

# OPTIMIZACIJA ZDRAVLJENJA Z ANTIPILEPTIČNI MI ZDRAVILI GLEDE NA NEŽELENE UČINKE ZDRAVIL: KAKO PRISTOPITI

## OPTIMIZATION OF ANTIPILEPTIC DRUG PHARMACOTHERAPY RELATED TO ADVERSE DRUG EFFECTS: HOW TO APPROACH

AVTOR / AUTHOR:

Asist. Matej Štuhec, mag. farm., spec.

*Oddelek za klinično farmacijo, Psihiatrična bolnišnica  
Ormož, Ptujška cesta 33, 2270 Ormož*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: matejstuhec@gmail.si

### POVZETEK

Pri bolnikih z epilepsijo sta odsotnost epileptičnih napadov in neželenih učinkov zdravil glavna cilja zdravljenja z zdravili. Najbolj varni antiepileptiki so novejši antiepileptiki, a jih je zaradi številnih verjetnih resnih neželenih učinkov potrebno uporabljati zelo previdno. Ob pojavi hudega neželenega učinka zdravil pri bolniku je potrebno nenadoma ukiniti antiepileptik, ki je najverjetneje povzročil neželeni učinek, in izvesti ustrezno zamenjavo zdravil. Prepoznavanje neželenih učinkov je pogosto negotovo, zato morata zdravnik in klinični farmacevt v zdravljenju bolnika z epilepsijo pretehtati tveganje med resnostjo neželenega učinka in možnostjo ponovitve epileptičnih napadov ob ukinitvi zdravila. V zdravljenju epilepsije se je potrebno izogniti uporabi antiepileptične polifarmakoterapije, saj nimamo jasnih dokazov o superiornosti polifarmakoterapije v primerjavi z monoterapijo. Racionalna farmakoterapija za potrebe posameznega bolnika je ključnega pomena za uspešno in varno zdravljenje epilepsije.

### KLJUČNE BESEDE:

*antiepileptična zdravila, neželeni učinki zdravil, klinična farmacija*

### ABSTRACT

The main goal of pharmacotherapy in patients with seizures is to achieve a seizure-free status without any adverse effects. The safest antiepileptic drugs in patients with epilepsy are the newest antiepileptic drugs, although they have many possible serious adverse effects and therefore should be used in patients with great caution. When a severe adverse effect develops, the suspected causal antiepileptic drug should be immediately withdrawn and an alternative antiepileptic should be prescribed. Since the diagnosis of adverse effects is often tentative, the physician and clinical pharmacist treating a patient with epilepsy, must weigh the risk of developing these potential problems against the possibility of relapse of the epileptic seizures, should the medication be discontinued. In the treatment of epilepsy, it is necessary to avoid antiepileptic polypharmacy, because clinical proof, that antiepileptic polypharmacy is superior to monotherapy, is not yet

available. Rational pharmacotherapy to the needs of the individual patient is essential for the successful and safety management of epilepsy.

**KEY WORDS:**

*Antiepileptic Drugs, Adverse Drug Effects, Clinical Pharmacy*

# 1 UVOD

Epilepsija je pogosta nevrološka motnja, ki prizadene 1 % celotne svetovne populacije. Trenutno ima aktivno obliko epilepsije približno od 5 do 10 oseb na tisoč oseb, aktivna epilepsija je definirana kot epilepsija, pri kateri se je v zadnjih petih letih pojavil vsaj en epileptični napad (1). Epilepsija je kronična motnja, pri kateri se zaradi nenadne nepravilne dejavnosti možganskih nevronov spontano in brez neposrednega vzroka pojavljajo epileptični napadi. Diagnoza epilepsije temelji na pogostosti in vzroku napadov. Definirana je kot dvoje ali več epileptičnih napadov, med katerimi poteče več kot en dan, brez jasnega vzroka, pri čemer je epileptični napad definiran s pomočjo začasnih znakov in simptomov. Posledično samo en epileptični napad ne pomeni epilepsije, saj je za motnjo značilno, da se epileptični napadi ponavljajo. Posamični epileptični napad je manifestacija epileptične aktivnosti nevronov v možganih, ki pogosto preneha sama od sebe (2). Epileptične napade razdelimo v osnovi na generalizirane, žariščne in neopredeljene napade. Najbolj pogosto se srečamo z generaliziranimi napadi (3).

