

---

# Vaistų nuo epilepsijos farmakologija

---

## R. Mameniškienė

*Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Neurologijos ir neurochirurgijos klinika; Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Neurologijos centras*

**Santrumpa.** Gilėjančios žinios apie epilepsiją ir gerėjantis vaistų nuo epilepsijos (VNE) veikimo mechanizmų supratimas leidžia teisingai parinkti tinkamą vaistą tam tikram priepuolių tipui gydyti ir tinkamai derinti juos tarpusavyje, siekiant optimalaus poveikio slopinant priepuolius be nepageidaujamų reiškinių. Papildomai terapijai paskyrus vaistą su tokiu pačiu veikimo mechanizmu, tikimybė, kad priepuoliai suretės ar išnyks, nedidelė, o rizika nepageidaujamiems šalutiniams reiškiniams labai išauga. Lyginant su senosios kartos vaistais, tokiems kaip karbamazepinas, fenitoinas, fenobarbitalis, „naujieji“ VNE turi kitokių arba papildomų veikimo mechanizmų. Šis privalumas didina gydymo efektyvumą ir lemia racionalų politerapijos taikymą. Straipsnyje apžvelgiama VNE veikimo mechanizmai, sąveika su kitais vaistais ir nepageidaujami šalutiniai reiškiniai. Pagrindinės farmakokinetinės savybės, tarpusavio sąveika ir pagrindiniai šalutiniai nepageidaujami reiškiniai pateikiami lentelėse.

**Raktažodžiai:** vaistai nuo epilepsijos, farmakokinetika, veikimo mechanizmas, nepageidaujami reiškiniai, tarpusavio sąveika.

Neurologijos seminarai 2011; 15(50): 241-252

---

## ĮVADAS

Gilėjančios žinios apie epilepsiją ir gerėjantis vaistų nuo epilepsijos (VNE) veikimo mechanizmų supratimas leidžia ne tik teisingai parinkti tinkamą vaistą tam tikram priepuolių tipui gydyti, bet ir tinkamai derinti juos tarpusavyje, siekiant optimalaus poveikio slopinant priepuolius be nepageidaujamų reiškinių [1]. Karbamazepinas (CBZ) ir fenitoinas (PHT) slopina įtampai pavaldžius natrio jonų kanalus, ir tai lemia jų efektyvumą, skiriant monoterapijoje. Skiriant šiuos VNE kartu, tikimybė išvengti priepuolių nedidelė, tačiau labai išauga nepageidaujamų šalutinių reiškinių rizika (ŠNR). Naujos kartos VNE turi papildomų veikimo mechanizmų, tai didina gydymo efektyvumą ir lemia racionalų politerapijos taikymą. Išskyrus felbamata (FBM) ir vigabatriną (VGB), naujos kartos VNE – gabapentinas (GBP), lamotriginas (LTG), topiramatas (TPM), levetiracetamas (LEV), okskarbazepinas (OXC), zonisamidas (ZSM) turi potencialių privalumų prieš senesius (fenobarbitalį (PB), PHT, CBZ, valproinę rūgštį (VPA): naujos kartos VNE sukelia mažiau nepageidaujamų šalutinių reiškinių, nereikia (arba tai daroma rečiau) matuoti koncentraciją kraujo serume, vartojami kartą arba du per parą, rečiau sąveikauja su VNE ir kitais vaistais. Deja, naujos kartos VNE nėra ir negali būti pamacėja. Jungtinės Karalystės klinikinio meistriškumo institutas (*The National Institute for Clinical Excellence*) praktinėse rekomendacijose įvertino naujos kartos VNE, išskyrus ZSM ir FBM, ir pateikė pastebėjimus [2]:

---

### Adresas:

R. Mameniškienė  
VUL Santariškių klinikos  
Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius  
Tel. (8 5) 2365220, el. paštas [ruta\\_mameniskiene@santa.lt](mailto:ruta_mameniskiene@santa.lt)

- Nėra reikšmingo efektyvumo skirtumo tarp naujos kartos VNE ir senųjų VNE gydant naujai diagnozuotus epilepsija sergančius ligonius. Nepakanka įrodymų paremti teiginiui, kad naujieji VNE gerina epilepsija sergančių asmenų gyvenimo kokybę.

- Abejotinas linijinis ryšys tarp naujos kartos VNE didelės kainos ir efektyvumo.

- Pagrindinis tikslas – priepuolių išnykimas – nedažnai pasiekiamas pacientams, kurių epilepsija nepasidavė gydant monoterapija. Nepakanka įrodymų, ar kuris nors iš naujųjų VNE lenkia kitus pasiekiant ilgalaikę priepuolių remisiją.

Straipsnyje apžvelgiama VNE veikimo mechanizmai, sąveika su kitais vaistais ir nepageidaujami šalutiniai reiškiniai.

## VAISTAI NUO EPILEPSIJOS (VNE), BLOKUOJANTYS ĮTAMPAI PAVALDŽIUS NATRIO JONŲ KANALUS

**Karbamazepinas (CBZ)** vartojamas gydant dalinius ir generalizuotus traukulius nuo to laiko, kai daugiau nei prieš 35 metus buvo užregistruotas Šveicarijoje ir Jungtinėje Karalystėje. Vaistas taip pat efektyvus gydant afektyvius susirgimus (bipolinį sutrikimą) ir lėtinio skausmo sindromą (trišakio nervo neuralgiją, skausmingą diabetinę neuropatiją) [3].

**Veikimo mechanizmas ir farmakokinetika.** CBZ jungiasi prie įtampai pavaldžių natrio kanalų, kai šie tampa neaktyvūs, prailgina neaktyvią fazę ir slopina greitų veikimo potencialų susidarymą tuomet, kai ląstelė pradeda depolarizuotis [4]. Apie 70 % CBZ jungiasi su plazmos baltymais. Metabolizuojamas kepenyse citochromo P-450

1 lentelė. Pagrindinės farmakologinės VNE savybės

VNE	Išskyrimas, procentais	Enzimų indukcija / inhibicija	Jungimasis su plazmos baltymais, %	Tirpumas vandenyje	Skilimo pusperio-dis, valandomis
CBZ	> 90 hepatinis	Plataus spektro induktorius	75	-	8–22
ESM	65 hepatinis	Nėra	<5	+	60
FBM	60 hepatinis	Nedidelė indukcija, nedidelė inhibicija	25	-	13–22
GBP	> 95 per inkstus	Nėra	<5	+	5–7
LSM	60 hepatinis	Nėra	<15	-	13
LTG	> 90 hepatinis	Labai nedidelė indukcija	55	-	12–62
LEV	> 65 per inkstus	Nėra	<10	+	6–8
OXC	> 90 hepatinis	Nedidelė indukcija	40	-	9
PB	> 90 hepatinis	Plataus spektro induktorius	45	+	75–110
PHT	> 90 hepatinis	Plataus spektro induktorius	90–95	-	9–36
PGB	> 95 per inkstus	Nėra	<5	+	6
PRM	60 hepatinis	Plataus spektro induktorius	0–20	-	10–15
RFM	>90 hepatinis	Nėra	35	+	6–10
RGB	> 95 per inkstus	Nėra	80	+	8
TGB	> 90 hepatinis	Nėra	95	-	7–9
TPM	> 65 per inkstus	Labai nedidelė indukcija	9–17	+	12–24
VPA	> 95 hepatinis	Plataus spektro inhibitorius	80–90	-	7–16
VGB	70 per inkstus	Nėra	<10	+	5–13
ZSM	70 hepatinis	Nėra	40	+/-	63

**Santrumpos:** VNE – vaistai nuo epilepsijos, CBZ – karbamazepinas, ESM – etosuksimidis, FBM – felbamatas, GBP – gabapentinas, LSM – lakosamidas, LTG – lamotriginas, LEV – levetiracetamas, OXC – okskarbazepinas, PB – fenobarbitalis, PHT – fenitoinas, PGB – pregabalinas, PRM – primidonas, RFM – rufinamidas, RGB – retigabinas, TPM – topiramatas, VPA – valproatas, VGB – vigabatrinas, ZSM – zonisamidas.

