dětského epileptologa jsou děti a mladiství od novorozeneckého věku až do adolescence, což představuje vysokou náročnost na správné terapeutické přístupy, které jsou v některých případech odlišné od dospělosti. LTG je širokospektrým a cenově poměrně příznivým AE, který je v pediatrické epileptologii hojně užíván. Určitou nevýhodou je nutnost pomalého zvyšování dávky a dodržení a znalost doporučených dávkovacích, titračních postupů a interakcí zvyšuje jeho tolerabilitu a bezpečnost. Je účinný na řadu parciálních i generalizovaných záchvatů a v některých případech zlepšuje i kognitivně behaviorální profil malého nebo mladého pacienta.

Literatura

1. Cowan LD, Bodensteiner JB, Leviton A, Doherty L. Prevalence of the epilepsies in chil-

- dren and adolescents. *Epilepsia* 1989; 30: 94–106.
2. Eriksson KJ, Koivikko MJ. Prevalence, Classification, and Severity of Epilepsy and Epileptic Syndromes in Children. *Epilepsia* 1997; 38(12): 1275–82.
 3. Waaler PE, Blom BH, Skeidsvoll H, Mykletun A. Prevalence, Classification, and Severity of Epilepsy in Children in Western Norway. *Epilepsia* 2000; 41(7): 802–810.
 4. Hauser WA. Seizure disorders: the changes with age [review]. *Epilepsia* 1992; 33(Suppl 4): S6–14.
 5. Sillanpää M. Children with epilepsy as adults: outcome after 30 years of follow-up. *Acta Paediatr Scand* 1990; Suppl 368: 1–78.
 6. Sillanpää M. Long-term outcome of epilepsy. *Epileptic Disord* 2000; 2: 79–88.
 7. Chevrie JJ, Aicardi J. Convulsive disorders in the first year of life: neurologic and mental outcome and mortality. *Epilepsia* 1978; 19: 67–74.
 8. Shinnar S, Pellock JM. Update on the epidemiology and prognosis of pediatric epilepsy. *J Child Neurol* 2002 Jan; 17(Suppl 1): S4–17.
 9. Pugh CB, Garnett WR. Current issues in the treatment of epilepsy. *Clinical Pharmacy* 1991; 10: 335–58.
 10. Arts WF, Brouwer OF, Peters AC, Stroink H, Peeters EA, Schmitz PI et al. Course and prognosis of childhood epilepsy: 5-year follow-up of the Dutch study of epilepsy in childhood. *Brain* 2004; 127: 1774–1784.
 11. Guerrini R, Belmonte A, Strumia S, Hirsch E. Exacerbation of epileptic negative myoclonus by carbamazepine or phenobarbital in children with atypical benign rolandic epilepsy. *Epilepsia* 1995; 36(Suppl 3): S65.
 12. Parmeggiani L, Seri S, Bonanni P, Guerrini R. Electrophysiological characterization of spontaneous and carbamazepine-induced epileptic negative myoclonus in benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes. *Clin Neuropharmacol* 2004 Jan; 115(1): 50–58.
 13. Elger C, Bauer J, Scherrmann J, Widman G. Aggravation of focal epilepsies by antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1998; Suppl 3: S15–S18.
 14. O'Donoghue MF, Sander JW. The mortality associated with epilepsy with particular reference to sudden unexpected death: a review. *Epilepsia* 1997; 38: 31–46.
 15. Leach MJ, Randall AD, Stefani A et al. Lamotrigine: mechanism of action. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS et al (Eds). *Antiepileptic drugs*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2002: 363–369.
 16. Leach MJ et al. Lamotrigine: mechanisms of action. In: Levy RH et al (Eds). *Antiepileptic drugs*. 4th ed. New York: Raven Press 1995: 861–869.
 17. Duchowny M, Pellock JM, Graf WD, Billard C, Gilman J, Casale E et al. A placebo-controlled trial of lamotrigine add-on therapy for partial seizures in children. *Neurology* 1999; 53: 1724–1731.
 18. Duchowny M, Kustra RP, Warnock B. Onset of action of lamotrigine in children with partial seizures. Poster presented at the Annual Meeting of the Child Neurology Society, Ottawa, Canada, October 13–16, 2004.