# 2 ZDRAVLJENJE EPILEPSIJE

Zdravljenje epilepsije vključuje antiepileptike, nevrološke operacije, nevrostimulacijo in nekatere ostale metode, a je v članku opisano samo zdravljenje z zdravili (4). Epilepsijo se zdravi z antiepileptiki, ki vključujejo široko paleto zdravil in imajo različna mesta delovanja. Poglavitni mehanizmi delovanja antiepileptičnih zdravil so: povečano delovanje gama-aminomaslene kisline (skrajšano GABA), inhibicija natrijevih kanalov, inhibicija T-tipa kalcijevih kanalov, inhibi-

cija delovanja glutamata in povečano delovanje kalijevih kanalov. Zaradi kompleksnih mehanizmov in števila antiepileptičnih zdravil, delovanje posameznih antiepileptikov ni tematika članka in je opisana drugje (5). Zdravljenje z antiepileptiki se običajno začne z zdravili ob pojavu drugega napada ali v nekaterih primerih ob prvem napadu (6). Glavni cilji zdravljenja epilepsije so: učinkovit nadzor napadov, optimalna varnost farmakoterapije in sočasno uspešno zdravljenje ostalih prisotnih motenj in/ali bolezni. Zdravljenje z antiepileptiki je učinkovito v smislu učinkovitega nadzora napadov pri približno 70 % primerov (7). Ob neučinkovitosti prvega antiepileptika je drugi antiepileptik učinkovit le v 13 % primerov in ob neuspešnosti drugega antiepileptika je tretji ali kombinacija večjih antiepileptikov učinkovita le v 4 % primerov (8).

Pri bolnikih z generaliziranimi napadi je zdravljenje z zdravili uspešno pri 80 % bolnikov, pri bolnikih z žariščnimi napadi pa le 50 % (9). Eden izmed ključnih dejavnikov neuspešnega zdravljenja so ponovni epileptični napadi v prvih šestih mesecih zdravljenja (4). Ob neuspešni monoterapiji se pogosto uporablja antiepileptična polifarmakoterapija (kombinacija dveh ali več antiepileptikov hkrati). Kljub temu da je monoterapija zlati standard zdravljenja, je približno 50 % vseh bolnikov z epilepsijo zdravljenih z antiepileptično polifarmakoterapijo. O varnosti in učinkovitosti antiepileptične polifarmakoterapije je na voljo malo podatkov, a se v praksi pogosto uporablja kombinacija antiepileptikov, ki je sestavljena iz antiepileptikov različnega delovanja (t. i. racionalna polifarmakoterapija) (10). V primerih stabilne epilepsije, uporabe antiepileptikov po poškodbah in ob prisotnosti nekaterih psihiatričnih bolezni in/ali motenj je antiepileptična polifarmakoterapija v večini primerov predpisana neustrezno in lahko vodi v dodatne neželene učinke, bolj pogoste interakcije med zdravili in večjo neposredno škodo za bolnika ter povečanje stroškov za zdravstveni sistem. Uporaba antiepileptične polifarmakoterapije je pogosta tudi v primerih nepoznavanja interakcij med zdravili in nedoseganja ustreznih terapevtskih koncentracij v plazmi. Posledično je pri dolgotrajnem uspešnem zdravljenju s polifarmakoterapijo vredno razmisliti o ukinitvi določenega antiepileptika in nadaljevati zdravljenje z monoterapijo (11).