(CYP) sistema (1 lentelė). Pagrindinis metabolitas – karbamazepino epoksidas – pasižymi prieštraukulinėmis savybėmis ir gali būti matuojamas kraujo serume. Skiriant prailginto atsipalaidavimo formą, sumažėja ŠNR ir pagerėja priepuolių kontrolė [5]. Būdinga autoindukcija, todėl koncentracija kraujo serume turėtų būti tiriama po trijų, šešių ir devynių savaičių ir kartojama kas antrą mėnesį, kol koncentracija tampa pastovi. Tirti VNE koncentraciją reikia ir tuomet, kai keičiama CBZ ar kitų VNE dozė (sąveikauja su daugeliu vaistų) (2, 3 lentelės).

Dažniausi sisteminiai ir neurotoksiniai šalutiniai nepageidaujami reiškiniai (ŠNR) pateikiami 4 lentelėje. Bėrimai dažnesni vartojant CBZ kartu su PHT ir PB [6]. Gydomiems CBZ vyrams galima seksualinė disfunkcija ir nedidelis testosterono kiekis, kurie atsistato nutraukus vaistą [7]. Stevens-Johnson sindromas ir toksinė epidermio nekrolizė (SJS-TEN) dažniausiai išsivysto per pirmas aštuonias gydymo savaites [8] ir yra dažnesnė (5 %) pacientams, turintiems HLA-B\*1502 alelę (azijiečiams ir indams) [9], todėl, remiantis Amerikos vaistų ir maisto kontrolės tarnybos (FDA) rekomendacijomis, šių etninių grupių asmenys turi būti privalomai tiriami dėl šios alelės prieš paskiriant gydymą CBZ [10]. HLA-A\*3101 alelės buvimas (turi 2–5 % šiaurės europiečių) padidina reakcijos riziką 5–26 % [11].

CBZ sukelta leukopenija paprastai atsiranda per pirmus tris mėnesius ~ 12 % vaikų ir 7 % suaugusiųjų [12]. Gali būti laikina arba nuolatinė ir paprastai nereikalauja

greito CBZ nutraukimo. Didesnę riziką CBZ-indukuotai leukopenijai ar neutropenijai turi pacientai su pradiniu nedideliu leukocitų ar neutrofilų kiekiu. Aplastinė anemija (pancitopenija) yra reta idiosinkrazinė, nesusijusi su doze šalutinė reakcija, pasireiškianti per pirmus tris–keturis gydymo mėnesius. Dažnai tirti kraujo nereikia, rekomenduojama informuoti pacientą apie galimus simptomus, kuriuos pastebėjus, būtina kreiptis į gydantį gydytoją [12].

**Fenitoinas (PHT)** – epilepsijai gydyti pradėtas vartoti prieš 60 metų ir iki šiol populiarus daugelyje šalių. Skiriamas generalizuotiems ir daliniams priepuoliams gydyti.

**Veikimo mechanizmas ir farmakokinetika.** Pasižymi keletu veikimo mechanizmų: blokuoja įtampai pavaldžius natrio kanalus, slopina sinapsinę transmisiją, riboja neuroninę jonų gradiento fliuktuaciją per natrio-kalio ATF-azę ir antriniu būdu veikia impulso perdavimo sistemą, slopindamas kalcio-kalmodulino baltymo fosforilinimą [13]. Pirmas metabolizmo kepenyse produktas yra areno oksidazė, turinti nelinijinę kinetiką (1 lentelė). Skiriamas peroraliai arba į veną; palaikomoji peroralinė ir intraveninė PHT dozė yra ekvivalentiška. Skiriant tabletes, pirmą kartą koncentracija matuojama po 2–3 savaičių, siekiant koncentracijos kraujo serume 10–20 mg/ml (pacientams, kurių inkstų funkcija nesutrikusi). Jei yra nedidelis albuminų kiekis arba, skiriant su vaistais, didele dalimi susijungiančiais su plazmos baltymais (pvz., VPA), koncentracija turi būti ne didesnė kaip 1–2 mg/ml. Kei-

2 lentelė. VNE sąveika su kitais vaistais

Vaistas	VNE	Sąveikos išraiška
Antacidai	PB, PHT, CBZ, GBP	Sumažėja VNE pasisavinimas
Priešvėžiniai vaistai	Enzimų induktoriai (CBZ, PHT, PB ir kt.)	VNE didina priešvėžinių vaistų metabolizmą, mažindami pastarųjų efektyvumą
Priešvirusiniai, metabolizuojami CYP3A4 sistema	Enzimų induktoriai (CBZ, PHT, PB ir kt.)	VNE didina priešvirusinių vaistų metabolizmą, mažindami pastarųjų koncentraciją plazmoje
Benzodiazepinai	CBZ, PHT, PB	Didina metabolizmą ir mažina BZD koncentraciją
Cimetidinas	PHT	Slopina fenitoino metabolizmą
Klaritromicinas	CBZ	Slopina CBZ metabolizmą ir didina pastarojo koncentraciją kraujyje
Kortikosteroidai	Enzimų induktoriai (CBZ, PHT, PB ir kt.)	Didina kortikosteroidų metabolizmą
Ciklosporinai	Enzimų induktoriai (CBZ, PHT, PB ir kt.)	VNE didina metabolizmą ir mažina ciklosporinų plazminę koncentraciją
Digoksinas	PHT, TPM / RGB	Mažina digoksino koncentraciją / Didina digoksino koncentraciją
Eritromicinas	CBZ	Slopina VNE metabolizmą ir didina koncentraciją
Flukonazolis	PHT	Slopina PHT metabolizmą ir didina koncentraciją
Fluoksetinas	CBZ, PHT	Slopina VNE metabolizmą, didina jų koncentraciją
Grizeofulvinas	Enzimų induktoriai (CBZ, PHT, PB ir kt.)	Didina grizeofulvino metabolizmą, mažina jo koncentraciją
Haloperidolis	Enzimų induktoriai (CBZ, PHT, PB ir kt.)	Didina haloperidolio metabolizmą, mažina koncentraciją
Omeprazolis	PHT	Slopina fenitoino koncentraciją
Oraliniai kontraceptikai	Enzimų induktoriai (CBZ, PHT, PB), FBM, OXC, RFM, TPM (didesne nei 200 mg/p doze)/ LTG, VPA	Didina metabolizmą, mažėja kontraceptikų efektyvumas / Mažina LTG, VPA koncentraciją
Sertralinas	LTG	Slopina LTG metabolizmą, didina jo koncentraciją
Jonažolė	CBZ, PHT	Didina VNE metabolizmą
Teofilinas	Enzimų induktoriai (CBZ, PHT, PB ir kt.)	Didina teofilino metabolizmą
Tricikliai antidepresantai	Enzimų induktoriai (CBZ, PHT, PB ir kt.)	Abipusis poveikis: antidepresantų koncentracija mažėja, VNE – didėja
Warfarinas	Enzimų induktoriai (CBZ, PHT, PB ir kt.)	Didėja warfarino metabolizmas, mažėja antikoaguliacinis poveikis

**Santrumpos:** VNE – vaistai nuo epilepsijos, CBZ – karbamazepinas, FBM – felbamatas, LTG – lamotriginas, OXC – okskarbazepinas, PB – fenobarbitalis, PHT – fenitoinas, PGB – pregabalinas, PRM – primidonas, RFM – rufinamidas, RGB – retigabinas, TPM – topiramatas, VPA – valproatas.

čiant dozę, serumo koncentracija turi būti tiriama per 5–7 dienas. PHT koncentraciją keičia daugelis vaistų (2, 3 lentelės). Inkstų nepakankamumas trikdo PHT jungimąsi su baltymais.

Pagrindiniai ŠNR pateikti 4 lentelėje. Bėrimai dažniau stebimi pacientams, vartojantiems PHT su CBZ [6]. SJS-TEN išsivysto per pirmas aštuonias gydymo savaites [8]. Kaip ir vartojant CBZ, dažniau pasitaiko turintiems HLA-B\*1502 alelę [9], tačiau lyginant su CBZ, rizika mažesnė. 2008 m. lapkričio mėn. FDA rekomendavo vengti PHT skirti pacientams, gydomiems CBZ, kuriems nustatytas teigiamas HLA-B\*1502 testas [14].

Randomizuoto tyrimo duomenimis, folio rūgšties vartojimas 0,5 mg/d PHT gydomiems vaikams nuo 6 iki 15 metų amžiaus sumažina dantėnų hiperplazijos dažnį nuo 88 % iki 21% [15].