 19. Parmeggiani L, Belmonte A, Ferrari AR, Perucca E, Guerrini R. Add-on lamotrigine treatment in children and young adults with severe partial epilepsy: an open, prospective, long-term study. *J Child Neurol* 2000; 15: 671–674.
 20. Biton V, Sackellares JC, Vuong A, Hammer AE, Barrett PS, Messenheimer JA. Double-blind, placebo-controlled study of lamotrigine in primary generalized tonic-clonic seizures. *Neurology* 2005; 65: 1737–1743.
 21. Trevathan E, Kerls SP, Hammer AE. Double-blind, placebo-controlled evaluation of lamotrigine adjunctive therapy in children and adolescents with primary generalized tonic-clonic seizures. Poster presented at the 57th Annual Meeting of the American Academy of Neurology, Miami Beach, FL, April 9–16, 2005.
 22. Trevathan E, Kerls SP, Hammer AE, Vuong A, Messenheimer JA. Lamotrigine Adjunctive Therapy Among Children and Adolescents With Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures. *Pediatrics* 2006; 118: 371–378.
 23. Frank LM, Enlow T, Holmes GL, Manasco P, Concannon S, Chen C et al. Lamictal (lamotrigine) monotherapy for typical absence seizures in children. *Epilepsia* 1999; 40: 973–979.
 24. Morris GL, Hammer AE, Kustra RP, Messenheimer JA. Lamotrigine for patients with juvenile myoclonic epilepsy following prior treatment with valproate: results of an open-label study. *Epilepsy Behav* 2004; 5(4): 509–512.
 25. Timmings PL, Richens A. Efficacy of lamotrigine as monotherapy for juvenile myoclonic epilepsy: pilot study results. *Epilepsia* 1993; 34(Suppl 2): S160.
 26. Sharpe C, Buchanan N. Juvenile myoclonic epilepsy: diagnosis, management and outcome. *Med J Aust* 1995; 162: 133–134.
 27. Veggjotti P, Cieuta C, Rex E, Dulac O. Lamotrigine in infantile spasms. *Lancet* 1994; 344: 1375–1376.
 28. Uldall P, Hansen FJ, Tonnby B. Lamotrigine in Rett syndrome. *Neuropediatrics* 1993; 24: 339–340.
 29. Schimschock JR, Hammer AE, Kustra RP. Effects of lamotrigine monotherapy in patients with newly diagnosed juvenile myoclonic epilepsy: An open-label study. *Curr Ther Res* 2005; 66(3): 230–237.
 30. Eriksson AS, Nergårdh A, Hoppu K. The efficacy of lamotrigine in children and adolescents with refractory generalized epilepsy: a randomized, double-blind, crossover study. *Epilepsia* 1998; 39: 495–501.
 31. Motte J, Trevathan E, Arvidsson JF, Barrera MN, Mullens EL, Manasco P. Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome. Lamictal Lennox-Gastaut Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1807–1812.
 32. Donaldson JA, Glauser TA, Olberding LS. Lamotrigine adjunctive therapy in childhood epileptic encephalopathy (The Lennox-Gastaut Syndrome). *Epilepsia* 1997; 38: 68–73.
 33. Dulac O, Kaminska A. Use of Lamotrigine in Lennox-Gastaut and Related Epilepsy Syndromes. *J Child Neurol* 1997; 12(Suppl 1): S23–28.
 34. Besag FM, Wallace SJ, Dulac O, Alving J, Spencer SC, Hosking G. Lamotrigine for the treatment of epilepsy in childhood. *J Pediatr* 1995; 127: 991–997.
 35. Besag FM, Dulac O, Alving J, Mullens EL. Long-term safety and efficacy of lamotrigine (Lamictal) in paediatric patients with epilepsy. *Seizure* 1997; 3: 51–56.
 36. Schlumberger E, Chavez F, Palacios L, Rey E, Pajot N, Dulac O. Lamotrigine in treatment of 120 children with epilepsy. *Epilepsia* 1994; 35: 359–367.
 37. Uvebrant P, Bauziene R. Intractable epilepsy in children. The efficacy of lamotrigine treatment, including non-seizure-related benefits. *Neuropediatrics* 1994; 25: 284–289.
 38. Steinhoff BJ, Ueberall MA, Siemes H, Kurlmann G, Schmitz B, Bergmann L; LAM-SAFE Study Group. The LAM-SAFE Study: Lamotrigine versus carbamazepine or valproic acid in newly diagnosed focal and generalized