Glede na izsledke raziskav je poglaviti vzrok prekinitve antiepileptične terapije pojav neželenih učinkov antiepileptikov in ne uspešna terapija. Posledično je veliko pozornosti potrebno nameniti neželenim učinkom antiepileptikov, kar lahko vodi v izboljšanje zdravljenja (8). K neželenim učin-



kom antiepileptikov prispevajo dodatno neustrezne ali/in ustrezne kombinacije antiepileptikov, ki v večini primerov prinesejo majhen doprinos k učinkovitosti antiepileptične terapije, bistveno pa prispevajo k prekinitvi zdravljenja z zdravili (8).

Pri epilepsiji so pogoste sočasno prisotne motnje in/ali bolezni, npr. depresija, anksiozna motnja, nespečnost, demenca ... Posledično je v zdravljenju epilepsije potrebno upoštevati morebitne neželene učinke antiepileptikov na stanje drugih motenj in bolezni, kar pogosto predstavlja večjo oviro v zdravljenju epilepsije kot nadzor samih epileptičnih napadov. Primer je sočasno prisotna depresija, katere uspešno zdravljenje več prispeva h kvaliteti življenja bolnikov kot sam nadzor epileptičnih napadov (4, 12).

## 3 NEŽELENI UČINKI ANTIPILEPTIKOV

Obstajajo jasni dokazi, da neželeni učinki antiepileptikov pomembno negativno vplivajo na kvaliteto življenja, uspešnost zdravljenja in neredno jemanje zdravil. Večino neželenih učinkov antiepileptikov je reverzibilnih in odvisnih od odmerka. Neželeni učinki antiepileptikov so vzrok neuspešnega zdravljenja v približno 40 % neuspešne terapije in predstavljajo veliko breme za bolnike in zdravstveni sistem. Glede na podobno primerjalno učinkovitost antiepileptikov predstavljata poznavanje potencialnih neželenih učinkov in interakcij med zdravili ključno orodje v zdravljenju z antiepileptiki (13). Iz široke palete neželenih učinkov je posebej težavno kognitivno poslabšanje, predvsem pri zaposlenih bolnikih. Idiosinkratične reakcije (npr. pri lamotriginu ali kar-

*Preglednica 1: Neželeni učinki večine antiepileptičnih zdravil in predlagana alternativna terapija (5, 15).*

**Table 1: Major antiepileptic drugs: Adverse effects and alternative pharmacotherapy (5, 15).**

	Antiepileptik	Življenje ogrožujoči neželeni učinek	Ostali pomembni neželeni učinki	Pogoste alternative
1	Etosuksimid	Hepatotoksičnost, lupus, supresija kostnega mozga, psihoza, Stevens-Johnson sindrom	Glavobol, slabost, izpuščaji, želodčne težave	Lamotrigin, valproat
2	Fenitoin	Aplastična anemija, hepatotoksičnost, Stevens-Johnson sindrom, lupus	Ataksija, anoreksija, izpuščaji, slabost, nevropatija, dlakavost	Karbamazepin, valproat, okskarbazepin, lamotrigin
3	Fenobarbital	Hepatotoksičnost, Stevens-Johnson sindrom, supresija kostnega mozga	Ataksija, depresija, slabost, hiperaktivnost, sedacija	Karbamazepin, valproat, topiramat, okskarbazepin
4	Gabapentin	Ni znano	Zaspanost, slabost, ataksija, povečanje telesne teže, omotica	Lamotrigin, levetiracetam ali topiramat
5	Karbamazepin	Aplastična anemija, hepatotoksičnost, Stevens-Johnson sindrom, lupus	Slabost, levkopenija, trombocitopenija, hiponatriemija, tiki, izpuščaji, ataksija	Okskarbazepin, valproat, lamotrigin, fenobarbital
6	Lamotrigin	Akutna jetrna odpoved, kožna nekroliza, Stevens-Johnson sindrom (sploh v kombinaciji z valproatom)	Zaspanost, ataksija, slabost, izpuščaji, motnje vida	Valproat, levetiracetam, topiramat
7	Levetiracetam	Ni znano	Zaspanost, vedenjski odkloni, slabost, omotica, glavobol	Lamotrigin, topiramat
8	Okskarbazepin	Stevens-Johnson sindrom	Slabost, glavobol, hiponatriemija, omotica	Valproat, lamotrigin
9	Tiagabin	Zmedenost v govoru	Slabost, glavobol, omotica, utrujenost	Lamotrigin, levetiracetam
10	Topiramat	Zmanjšanje potenja, jetrne okvare	Slabost, glavobol, glavkom, vpliv na kognicijo, zmanjšanje telesne teže	Lamotrigin, levetiracetam, okskarbazepin
11	Valproat	Hepatotoksičnost, trombocitopenija, levkopenija, pankreatitis, hiperamonemija	Slabost, bruhanje, izpadanje las, amenoreja, zaprtje, povečanje telesne teže	Karbamazepin, lamotrigin, levetiracetam