Su amžiumi susijusi seksualinė disfunkcija ir nedidelis testosterono kiekis dažnesni vyrams, gydomiems PHT, lyginant su kontroliniais asmenimis.

**Lamotriginas (LTG)** skiriamas gydyti dalinius, pirminiai generalizuotus toninius kloninius traukulius (GTKT) ir Lennox-Gastaut sindromą [16, 17]. Prospektyvinis tyrimas su daugiau kaip 200 pacientų nustatė, kad LTG yra saugus ir efektyvus gydant dalinius priepuolius 1–24 mėnesių amžiaus kūdikiams [18].

**Veikimo mechanizmas ir farmakokinetika.** Ląstelinis veikimo mechanizmas nėra visiškai aiškus; LTG blokuoja pasikartojančias neuronų iškrovas, inaktyvuodamas įtampai pavaldžius natrio kanalus. Yra duomenų, kad LTG, skirtingai nuo CBZ ir PHT, selektyviai veikia gliutamatai ir aspartatą sintezuojančius neuronus, slopindamas šių dirginančių neurotransmiterių išsiskyrimą, kas leidžia galvoti, kad prieštraukulinis LTG efektas gali būti susijęs su veikimu ir į sinapsę, ir membranos funkcijas. Geriamomis formomis vartojamas LTG yra greitai ir visiškai absorbuojamas. Koncentracija plazmoje yra linijinė ir tiesiogiai susijusi su doze. Apie 55 % vaisto jungiasi su plazmos baltymais, o kepenų metabolitas neaktyvaus gliukuronido jun-

3 lentelė. Karbamazepino, fenitoino ir valproinės rūgšties sąveika su kitais VNE

CBZ su:		PHT su:		VPA su:	
VNE	Mechanizmas	VNE	Mechanizmas	VNE	Mechanizmas
CZP	Mažėja CZP poveikis (didėja metabolizmas)	CZP	Mažėja CZP poveikis (didėja metabolizmas); Didėja PHT poveikis (mechanizmas nežinomas)	CZP	CZP gali sukelti absansų būklę (mechanizmas nežinomas)
LTG	CBZ toksiškumas (mechanizmas neaiškus); Mažėja LTG poveikis (didėja metabolizmas; gliukuronizacija)	LTG	Mažėja LTG koncentracija (didėja metabolizmas; gliukuronizacijos indukcija fenitoinu)	LTG	Galimas LTG toksiškumas (mažėja metabolizmas; gliukuronizacija)
LEV	Galimas karbamazepino toksiškumas (mechanizmas nežinomas)	LEV	Nėra	LEV	Nėra
OXC	Mažėja OXC poveikis (didėja metabolizmas)	OXC	Mažėja OXC poveikis (didėja metabolizmas); Galimas PHT toksiškumas prie OXC dozės daugiau kaip 1200 mg/d (mažėja metabolizmas)	OXC	Galimas OXC koncentracijos sumažėjimas (didėja metabolizmas)
PHT	Mažėja CBZ poveikis (didėja metabolizmas); Didėja PHT poveikis (mechanizmas nežinomas)	-	-	PHT	PHT toksiškumas (nesijungia su baltymais, mažėja metabolizmas); Galimai mažėja VPA poveikis ir didėja toksiškumas (didėja metabolizmas ir gaminasi toksiniai metabolitai)
RFM	Mažėja RFM poveikis (didėja klirensas)	RFM	Mažėja RFM poveikis	-	-
RGB	Mažėja RGB poveikis	RGB	Mažėja RGB poveikis	-	-
TGB	Mažėja TGB poveikis (didėja metabolizmas)	TGB	Mažėja TGB poveikis (didėja metabolizmas)	TGB	Nežinoma
TPM	Mažėja TPM poveikis (didėja metabolizmas)	TPM	Mažėja TPM poveikis (didėja metabolizmas); Galimas PHT toksiškumas (mažėja metabolizmas dėl CYP2C19)	TPM	Galimai didėja VPA hepatotoksinis poveikis (mechanizmas nežinomas)
VPA	Mažėja VPA poveikis ir galimas toksiškumas (didėja metabolizmas ir gaminasi toksiniai metabolitai); CBZ toksiškumas (mažėja CBZ epoksido, nesijungia su baltymais)	VPA	PHT toksiškumas (nesijungia su baltymais); Mažėja VPA poveikis ir didėja toksiškumas (didėja metabolizmas ir formuojasi toksiški metabolitai)	-	-
ZSM	Mažėja ZSM poveikis (didėja metabolizmas per CYP3A4)	ZSM	Mažėja ZSM poveikis (didėja metabolizmas per CYP3A4)	ZSM	Nėra
-	-	CBZ	Mažėja CBZ poveikis (didėja metabolizmas); Didėja PHT poveikis (mechanizmas nežinomas)	CBZ	Mažėja VPA poveikis ir galimai didėja toksiškumas (didėja metabolizmas, formuojasi toksiniai metabolitai); CBZ toksiškumas (mažėja CBZ epoksido metabolizmas, nesijungia su baltymais)
-	-	-	-	ESM	Galimas ESM toksiškumas (mažėja metabolizmas); Galimas VPA poveikio sumažėjimas (mechanizmas nežinomas)

**Santrumpos:** VNE – vaistai nuo epilepsijos, CBZ – karbamazepinas, ESM – etosuksimidas, FBM – felbamatas, GBP – gabapentinas, LSM – lakosamidas, LTG – lamotriginas, LEV – levetiracetamas, OXC – okskarbazepinas, PB – fenobarbitalis, PHT – fenitoinas, PGB – pregabalinas, PRM – primadonas, RFM – rufinamidas, RGB – retigabinas, TPM – topiramatas, VPA – valproatas, VGB – vigabatrinatas, ZSM – zonisamidas.

giniu išskiriamas su šlapimu (1 lentelė). Vaisto koncentraciją labai didina kartu vartojami VPA, slopinantys gliukuronizacijos procesą. Koncentraciją mažina kepenų enzimus indukuojantys vaistai (PHT, CBZ, OXC) [19]. Dėl šios sąveikos vaistas skirtingai dozuojamas: skiriant su VPA, pradinė LTG dozė turi būti mažesnė ir didinama lė-

čiau. Ištyrus 811 pacientų, vartojusių LTG monoterapijoje ar kartu su kitais vaistais, nustatyta reikšminga tiesioginė koreliacija tarp LTG koncentracijos serume ir klinikinio toksiškumo (toksiškumu buvo laikomas bet kuris šalutinis reiškinys, reikalavęs sumažinti dozę arba nutraukti vaistą) [20]. Pakaitinė hormoninė terapija (PHT) ir oraliniai kon-