epilepsies in adolescents and adults. *Seizure* 2005; 14: 597–605.

39. Pressler R, Robinson RO, Wilson GA, Binnie CD. Treatment of interictal epileptiform discharges can improve behavior in children with behavioral problems and epilepsy. *J Pediatr* 2005; 146: 112–117.

40. Franz DN, Tudor C, Leonard J, Egelhoff JC, Byars A, Valerius K et al. Lamotrigine therapy of epilepsy in tuberous sclerosis. *Epilepsia* 2001; 42 (7): 935–940.

41. Coppola G, Pascotto A. Lamotrigine as add-on drug in children and adolescents with refractory epilepsy and mental delay: an open trial. *Brain Dev* 1997; 19: 398–402.

42. Buchanan N. The efficacy of lamotrigine on seizure control in 34 children, adolescents and young adults with intellectual and physical disability. *Seizure* 1995; 4: 233–236.

43. Messenheimer JA, Giorgi L, Risner M. The Tolerability of lamotrigine in children. *Drug Saf* 2000; 22: 303–312.

44. Messenheimer JA. Rash in adult and pediatric patients treated with lamotrigine. *Can J Neurol Sci* 1998; 25: S14–S18.

45. Dooley J, Camfield P, Gordon K, Camfield C, Wirrell Z, Smith E. Lamotrigine – induced rash in children. *Neurology* 1996; 38: 68–73.

46. Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E. Antiepileptic drugs. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

47. Morselli PL, Pippenger CE, Penrg JK. Antiepileptic drug therapy in pediatrics. New York: Raven Press Leach 1983.

48. Pina-Garza JE, Womble G, Blum D. Safety and efficacy of lamotrigine in infants age 1–24 months with partial seizures – interim open-label results. Poster presentation at the annual meeting of the American Epilepsy Society, Seattle, WA. December 6–12, 2002.

49. May TW, Rambeck B, Jurgens U. Serum concentrations of lamotrigine in epileptic patients: the influence of dose and comedication. *Ther Drug Monit* 1996; 18(5): 523–531.

50. Guerrini R, Dravet C, Genton P, Belmonte A, Kaminska A, Dulac O. Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39(5): 508–512.

51. Crespel A, Genton P, Berramdane M, Coubes P, Monicard C, Baldy-Moulinier M, et al. Lamotrigine associated with exacerbation or de novo myoclonus in idiopathic generalized epilepsies. *Neurology* 2005; 65(5): 762–4.

52. Biraben A, Allain H, Scarabin JM, Schück, Edan G. Exacerbation of juvenile myoclonic epilepsy with lamotrigine. *Neurology* 2000; 55(11): 1758.

53. Cerminara C, Montanaro ML, Curatolo P, Seri S. Lamotrigine-induced seizure aggravation and negative myoclonus in idiopathic rolandic epilepsy. *Neurology* 2004; 63(2): 373–375.

54. Ošlejšková H. Zhoršování epileptických záchvatů a epilepsií antiepileptiky – je to možné? *Česk Slov Neurol N* 2007; 70/103(2): 137–142.

www.vnitrnilekarstvi.cz