bamazepinu), kot so kožni izpuščaji, in kronični učinki, kot je povečanje telesne teže (npr. pri valproatu), lahko privedejo do obsežnih prekinitev v zdravljenju z antiepileptičnimi zdravili.

Antiepileptiki imajo širok spekter neželenih učinkov, pri čemer bolniki najtežje prenašajo psihiatrične neželene učinke, sledijo kognitivni in somatski neželeni učinki, najlažje pa prenašajo povečanje telesne teže in utrujenost (14). Iz tega sledi, da je potrebno za izboljšanje zdravljenja spremljati neželene učinke antiepileptikov, sploh tiste, ki pomenijo največjo težavo za bolnike. Posledično so v Preglednici 1 navedeni življenje ogrožujoči in ostali pomembni neželeni učinki antiepileptikov, pri čemer so v članku dodatno bolj podrobno opisani psihiatrični (najbolj resni po ocenah bolnikov) in dermatološki (najbolj pogosti) neželeni učinki (5).

## 4 PSIHIATRIČNI NEŽELENI UČINKI

Številni antiepileptiki lahko izzovejo številne psihiatrične neželene učinke. Glede na pogosto sočasno prisotnost motenj razpoloženja in epilepsije je potrebno pri izbiri antiepileptika upoštevati tudi uspešnost zdravljenja psihiatričnih motenj, saj se nekateri antiepileptiki uporabljajo tudi za zdravljenje bipolarnе motnje, rezistentne depresije in shizofrenije. V teh primerih je mogoče s poznavanjem antiepileptičnih zdravil in njihovih potencialnih neželenih učinkov izbrati racionalno, učinkovito in varno zdravljenje z zdravili in s tem zmanjšati tveganje za ponovitev akutne epizode psihiatrične motnje (5).

Za sprožitev psihotičnih napadov izstopajo zlasti topiramát, vigabatrin, zonisamid in tiagabin (okoli 2 %). Manjša verjetnost je pri levetiracetamu, gabapentinu in lamotriginu in ostalimi antiepileptiki. Topiramát, barbiturati in vigabatrin izzovejo depresijo v 10 % primerih bolnikov, ki se zdravijo s temi antiepileptiki. Levetiracetam in tiagabin izzove depresijo v 4 % primerov, za fenitoin, karbamazepin, pregabalín, gabapentin, okskarbazepin, valproat in lamotrigin je ta verjetnost manj kot 1 % (16). Iz tega sledi, da so barbiturati, topiramát, levetiracetam in vigabatrin manj primerna zdravila pri depresivnih bolnikih, v nasprotju je npr. lamotrigin bolj primerno zdravilo. Posledično je pri sočasnem zdravljenju psihiatričnih motenj in epilepsije potrebno upo-

števati celokupno učinkovitost in potencialne interakcije med zdravili, ki lahko vodijo do resnih neželenih učinkov in/ali poslabšanja osnovne bolezni.