4 lentelė. Šalutiniai VNE nepageidaujami reiškiniai

VNE	Sisteminis poveikis	Neurotoksinis poveikis	Retai pasitaikantys reiškiniai
CBZ	Pykinimas, vėmimas, viduriavimas, hiponatremija, bėrimas, niežulys	Mieguistumas, svaigimas, neryškus matymas, dvejinimasis, letargija, galvos skausmas	Agranulocitozė, Stevens-Johnson sindromas, aplastinė anemija, kepenų nepakankamumas, dermatitas / bėrimas, pankreatitas, lupus sindromas
ESM	Pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas	Miego sutrikimai, mieguistumas, hiperaktyvumas, dirglumas	Agranulocitozė, Stevens-Johnson sindromas, aplastinė anemija, kepenų nepakankamumas, dermatitas / bėrimas
FBM	Pykinimas, vėmimas, anoreksija, svorio sumažėjimas, bėrimai	Nemiga, svaigimas, galvos skausmas, ataksija	Aplastinė anemija, kepenų nepakankamumas
GBP	Reti	Mieguistumas, svaigimas, ataksija	Nežinoma
LSM	Pykinimas, vėmimas, nuovargis	Ataksija, svaigimas, galvos skausmas, dvejinimasis	Nežinoma
LTG	Bėrimas, pykinimas, galvos skausmas	Svaigimas, tremoras, dvejinimasis	Stevens-Johnson sindromas, hipersensityvumas, aseptinis meningitas
LEV	Infekcijos	Nuovargis, mieguistumas, svaigimas, sujaudinimas, nerimas, dirglumas, depresija	Nežinoma
OXC	Pykinimas, bėrimas, hiponatremija	Slopinimas, galvos skausmas, svaigimas, ataksija, dvejinimasis	Stevens-Johnson sindromas, toksinė epidermio nekrolizė, dauginis organų hiperjautrumas
PHT	Dantėnų hipertrofija, bėrimas	Sumišimas, neaiški kalba, dvejinimasis, ataksija	Agranulocitozė, Stevens-Johnson sindromas, aplastinė anemija, kepenų nepakankamumas, dermatitas / bėrimas, adenopatija, pseudolinfoma, neuropatija, ataksija, lupus-sindromas, hirsutizmas
PGB	Svorio didėjimas	Svaigimas, mieguistumas, ataksija	Nežinoma
PRM, PB	Pykinimas, bėrimas	Miego struktūros pakitimas, slopinimas, letargija, elgesio pakitimai, hiperaktyvumas, ataksija, priklausomybė	Agranulocitozė, Stevens-Johnson sindromas, kepenų nepakankamumas, dermatitas / bėrimas, jungiamojo audinio kontraktūros (Duputrens)
RGB	Pykinimas, vėmimas, hipotenzija, mialgijos, prakaitavimas	Svaigimas, galvos skausmas, astenija, mieguistumas, neaiški kalba	Nežinoma
RFM	Pykinimas, vėmimas, nuovargis	Svaigimas, mieguistumas, galvos skausmai	Stevens-Johnson sindromas, dermatitas / bėrimai, trumpo QT sindromas
TGB	Pilvo skausmas	Svaigimas, energijos stoka, mieguistumas, pykinimas, nervingumas, tremoras, koncentracijos sutrikimas	Nežinomas, netraukulinė epilepsinė būklė
TPM	Svorio sumažėjimas, parestezijos	Nuovargis, nervingumas, koncentracijos sutrikimas, sumišimas, depresija, anoreksija, kalbos sutrikimas, nerimas, nuotaikos sutrikimas, tremoras	Ūmi miopija ir gliaukoma, inkstų akmenligė, oligohidrozė ir hipertermija – dažniau vaikams
VPA	Svorio augimas, pykinimas, vėmimas, nuplikimas, lengvai atsirandačios kraujosrūvos	Tremoras, svaigimas	Agranulocitozė, Stevens-Johnson sindromas, aplastinė anemija, kepenų nepakankamumas, dermatitas / bėrimas, pankreatitas, polkicistinių kiaušidžių sindromas
VGB	Regos sutrikimas	Mieguistumas, nuovargis, svaigimas	Pakitimai smegenyse, nustatomi MRT tyimo metu, depresija, svorio didėjimas
ZNS	Pykinimas, anoreksija	Mieguistumas, svaigimas, ataksija, sumišimas, koncentracijos sutrikimas, depresija	Bėrimai, Stevens-Johnson sindromas, toksinė epidermio nekrolizė, inkstų akmenligė, aplastinė anemija, agranulocitozė; karščiavimas ir hiperhidrozė vaikams

**Santrumpos:** VNE – vaistai nuo epilepsijos, CBZ – karbamazepinas, ESM – etosuksimidas, FBM – felbamatas, GBP – gabapentinas, LSM – lakosamidas, LTG – lamotriginas, LEV – levetiracetamas, OXC – okskarbazepinas, PB – fenobarbitalis, PHT – fenitoinas, PGB – pregabalinas, PRM – primadonas, RFM – rufinamidas, RGB – retigabinas, TPM – topiramatas, VPA – valproatas, VGB – viga-batrinatas, ZSM – zonisamidas.

traceptikai (OK) didina LTG klirensą ir mažina LTG koncentraciją serume [21, 22]. Tačiau šis efektas stebimas tik vartojant kontraceptikus su etinilio estradioliu. Kontraceptikai tik su progesteronu LTG koncentracijos nekeičia [21]. LTG klirensas didėja ~ 65 % nėštumo metu, dėl ko gali dažnėti priepuoliai. Kartu vartojami VPA silpnina LTG klirensą mažėjimą nėštumo metu ir vartojant oralinius kontraceptikus [23] (2, 3 lentelės). Monitoruoti LTG koncentraciją ir koreguoti dozę rekomenduojama tuomet, kai pradeda mirti ar nutraukiami OK, nėštumo metu ir po gimdymo.

Sisteminiais ŠNR priskiriami bėrimas ir pykinimas (4 lentelė). Bėrimas stebimas iki 10 % pacientų pirmaisiais dviem gydymo mėnesiais ir reikalauja nutraukti vaisto vartojimą. Didesnę tikimybę bėrimams turi pacientai, kuriuos bėrė nuo kitų VNE [6, 8, 24]. Rizika SJS-TEN, angioedemai siekia 1 iš 1000 suaugusiųjų, didesnė vaikams. Rečiau LTG sukelia ūmų daugybinį organų pažeidimą, hipersensityvines reakcijas ir diseminuotą intravaskulinę koaguliaciją.

Dažniausi neurotoksiniai reiškiniai – svaigimas ir mieguistumas. Rečiau stebimas mioklonijų padažnėjimas, jų atsiradimas, netgi miokloninė būklė sergantiems juvenilne mioklonine epilepsija (JME) ir kitomis idiopatinėmis generalizuotomis epilepsijomis (IGE), taip pat Unverricht-Lundborg liga [25, 26]. Mioklonijos išnyksta nutraukus gydymą, kartais – sumažinus LTG dozę.

**Okскарbazepinas (OXC)** skiriamas daliniams ir antriniais generalizuotiems traukuliams gydyti.

**Veikimo mechanizmas ir farmakokinetika.** Panašios į karbamazepiną cheminės sudėties ir panašaus veikimo mechanizmo vaistas [27]. Efektyvumas panašus į CBZ ir kitų VNE, skirtų gydyti dalinius ir antrinius generalizuotų traukulių priepuolius [16, 17], tačiau yra brangesnis [28]. OXC beveik visiškai pasisavinamas, neatsižvelgiant į maistą. Metabolizuojamas kepenyse, tačiau minimaliai veikia citochromo P450 sistemą (1 lentelė). Tai yra OXC pagrindinis pranašumas prieš CBZ, ypač svarbus pacientams, vartojantiems kelis VNE. Neturi autoindukcijos, todėl koncentracija serume nekinta ilgai vartojant. Jo aktyvaus metabolito 10-monohidroksi metabolito (MHD) koncentracija serume pasiekia piką per 4–6 valandas [27]. Koncentracija mažėja nėštumo metu ir padidėja po gimdymo [29], todėl nėštumo metu priepuoliai gali padažnėti.

Dažniausi ŠNR pateikti 4 lentelėje. Stebimi panašiam procentui pacientų, kaip ir vartojant karbamazepiną [25, 30]. Vartojant OXC, mažėja skydliaukės hormonų kiekis, tačiau šio radinio klinikinė reikšmė kol kas neaiški [31]. SJS ir TEN pasitaiko vaikams ir suaugusiesiems, pasireiškia vidutiniškai po 19 dienų [8]. Rečiau stebima daugybinė organų hipersensityvumo reakcija išsivysto per 13 dienų (4–60) nuo vartojimo pradžios. Anafilaksija ir angioedema – reti ŠNR. Joms išsivysčius, vaistą reikia nedelsiant nutraukti. Su OXC susijusi hiponatremija yra dažnesnė, lyginant su CBZ sukelta ir dažniau stebima suaugusiems ir senyvo amžiaus asmenims, kartu vartojantiems kitus natriuretinius vaistus [32]. Dažniausiai hiponatremija išsivysto palaipsniui per pirmus kelis mėnesius. Ūmi hiponatremija

gali sukelti smegenų edemą, encefalopatiją ir traukulius. Lėtai besivystant, dėl kompensacinių mechanizmų (prisaikymo) smegenų edema būna mažiau išreikšta, ir ligoniams kliniškai ilgai nepasireiškia. Įrodymai apie OXC dozės ir hiponatremijos ryšį yra prieštaringi [32]. Jei hiponatremija yra neišreikšta ir besimptomė, nutraukti gydymą OXC nebūtina, pakanka riboti vandenį ir skirti druskingą maistą.

**Zonisamidas (ZNS)** – plataus veikimo spektro vaistas, tinkamas gydyti daliniams, generalizuotiems priepuoliams ir mioklonijoms monoterapijoje ir kartu su kitais VNE [16, 17].