## 5 DERMATOLOŠKI NEŽELENI UČINKI

Med neželenimi učinki zdravil so najbolj pogosti kožni neželeni učinki (KNUZ), ki se pojavijo pri 2–3 % vseh hospitaliziranih bolnikih. V turški retrospektivni študiji, ki je potekala od 2005 do 2010, so pregledali 2801 podatkov bolnikov. Od 2801 bolnikov je bilo 94 bolnikov (3,3 %) diagnosticiranih s KNUZ. Najbolj pogosto se KNUZ pojavljale pri antibiotikih (24,5 %), nesteroidnih antirevmatikih (22,4 %), antiepileptikih (13,8 %), antihipertenzivih (8,50 %), bioloških zdravilih (2,1 %) (17). Večino KNUZ je benignih in enostavnih za zdravljenje.

V kitajski retrospektivni študiji, ki je vključevala 3793 bolnikov z epilepsijo, so avtorji Wang in ostali ugotavljali razširjenost KNUZ za posamezna zdravila. 137/3793 (3,61 %) bolnikov je imelo KNUZ razdeljenih v enajst različnih KNUZ. Največji odstotek KNUZ so avtorji ugotovili pri lamotriginu (11,11 %), okskarbazepinu (8,92 %) in karbamazepinu (3,80 %). Večjo verjetnost za pojav KNUZ so avtorji ugotovili pri ženkah kot pri moških (OR=1,84, p<0.001). Valproat, levetiracetam in topiramát so bili redko povezani s KNUZ (18). V letu 2008 so avtorji Hirsch in ostali raziskovali navzkrižno občutljivost kožnih izpuščajev med bolniki z antiepileptiki. Največ KNUZ so ugotovili pri karbamazepinu in fenitoinu. Pri 14,8 % bolnikov se je pojavila KNUZ, 2,8 % bolnikov je imelo KNUZ na dva ali več antiepileptikov. Najmanjša navzkrižna občutljivost je bila opažena pri lamotriginu (19). V določenih primerih je verjetnost KNUZ odvisna od hitrosti titracije odmerka, npr. pri lamotriginu, zato je potrebno odmerek lamotrigina titrirati v skladu z navodili (5).

Pogostost za resni KNUZ v obliki sindroma Stevens-Johnson pri posameznih antiepileptikih je: lamotrigin ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1000$ ), levetiracetam ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), valproat ( $< 1/10.000$ ), topiramát ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1000$ ), tiagabin (nepoznano), okskarbamazepin ( $< 1/10.000$ ), karbamazepin ( $< 1/10.000$ ), gabapentin ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), etosuksimid ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ) in fenobarbital ter fenitoin (opredelitev kot mogoče) (15).

Zamenjave zdravil, ki so vsebovale prekinitev zdravljenja s karbamazepinom ali fenitoinom in zamenjavo za drugi antiepileptik, so se izkazale za bolj varne in predstavljajo terapevtske alternative pri bolnikih s KNUZ. V teh primerih so smiselne zamenjave npr. karbamazepina za okskarbazepin, še bolj pa za levetiracetam, topiramam in lamotrigin, če to omogoča tip epileptičnih napadov.

## 6 ZAMENJAVA ANTIPILEPTIČNIH ZDRAVIL

Zamenjava antiepileptičnih zdravil poteka v primerih neučinkovitosti in/ali neželenih učinkov zdravil. Alternative v primerih neželenih učinkov antiepileptikov so navedene v Preglednici 1. Pri zamenjavi zdravil je potrebno upoštevati tip epileptičnih napadov, hitrost nastopa delovanja, potencialne interakcije zdravil in neželene učinke ter druge prisotne motnje in bolezni. Ob tem je potrebno upoštevati še ostala bolnikova zdravila, ki pogosto zmanjšajo prag za epileptične napade, vstopajo v interakcije z antiepileptiki in so lahko vzrok poslabšanja epilepsije. Na tem mestu so pomembna zdravila predvsem triciklični antidepresivi in antipsihotiki, klopazepin, tramadol in nekateri antibiotiki (npr. nitrofurantoin in karbapenemi) (20, 21, 22). Bolniku z epilepsijo ni smiselna takojšnja ukinitve antiepileptičnih zdravil, saj lahko zaradi kratkih razpolovnih časov večine antiepileptikov (npr. karbamazepina) takšna ukinitve pripelje do tega, da bolnik ostane brez antiepileptične zaščite, zato je najustreznejša zamenjava s prekrivanjem (uvredba novega zdravila in postopno ukinitje vzročnega zdravila), ki je sicer bolj tvegana zaradi številnih mogočih interakcij med zdravili. Antiepileptik se ukine nenadoma zaradi ogrožujočega neželenega učinka zdravil, pri čemer je potrebno bolnika redno spremljati, saj je verjetnost epileptičnih napadov, zaradi manjše koncentracije antiepileptikov v plazmi, ob zamenjavi zdravil povečana (23). Glede na navedeno je zamenjava z zdravilom, ki se ga priporoča, počasna titracija in počasen nastop delovanja (npr. lamotrigin), precej tvegana, saj bolnik ostane brez antiepileptične zaščite. V teh primerih je bolj smiselna zamenjava za zdravila, katerih titracija je lahko hitra (npr. valproat, pregabalina in okskarbazepin), saj bo bolnik prej pod ustrezno antiepileptično zaščito. Na farmakokinetičnem področju je potrebno izpostaviti še farmakokinetične interakcije med antiepileptiki in drugimi zdravili, ki pogosto vodijo do pojava epileptičnih napadov in pojava neželenih učinkov zdravil. Zaradi velike

razsežnosti interakcij med antiepileptiki so-le te vsebine obravnavane drugje (5, 15).

Ob farmakokinetičnih parametrih je potrebno upoštevati še farmakodinamično delovanje antiepileptikov, ki je odvisno tudi od adaptacije receptorjev za antiepileptike (t. i. regulacija navzgor in navzdol) in interakcij na nivoju receptorjev (farmakodinamične interakcije). Nekateri antiepileptiki povzročajo npr. sedacijo, ki je za bolnike lahko ugodna, in izostanek tega učinka povzroči nespečnost pri bolnikih (npr. ukinitve valproata, pregabalina in topiramata). V teh primerih je potrebno za kratek čas predpisati uspavalno (npr. zolpidem 5 mg). Težavo pri zamenjavi lahko povzroči tudi karbamazepin s svojimi antiholinergičnimi lastnostmi, kjer se ob nenadni ukinitvi pojavljajo nasprotni učinki, npr. potenje in driska (15).

Ob zamenjavi zdravil je potrebno razmisliti še o sočasnih diagnozah pri bolniku, saj imajo nekateri antiepileptiki številne druge indikacije za zdravljenje, npr. lamotrigin, karbamazepin in valproat za bipolarno motnjo ter gabapentin za nevropatsko bolečino ter karbamazepin za zdravljenje nevralgije trigeminusa (24, 25). V teh primerih je smiselno uporabiti antiepileptik, ki bo omogočil uspešno zdravljenje več motenj ali/in bolezni hkrati. Dodatno je potrebno izpostaviti široko uporabnost antiepileptikov v nekaterih kombinacijah. Nekateri antiepileptiki ojačajo delovanje nekaterih drugih zdravil, npr. sočasna aplikacija lamotrigina in klopazepina pri bolnikih z rezistentno shizofrenijo, kadar je uporaba klopazepina nujno potrebna (26). Valproat se pogosto uporablja kot dodatek zdravljenju pri rezistentni shizofreniji, predvsem pri agresivnih bolnikih, čeprav nimamo veliko dokazov o uspešni uporabi valproata v teh primerih (27). Lamotrigin je zdravilo izbire pri bipolarni depresiji, v nasprotju se valproat uporablja predvsem za manično epizodo bipolarni motnje (28). Posledično je smiselna uporaba lamotrigina kot antiepileptika predvsem pri bolnikih z depresijo in epileptičnimi napadi in karbamazepina pri bolnikih za nevralgijo trigeminusa in sočasno prisotne epileptične napade.