**Veikimo mechanizmas ir farmakokinetika.** ZSM – sulfonamido derivatas, chemiškai ir struktūriškai nepanašus į kitus VNE. Pagrindinis jo veikimo mechanizmas susijęs su įtampai pavaldžių natrio kanalų ir T-tipo kalcio kanalų blokavimu [33]. Sąveikos su kitais vaistais ribotos; klirensą gali didinti vartojimas su CBZ, PB ir PHT [34] (2, 3 lentelės).

Dažniausi ŠNR pateikiami 4 lentelėje. Vaikams kartais pasitaiko sumažėjęs prakaitavimas ir karščiavimas [35]. Dauguma ŠNR yra praeinantys, jų pavyksta išvengti lėtai (per 4–8 savaites) didinant dozę. Atliktų tyrimų duomenimis, dėl kognityvinių ir psichiatrinų ŠNR (depresijos, psichozės, agresijos) gydymą ZNS nutraukė 5,8 ir 6,9 % pacientų [36]. Kadangi ZNS yra silpnas karboninės anhidrazės inhibitorius – inkstų akmenligė stebėta 3,7 % pacientų pirmuose tyrimuose [37], tačiau, vėlesnių tyrimų duomenimis, rizika inkstų akmenligei rasta daug mažesnė [1].

**Lakosamidas (LSM)** patvirtintas papildomam dalinių priepuolių gydymui vyresniems nei 17 metų amžiaus asmenims.

**Veikimo mechanizmas ir farmakokinetika.** Selektviai stiprina lėtą įtampai pavaldžių natrio kanalų inaktyvaciją, stabilizuodamas hiperjautrias neuronų membranas ir slopindamas pasikartojančias neuronines iškrovas [38]. Visiškai pasisavinamas ir išskiriamas per inkstus (1 lentelė). Dozė turi būti koreguojama pacientams su sutrikusia inkstų ir kepenų funkcija. Yra nereikšmingas kepenų enzymų induktorius ir mažai sąveikauja su kitais VNE (2, 3 lentelės). Trijų klinikinių tyrimų duomenimis, 50 % ir didesnis priepuolių suretėjimas vartojant placebo, LSM 200 mg ar 400 mg per dieną stebėtas 23, 34 ir 40 % pacientų [38]. Skiriant didesnėmis dozėmis, geriau kontroliuojami antriniais generalizuoti traukuliai [39]. Gali būti skiriamas tabletėmis ir į veną. Gerai toleruojamas.

Svaigimas ir pykinimas yra dažniausiai pasitaikantys ŠNR, stebimi vartojant LSM kartu su kitais vaistais, veikiančiais įtampai pavaldžius natrio kanalus [40]. Stebėti pokyčiai EKG reikalauja atsargiau skirti vaistą sergantiems kardiologinėmis ligomis (4 lentelė).

**Rufinamidas (RFM)** – FDA patvirtintas vaistas Lennox Gastaut sindromui (LGS) gydyti. Remiantis randomizuoto tyrimo rezultatais, RFM lenkia placebo efektyvumą (iš 138 pacientų priepuoliai labai suretėjo 33 % rufinamidu

gydytiems pacientams, lyginant su 12 vartojusių placebo; drop atakos – 43 %, lyginant su 1 % gavusių placebo) [41]. Kitų tyrimų rezultatai teigia, kad RFM efektyviai gydo kitus sunkius generalizuotų epilepsijų sindromus [42]. Skiriant RFM 3200 mg/d atspariam gydymui epilepsija sergantiems pacientams, priepuolių suretėjimas > 50 % stebėtas 28 % vaistą gavusių ligonių, lyginant su 19 %, gydytu placebo [43].

**Veikimo mechanizmas ir farmakokinetika.** Struktūriškai skiriasi nuo kitų VNE. Moduluoja natrio kanalų aktyvumą, prailgindamas neaktyvią jų būseną. Absorbuojamas lėtai, piką pasiekia per 4–6 valandas po išgėrimo. Vartojant su maistu, pasisavinimas lėtėja ir ilgėja. RFM nemetabolizuojamas P450 mechanizmu (1 lentelė) ir labai silpnai sąveikauja su kitais VNE [44]. Beje, potencialūs P450 induktoriai (CBZ, PHT, PRM, PB) didina, o valproatai mažina rufinamido klirensą. RFM gali mažinti OK efektyvumą (2, 3 lentelės).

Paprastai gerai toleruojamas. Dažniausiems ŠNR priskiriami slopinimas ir vėmimas (3 lentelė). Stebėtas QT intervalo sutrumpėjimas klinikinių tyrimų metu nebuvo kliniškai reikšmingas, tačiau rufinamido reikėtų vengti pacientams, turintiems trumpą QT sindromą ar vartojantiems vaistus, kurie trumpina QT intervalą. Daugybinio organų hiperjautrumo sindromas gali išsivystyti per keturias savaites, pradėjus vartoti vaistą [41, 42].

## VAISTAI, VEIKIANTYS KALCIO JUDĖJIMĄ

**Etosuksimidas (ESM)** efektyviai gydo absansus, bet neveikia GTKT ir dalinių priepuolių.

**Veikimo mechanizmas ir farmakokinetika.** Slopina kalcio tėkmę T-tipo kanalais gumburo neuronuose, mažindamas membranos potencialą ir juos hiperpolarizuodamas [45]. Derinyje su VPA veikia geriau nei su LTG. Nėra reikšmingos sąveikos su kitais VNE.

Turi mažiau ŠNR, lyginant su VPA [46]. Pagrindiniai šalutiniai reiškiniai – vėmimas, pykinimas, miego sutrikimas, mieguistumas, hiperaktyvumas (4 lentelė).

## VAISTAI, VEIKIANTYS GAMA AMINO SVIESTO RŪGŠTIES (GASR) AKTYVUMĄ

**Fenobarbitalis (PB)** skiriamas daliniams ir generalizuotiems toninių kloninių traukulių priepuoliams gydyti.

**Veikimo mechanizmas ir farmakokinetika.** Jungiasi prie GASR (A) receptorių, ilgindamas GASR medijuojamų chloro kanalų atsidarymo fazę (gerina GASR efektą) [47]. Šis procesas lemia padidėjusią chloro jonų tėkmę per membraną, dėl ko neuronas hiperpolarizuojasi. PB koncentracija kraujo serume turi būti tiriama trečią–ketvirtą savaitę nuo vartojimo pradžios. Sąveikauja su daugeliu VNE (2, 3 lentelės).

Tai seniausias šiuo metu vartojamas VNE. Vartojimą riboja išreikštas slopinimas (4 lentelė).

**Tiagabinas (TGB)** skiriamas papildomam dalinių priepuolių gydymui [16, 17].

**Veikimo mechanizmas ir farmakokinetika.** Potencialiai didina GASR veikimą, specifiskai slopindamas GASR atgalinį išsiurbimą į presinapsinius neuronus ir glijos ląsteles, taip didindamas GASR kiekį sinapsės plyšyje ir stiprindamas posinapsinį slopinantį efektą. Su kitais VNE nesąveikauja.

Dažniausi ŠNR yra svaigimas, energijos stoka, mieguistumas, pykinimas, nervingumas, tremoras, dėmesio koncentracijos susilpnėjimas ir pilvo skausmai (4 lentelė). Paskelbta nemažai TGB sukeltos netraukulinės epilepsinės būklės (NTEB) atvejų, tačiau randomizuotuose klinikuose tyrimuose šis reiškinys nestebėtas [48]. Remiantis vieno retrospektyvinio tyrimo rezultatais, iš 90 TGB gydytų židinine epilepsija sergančių pacientų NTEB stebėta 7,8 %, lyginant su 2,7 % iš 1165 pacientų negydytų TGB [49]. Generalizuotos traukulinės EB dažnis tarp pacientų, vartojančių TGB, nedidėja.

**Vigabatrinis (VGB)** skiriamas papildomam atsparių gydyti kitais VNE priepuolių gydymui. Remiantis klinikiniais stebėjimais, efektyviai gydo infantilinius spazmus ir dalinius priepuolius vaikams, sergantiems tuberozine skleroze [50, 51].

**Veikimo mechanizmas ir farmakokinetika.** VGB yra negrįžtamas gama-amino-sviesto rūgšties transaminazės (GASR-T) inhibitorius, kuris didina GASR kiekį CNS [52].