Glede na zahtevnost zdravljenja z antiepileptiki to področje predstavlja številne izzive za zdravnike in klinične farmacevte. Čeprav področje klinične farmacije ni izrazito dejavno na področju nevrologije v Sloveniji, je na voljo nekaj pozitivnih dokazov medsebojnega sodelovanja kliničnega farmacevta in zdravnika nevrologa pri načrtovanju zdravljenja z antiepileptiki ob pojavu neželenega učinka v obliki kliničnega primera izpuščaja pri okskarbazepinu in uspešno



zamenjavo za topiramato in levetiracetam (29, 30). Primer prikazuje potrebo po poznavanju farmakokinetike za doseganje optimalnih kliničnih izidov. Bolnik je bil sprejet v bolnišnico zaradi hepatotoksičnosti karbamazepina, ki je bil zamenjan za okskarbazepin in po neželenem učinku v obliki kožne erupcije za topiramato in levetiracetam, ki sta za jetra bolj varni zdravili in nimata obsežnega jetrnega metabolizma ter se v večini izločata skozi ledvice (5, 15). Primer hkrati prikazuje pomembnost načrtovanja zdravljenja z zdravili pri bolnikih z epilepsijo glede na stanje ledvic in jeter in možne alternative v teh primerih, ki so bile dosežene s kombinacijo topiramata in levetiracetama. Omenjena praksa kaže na potrebo po medsebojnem sodelovanjem na tem področju, saj so antiepileptiki pogosto uporabljena zdravila, a na drugi strani imajo široko paleto neželenih učinkov, interakcij in posledično zdravljenje epilepsije zahteva dobro poznavanje farmakokinetike in farmakodinamike antiepileptičnih zdravil in ostalih zdravil, ki lahko vplivajo na poslabšanje epilepsije.

Kljub splošnemu opisu neželenih učinkov v tem članku, ki se v glavnem nanašajo na odraslo populacijo bolnikov z epilepsijo, je pri načrtovanju zdravljenja z zdravili pri posebnih skupinah bolnikov, npr. otrocih in mladostnikih, nosečnicah in doječih materah ter starejših bolnikih, potrebno upoštevati specifična stanja bolnika, spremembe farmakokinetike in farmakodinamike, interakcije ter odobrene indikacije za te skupine bolnikov. Zaradi obsežnosti področja zdravljenja epilepsije pri teh skupinah bolnikov, te vsebine v članku niso opisane.

## 7 SKLEP

Antiepileptiki spadajo med pogosto predpisana zdravila. Bolniki z epilepsijo pogosto prejemajo obsežno polifarmakoterapijo, kar lahko vodi v resne neželene učinke. Za doseganje želenih kliničnih izidov in načrtovanje zdravljenja z zdravili na področju zdravljenja bolnikov z epilepsijo je potrebno sodelovanje širokega kroga strokovnjakov. Pri tej nalogi je vključevanje kliničnega farmacevta lahko pomembno. V Sloveniji je takšno povezovanje zaradi pomanjkanja kliničnih farmacevtov ali slabe prepoznave njihovega potenciala za enkrat vzpostavljeno le na nekaterih posamičnih primerih.

## 8 VIRI

1. Neligan A, Hauser WA, Sander JW. The epidemiology of the epilepsies. *Handb Clin Neurol* 2012; 107: 113–133.
2. Thurman DJ, Beghi E, Begley CE et al. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52: 22–26.
3. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1981; 22 (4): 489–501.
4. Gilliam F. Optimizing health outcomes in active epilepsy. *Neurology* 2002; 58(8 Suppl 5): S9–20.
5. Stephen M. Stahl. *Essential Psychopharmacology. The prescriber's Guide.* Cambridge UK, 2005: 1–571.
6. National Institute for Health and Clinical Excellence. »Chapter 4: Guidance«. *The Epilepsies: The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care.* National Clinical Guideline Centre 2012; 57–83.
7. Eadie MJ. Shortcomings in the current treatment of epilepsy. *Expert Rev Neurother* 2012; 12 (12): 1419–1427.
8. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342(5): 314–319.
9. Bergey GK. Neurostimulation in the treatment of epilepsy. *Exp Neurol* 2013; 244: 87–95.
10. Fröscher W, Rösche J. [Combination therapy for epilepsy]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2013; 81 (1): 9–20.
11. Perucca E, Kwan P. Overtreatment in epilepsy: how it occurs and how it can be avoided. *CNS Drugs* 2005; 19 (11): 897–908.
12. Gilliam FG, Fessler AJ, Baker G et al. Systematic screening allows reduction of adverse antiepileptic drug effects: a randomized trial. *Neurology* 2004; 62 (1): 23–27.
13. Perucca E, Meador KJ. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Acta Neurol Scand* 2005; 181: 30–35.
14. Witt JA, Elger CE, Helmstaedter C. Which drug-induced side effects would be tolerated in the prospect of seizure control? *Epilepsy Behav* 2013; 29 (1): 141–143.
15. Povzetek o glavnih značilnosti zdravila. <http://www.zdravila.net>. Dostop: 5-12-2014.
16. Mula M, Sander JW. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. *Drug Saf* 2007; 30 (7): 555–567.
17. Turk BG, Gunaydin A, Ertam I et al. Adverse cutaneous drug reactions among hospitalized patients: five year surveillance. *Cutan Ocul Toxicol* 2013; 32: 41–45.
18. Wang XQ, Lang SY, Shi XB et al. Antiepileptic drug-induced skin reactions: a retrospective study and analysis in 3793 Chinese patients with epilepsy. *Clin Neurol Neurosurg* 2012; 114: 862–865.
19. Hirsch LJ, Arif H, Nahm EA et al. Cross-sensitivity of skin rashes with antiepileptic drug use. *Neurology* 2008; 71: 1527–1534.
20. Stuhec M, Svab V. Nitrofurantoin-induced life-threatening seizures. *Wien Klin Wochenschr* 2012; 124 (17-18): 653–654.
21. Suntimaleeworakul W, Patharachayakul S, Chusri S. Drug interaction between valproic acid and meropenem: a case report. *J Med Assoc Thai* 2012; 95: 293–95.
22. Bekjarovski N, Chaparoska D, Radulovikj-Bekjarovska S. Seizures after use and abuse of tramadol. *Prilozi* 2012; 33 (1): 313–318.



23. Meierkord H, Boon P, Engelsens B et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol* 2010; 17: 348–355.
24. Piano V, Verhagen S, Schalkwijk A et al. Treatment for neuropathic pain in patients with cancer: comparative analysis of recommendations in national clinical practice guidelines from European countries. *Pain Pract* 2014; 14 (1): 1–7.
25. Cipriani A, Barbui C, Salanti G et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2011; 378 (9799): 1306–1315.
26. Veerman SR, Schulte PF, Begemann MJ et al. Clozapine augmented with glutamate modulators in refractory schizophrenia: a review and metaanalysis. *Pharmacopsychiatry* 2014; 47 (6): 185–194.
27. Schwarz C, Volz A, Li C, Leucht S. Valproate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 3: CD004028.
28. Smith LA, Cornelius VR, Azorin JM et al. Valproate for the treatment of acute bipolar depression: systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2010; 122 (1-2): 1–9.
29. Štuhec M. Oxcarbamazepine associated with serious skin reaction: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 2014; 34 (3): e2–3.
30. Štuhec M. Identifikacija in ozadje neželenih učinkov zdravil pri psihiatričnih bolnikih = An identification of the adverse drug reactions and its background in psychiatric patients. *Farmacevtski vestnik* 2014; 65(1): 11–17.