Reikšmingiausias ŠNR vartojant VGB – negrįžtamas koncentrinis akipločio susiaurėjimas, išsivystantis 30–50 % pacientų [53]. Tyrimų duomenimis, regos sutrikimas dažnesnis vyrams, vyresnio amžiaus asmenims ir gydomiems didesne vaisto doze. Regos lauko defektas anksčiausiai atsiranda po devynių VGB vartojimo mėnesių. Vidurkis – penkeri metai. Akiplotis turi būti tiriamas prieš skiriant gydymą VGB ir kartotinais kas šešis mėnesius gydant [54]. VGB sukelia hiperintensinius židinius bazalinių ganglijų, gumburo, smegenų kamieno ir smegenėlių dantytojo branduolio srityse, nustatomus magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimo metu T2 režimu [55]. Šie pakitimai stebėti infantilinius spazmus gydomiems kūdikiams. Dažnis siekia 32 % ir susijęs su VGB doze, naujos neurologinės simptomatikos nesukelia ir išnyksta nutraukus gydymą. Kiti dažnesni ŠNR yra slopinimas, nuovargis, galvos skausmas ir svaigimas. Depresija ir svorio didėjimas pasitaiko rečiau (4 lentelė).

**Benzodiazepinai (BZD)** jungiasi prie GASR(A) receptorių didindami GASR medijuojamų chloro kanalų atsidarymo dažnį. Klonazepamas (CZP) dažniausiai skiriamas papildomai terapijai gydyti miokloninius ir atoninius priepuolius. Klorazepatas, diazepam (DZP), lorazepamas (LZP) efektyviai slopina dalinius ir generalizuotus traukulius. LZP ir DZP (rektaline forma) dažniau vartojami priepuoliui nutraukti ir epilepsinės būklės metu. Nauda riboja pripratimas [56]. Pagrindiniai ŠNR – slopinimas, dirglumas, ataksija ir depresija. Staigus nutraukimas gali sukelti traukulius (4 lentelė).

## VAISTAI, PASIŽYMINTYS KELIAIS VEIKIMO MECHANIZMAIS

**Valproatai (VPA)** – plataus veikimo spektro VNE, tinkami gydyti tiek dalinius, tiek ir generalizuotus priepuolius.

**Veikimo mechanizmas ir farmakokinetika.** Turi kelis ląstelinius veikimo mechanizmus, dėl ko pasižymi plačiu klinikiu veiksmingumu [57]: slopina didelio dažnumo pasikartojančius neuroninius iškrūvius blokuodami įtampai pavaldžius natrio kanalus, tačiau tai daro kitaip, nei CBZ ir PHT; skiriant terapinėmis dozėmis didina GASR koncentraciją smegenyse. Manoma, kad VPA tiesiogiai neveikia GASR-alfa receptorių, bet GASR kiekį didina per presinapsinius GASR-beta receptorių ir slopindami GASR-T nervų terminalėse. Be to, VPA didina GASR sintezę aktyvindami gliutamino rūgšties dekarboksilazę (GAD). Galiausiai, VPA veikia prieš T-tipo kalcio srovę, nors šis poveikis yra silpnas, nei etosukcimidu. VPA stipriai jungiasi su plazmos baltymais. Metabolizuojamas kepenyse keletu būdų, tarp jų oksidacija ir konjugacija (1 lentelė). Serumo koncentracija pirmą kartą turi būti tiriama po vienos ar dviejų savaitių. Daugelis vaistų keičia VPA koncentraciją serume (2, 3 lentelės). OK gali didinti VPA klirensą, jų vartojimas mažina VPA kiekį kraujyje (vidutiniškai 23 %) [22]. VPA gali būti skiriama peroraliai arba į veną. Tyrimai rodo, kad lašinimas 10 mg/kg per minutę greičiu yra saugus VPA skyrimo būdas (nekinta nei ŠSD, nei AKS) suaugusiam asmeniui [58].

Dažniausi ŠNR pateikti 4 lentelėje ir yra susiję su svorio didėjimu, nutukimu, atsparumu insulinui ir metaboliiniu sindromu [59]. Gali sukelti trombocitopeniją ir kitų krešėjimo sutrikimų [60], subklinikinę hipotireozę su lengvu ar vidutiniu tirotropino (TTH) kiekio padidėjimu [31]. Taip pat VPA siejamas su policistinių kiaušidžių sindromu [61]. VPA poveikis gimdoje susijęs su didžiųjų malformacijų atsiradimu ir kitomis neigiamomis pasekmėmis vaisiui ir naujagimiui, todėl yra vengtinas vaistas nėštumo metu.

Jungtinėse Amerikos Valstijose 1978–1998 m. fiksuoti 37 mirties atvejai dėl kepenų funkcijos nepakankamumo. Gydomiems VPA monoterapija apskaičiuota mirtingumo rizika siekia 1 iš 37 000 [62], yra didesnė vaikams iki dvejų metų amžiaus ir vaikams, gydomiems politerapija. 1994–2003 m. apklausus gydytojus Vokietijoje, nustatyti devyni mirtini toksinio VPA poveikio kepenims atvejai, tarp kurių buvo du suaugę asmenys, gydyti VPA monoterapija [63]. Nors reguliarius kepenų funkcijos vertinimas ir nepadedą išvengti rimto kepenų pažeidimo, dauguma rekomendacijų nurodo tirti kepenų fermentus kartą ar du per metus kliniškai besimptomiams pacientams, vartojantiems VPA. FDA rekomenduoja įvertinti kepenų funkcinius rodiklius prieš pradėdant gydyti VPA ir stebėti jų pokyčius bent pirmus šešis gydymo mėnesius.

Su VPA susijusi hiperamoneminė encefalopatija sukelia letargiją, priepuolių padažnėjimą, rečiau komą ir mirtį. Gali išsivystyti esant normaliai kepenų funkcijai ir nepadidėjusiai VPA koncentracijai kraujyje [64]. Rečiau VPA sukelia ūminį pankreatitą [65], kurio simptomai (pilvo

skausmas ir vėmimas) nesiskiria nuo dėl kitos priežasties atsiradusio kasos pažeidimo. Dažniausiai pacientai pasveiksta, nors gali būti ir letalinės išeitys. Šis ŠNR yra idiosinkrazinis ir nesusijęs su vaisto doze ar gydymo trukme. Pakartotinis vaisto skyrimas dažniausiai vėl sukelia atkrytį. Aprašyta nemažai (nuo 1,4 iki 5 %) grįžtamo parkinsonizmo ir kognityvinio sutrikimo atvejų, susijusių su VPA vartojimu [66]. Rizikos veiksniais priskiriami vyresnis amžius ir ilgalaikis gydymas VPA. Parkinsonizmas nereaگوja į gydymą levodopos preparatais ir dažniausiai išnyksta per keletą mėnesių nutraukus gydymą.

**Felbamatas (FBM)** vartojamas papildomam dalinių priepuolių gydymui. Tinkamas vaistas gydyti Lennox-Gastaut sindromą ir mišrius priepuolius, prasidedančius vaikystėje, susijusius su pikas ir lėta banga pakitimais encefalogramoje, protiniu atsilikimu, kurie nepasiduoda gydyti įprastais VNE.

**Veikimo mechanizmas ir farmakokinetika.** Veikimo mechanizmas nėra visiškai aiškus. Blokuoja N-metil-D-aspartato (NMDA) dirginančiuosius amino rūgščių receptorių ir didina GASR funkciją žiurkių hipokampų neuronuose. Beveik visiškai pasisavinamas virškinimo trakte, apie 30 % jungiasi su plazmos baltymais, metabolizuojamas kepenų citochromo P-450 sistema [67] (1 lentelė).

**ŠNR.** Gali sukelti mirtiną aplastinę anemiją ir kepenų nepakankamumą. Aplastinė anemija nepriklauso nuo vaisto dozės, gydymo trukmės ir gali išsivystyti net nutraukus gydymą. Vaisto terapinė koncentracija netiriama, tačiau turi būti reguliariai kas mėnesį tiriama visas kraujas ir kepenų fermentai. Kraujo ląstelių kiekį būtina stebėti ir nutraukus gydymą (4 lentelė). Dėl šių pavojingų ŠNR vaistas nerekomenduojamas pradinei terapijai ir dažniausiai skiriamas Lennox-Gastaut sindromui gydyti [67]. Gamintojai rekomenduoja prieš skiriant vaistą pasirašyti asmens informavimo ir sutikimo formą.

**Topiramatas (TPM)** efektyvus VNE daliniams ir generalizuotiems priepuoliams gydyti, skiriant vaikams ir suaugusiesiems [16, 17].

**Veikimo mechanizmas ir farmakokinetika.** Pasižymi keletu veikimo mechanizmų: blokuoja įtampai pavaldžius natrio kanalus, stiprina GASR aktyvumą nebenzodiazepininiuose GASR(A) receptoriuose, blokuoja NMDA-glutamato receptorių. Silpnai slopina karboninę anhidrazę centrinėje nervų sistemoje [68]. Terapinė koncentracija nenustatinėjama. TPM klirensą enzimais indukuojantys vaistai didina du kartus. TPM gali didinti PHT koncentraciją. Su VPA sąveikos nėra (2, 3 lentelės). Sąveikauja su OK skiriant didesnę nei 200 mg paros dozę. Yra duomenų, kad TPM koncentracija sumažėja iki 30 % nėštumo metu [69].

Vienas dažniausių ŠNR yra nuo dozės priklausantis svorio mažėjimas, susijęs su riebalų netekimu ir tiesiogiai koreliuojantis su apetito sumažėjimu: dvigubai aklo placebo kontroliuoto tyrimo metu, kuriame TPM buvo skiriamas kartu su kitais VNE, gauta, kad TPM svorį mažina vidutiniškai 2,0 kg per tris mėnesius [70]. Mažesnės apimties

tyrimo rezultatų duomenimis, svoris sumažėja vidutiniškai 5,9 kg per metus [71]. Ilgalaikiai tyrimai rodo, kad svoris stabilizuojasi po dvejų–trejų metų tęsiant gydymą [72]. Kognityvinės funkcijos sutrinka nedidelei daliai pacientų, tačiau ši ŠNR yra viena dažniausių vaisto nutraukimo priežasčių [70]. Tyrimų duomenimis, kognityvinės funkcijos sutrinka dažniau, nei nurodo patys pacientai, ir priklauso nuo dozės, išnyksta ją sumažinus ar nutraukus gydymą [73]. Kiti dažnesni ŠNR: parestzijos, galvos skausmas, nuovargis, svaigimas, depresija ir kiti nuotaikos sutrikimai (4 lentelė). Dauguma išnyksta tęsiant gydymą, išskyrus svorio sumažėjimą ir parestzijas [70]. Lėtas dozės didinimas gerina vaisto toleravimą. Nepaisant dažnai pasitaikančio slopinimo vartojant TPM deriniuose su kitais VNE, monoterapija 200 mg/paros doze nesutrikdo dienos aktyvumo [74]. TPM mažina prakaitavimą, dėl kurio atsiranda šilumos netoleravimas [75]. Vaisto sąlygotai ūmiai miopijai ir antrinei glaukomi būdingas staigus regos pablogėjimas ir (ar) akių skausmas (pasitaiko 23 atvejais iš 825 000), kuris paprastai atsiranda pirmą gydymo mėnesį. Aprašyti keli grįžtamos makulopatijos atvejai [76]. Metabolinė acidozė gali išsivystyti trūkstant inkstų bikarbonatų dėl TPM slopinančio poveikio karboninei anhidrazei; stebima 32–44 % suaugusiųjų ir 67 % vaikų; susijusi su doze ir paprastai yra nereikšminga [77]. Dažniausiai stebima gydymo pradžioje. Pagrindinis kliniškinis metabolinės acidozės simptomas yra tachipnėja, taip pat gali išsivystyti kalcio fosfatų nefrolitiazė. Mechanizmas tas pats, kaip kitų karboninės anhidrazės inhibitorių (acetazolamido ir zonisamido) [1]. Inkstų akmenligės rizika, vartojant kelis karboninės anhidrazės inhibitorius, nežinoma. Gydymo pradžioje rekomenduojama tirti kraujo bikarbonatus, tyrimą kartojant kas keturis mėnesius.

## VAISTAI, PASIŽYMINTYS KITAIŠ VEIKIMO MECHANIZMAIS

**Gabapentinas (GBP)** skiriamas papildomam daliniams ir antriniam generalizuotiems priepuoliams gydyti [17].

**Veikimo mechanizmas ir farmakokinetika.** Jungiasi prie papildomų įtampai pavaldžių kalcio kanalų alfa-2-delta subvienetų, slopina atgalinį kalcio jonų įsiurbimą ir skatina neurotransmiterio išsiskyrimą [78]. GBP absorbuojamas virškinamajame trakte amino rūgščių transportavimo sistema. Nesijungia su plazmos baltymais ir nemetabolizuojamas. Išskiriamas per inkstus su šlapimu (1 lentelė). Koncentracija serume netiriama. Pagrindinis GBP privalumas tas, kad vaistas neturi sąveikų su kitais vaistais, tik turi būti vartojamas bent dviem valandom vėliau po rūgštingumą mažinančių preparatų (pastarieji mažina GBP pasisavinimą) (2 lentelė) [79].

Dažniausias ŠNR yra slopinimas. Pasižymi mažesniu neigiamu kognityviniu poveikiu nei karbamazepinas [80]. Sergant lėtine inkstų liga, toksiniai reiškiniai pasitaiko dažniau, ypač senyvo amžiaus asmenims, todėl šiems pacientams dozė turi būti mažesnė [79] (4 lentelė).

**Retigabinas (RGB)** dėl savo specifinio veikimo ypač tinka atspariai židininės epilepsijos formai gydyti.

**Veikimo mechanizmas ir farmakokinetika.** Pasižymi unikaliu veikimo mechanizmu – selektyviai aktyvuoja įtampai pavaldžius Kv7.2–7.5 (KCNQ2-5) kalio jonų kanalus. Neveikia širdyje esančių Kv7.1, todėl nesukelia kardiologinių nepageidaujamų reiškinių. Vaistas, reguliuodamas kalio ir magnio jonų judėjimą įtampai pavaldžiais kalio kanalais, stabilizuoja neurono membranos potencialą ir kontroliuoja neuroninį jaudrumą [81]. Be poveikio į kalio jonų kanalus, RGB veikia GASR neurotransmisiją GASR (A) receptoriuose, kurie yra pagrindiniai slopinantys receptoriai CNS, susiję su epilepsija [82]. Atliktų tyrimų duomenimis, RGB reikšmingai mažina neuropatinį skausmą [83]. Eksperimentiniai tyrimai su gyvūnais rodo, kad vaistas efektyviai mažina nerimą [84]. Greitai absorbuojamas, maksimumą pasiekia per 1,5 valandos, skilimo pusperiodis ~ 8 valandos. 80 % jungiasi su plazmos baltymais. Metabolizuojamas kepenyse gliukuronizacijos ir acetilacijos būdu [85]. Su citochromo P450 sistema nesusijęs (1 lentelė). Stabili vaisto dozė pasiekama trečią gydymo dieną, nesiakumuliuoja. Išskiriamas per inkstus nepakitusia, retigabino N-gliukurono ar acetilizuota forma.

Gerai toleruojamas skiriant terapine 600–1200 mg/d doze. Sąveika su kitais VNE silpna. Gali didinti LTG metabolizmą; CBZ ir PHT didina retigabino klirensą. Vartojant kartu su digoksinu, didėja pastarojo koncentracija dėl prailgėjusio išskyrimo [86].

Dažniausiai pasitaikantys ŠNR yra svaigimas, galvos skausmas, astenija, pykinimas, mieguistumas, neaiški kalba, kurie priklauso nuo vartojamos dozės. Didesnės dozės sukelia simptominę hipotenziją, mialgijas, prakaitavimą ir vėmimą [87] (4 lentelė).

**Levetiracetamas (LEV)** yra plataus veikimo spektro VNE, veikiantis visų tipų priepuolius [16, 17].

**Veikimo mechanizmas ir farmakokinetika.** Veikimo mechanizmas nėra visiškai aiškus. Jungiasi prie SV2A baltymo sinapsinių pūslelių, kurios gyvūnų modeliuose susijusios su epilepsija. Taip pat LEV netiesiogiai moduliuoja GASR [88]. Metabolizmas nesusijęs su citochromo P450 (CYP) sistema, dėl ko nėra potencialios kliniškai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos su kitais VNE, tarp jų OK ir imunosupresantais [89] (1, 2, 3 lentelės). Nereikalingas titravimo periodas, veikia greitai, kai kada stabdydamas priepuolius skiriant pradinę dozę po 500 mg du kartus per dieną [90]. Intraveninė forma gali būti taikoma tais atvejais, kai nėra galimybės skirti geriamojo vaisto. Intraveninės injekcijos yra bioekvivalentiškos tabletėms. Sukurtas prailginto veikimo LEV, kuris, tyrimų duomenimis, yra veiksmingas ir gerai toleruojamas vartojant vieną kartą per dieną [91]. Turi mažą riziką didžiosioms malformacijoms, todėl yra pasirinkimo vaistas nėštumo metu.

Vaistas gerai toleruojamas. Remiantis pomarketinginio daugiacentrio tyrimo rezultatais, dažniausias ŠNR – slopinimas – buvo stebėtas 10,7 % pacientų, tačiau nuotaikos sutrikimai (4,8 %) buvo dažniausia gydymo nutraukimo priežastis [92]. Dėl psichiatrinų simptomų (elgesio sutri-

kimų ir psichozės) tyrimą nutraukė 2,5 % tiriamųjų. Stebiami tyrimai aprašo sujaudinimą ir agresiją pacientų, vartojančių LEV, dažniau – jau turėjusių intelekto ir elgesio sutrikimų [93]. Šie pacientai turi padidėjusią riziką ir priepuolių paradoksinį padažnėjimą pirmąsias keletą savaičių, pradėjus vartoti LEV [94]. Rečiau pasitaiko svorio mažėjimas [95] ir grįžtamoji trombocitopenija [96] (4 lentelė).

**Pregabalinas (PGB)** patvirtintas daliniams ir antriniais generalizuotiems priepuoliams ir periferiniam neuropatiniam skausmui (diabetinės periferinės neuropatijos, poherpetinės neuralgijos ir fibromialgijos) gydyti.

**Veikimo mechanizmas ir farmakokinetika.** Chemine struktūra artimas gabapentinui. Jungiasi prie įtampai pavaldžių kalcio kanalų alfa2-delta subvieneto ir reguliuoja kalcio srovę, taip pat reguliuoja keleto neurotransmiterių, tarp jų gliutamato, noradrenalino, medžiagos P išsiskyrimą, taip slopindamas neuronų dirglumą [97]. Išskiriamas nepakitęs per inkstus, kepenyse nemetabolizuojamas. Neindukuoja ir neinhibuoja citochromo P450 sistema. Nesijungia su plazmos baltymais, taigi, nesąveikauja su VNE ir kitais vaistais [98]. Pasižymi linijine farmakokinetika, maksimalią koncentraciją plazmoje pasiekia per valandą, išsiskyrimo pusperiodis yra apie 6 valandos ir ilgėja maždaug trimis valandomis vartojant kartu su maistu [99] (1, 2, 3 lentelės).

Dažniausias **ŠNR** yra svaigimas, mieguistumas ir ataksija (4 lentelė). Kiti šalutiniai reiškiniai: svorio didėjimas, periferinės edemos, neryškus matymas ir dvejinimasis, astenija, tremoras ir mąstymo sutrikimai (dažniau – koncentracijos sutrikimas).

## APIBENDRINIMAS

Nepaisant bendros savybės – slopinti priepuolius, VNE pasižymi skirtingu farmakologiniu poveikiu. Tai apima farmakokinetines savybes, polinkį sąveikai su kitais vaistais, šalutinius reiškinius ir toksiškumą, kas yra labai svarbu renkantis ir skiriant juos pacientams, sergantiems epilepsija. Skirtingų savybių apibendrinimas pateikiamas 1–4 lentelėse.

Gauta:  
2011 10 30

Priimta spaudai:  
2011 11 08

## Literatūra

- LaRoche SM, Helmets SL. The new antiepileptic drugs: scientific review. *JAMA* 2004; 291: 605.
- National Institute for Clinical Excellence (UK). Newer drugs for epilepsy in adults, full guidance. Technology Appraisal Guidance 2004; 76. [www.nice.org.uk/TA076guidance](http://www.nice.org.uk/TA076guidance)
- Rose, FC, Johnson, FN. Carbamazepine in the treatment of non-seizure disorders: trigeminal neuralgia, other painful disorders, and affective disorders. *Rev Contemp Pharmacother* 1997; 8: 123.
- Macdonald RL. Antiepileptic drug actions. *Epilepsia* 1989; 30(Suppl 1): S19.
- Ficker DM, Privitera M, Krauss G, et al. Improved tolerability and efficacy in epilepsy patients with extended-release carbamazepine. *Neurology* 2005; 65: 593.
- Hirsch LJ, Arif H, Nahm EA, et al. Cross-sensitivity of skin rashes with antiepileptic drug use. *Neurology* 2008; 71: 1527.
- Lossius MI, Taubøll E, Mowinckel P, et al. Reversible effects of antiepileptic drugs on reproductive endocrine function in men and women with epilepsy—a prospective randomized double-blind withdrawal study. *Epilepsia* 2007; 48: 1875.
- Arif H, Buchsbaum R, Weintraub D, et al. Comparison and predictors of rash associated with 15 antiepileptic drugs. *Neurology* 2007; 68: 1701.
- Lochareonkul C, Loplumert J, Limotai C, et al. Carbamazepine and phenytoin induced Stevens-Johnson syndrome is associated with HLA-B\*1502 allele in Thai population. *Epilepsia* 2008; 49: 2087.
- <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/carbamazepineHCP.htm> (Accessed on December 12, 2007).
- McCormack M, Alfirevic A, Bourgeois S, et al. HLA-A\*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med* 2011; 364: 1134.
- Sobotka JL, Alexander B, Cook BL. A review of carbamazepine's hematologic reactions and monitoring recommendations. *DICP* 1990; 24: 1214.
- Ferrendelli JA, Mathews GC. Neuropharmacology of antiepileptic medications: mechanisms of action. In: Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy: principles and practice*. Philadelphia: Lea and Febiger, 1993; 735.
- [http://www.fda.gov/CDER/Drug/InfoSheets/HCP/phenytoin\\_fosphenytoinHCP.htm](http://www.fda.gov/CDER/Drug/InfoSheets/HCP/phenytoin_fosphenytoinHCP.htm) (Accessed on January 30, 2009).
- Arya R, Gulati S, Kabra M, et al. Folic acid supplementation prevents phenytoin-induced gingival overgrowth in children. *Neurology* 2011; 76: 1338.
- French JA, Kanner AM, Bautista J, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new onset epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004; 62: 1252.
- French JA, Kanner AM, Bautista J, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004; 62: 1261.
- Piña-Garza JE, Levisohn P, Gucuyener K, et al. Adjunctive lamotrigine for partial seizures in patients aged 1 to 24 months. *Neurology* 2008; 70: 2099.
- Weintraub D, Buchsbaum R, Resor SR Jr, Hirsch LJ. Effect of antiepileptic drug comedication on lamotrigine clearance. *Arch Neurol* 2005; 62: 1432.
- Hirsch LJ, Weintraub D, Du Y, et al. Correlating lamotrigine serum concentrations with tolerability in patients with epilepsy. *Neurology* 2004; 63: 1022.
- Reimers A, Helde G, Brodtkorb E. Ethinyl estradiol, not progestogens, reduces lamotrigine serum concentrations. *Epilepsia* 2005; 46: 1414.
- Herzog AG, Blum AS, Farina EL, et al. Valproate and lamotrigine level variation with menstrual cycle phase and oral contraceptive use. *Neurology* 2009; 72: 911.
- Tomson T, Luef G, Sabers A, et al. Valproate effects on kinetics of lamotrigine in pregnancy and treatment with oral contraceptives. *Neurology* 2006; 67: 1297.

24. Hirsch LJ, Weintraub DB, Buchsbaum R, et al. Predictors of Lamotrigine-associated rash. *Epilepsia* 2006; 47: 318.
25. Crespel A, Genton P, Berramane M, et al. Lamotrigine associated with exacerbation or de novo myoclonus in idiopathic generalized epilepsies. *Neurology* 2005; 65:762.
26. Magaouda A, Ferlazzo E, Nguyen VH, Genton P. Unverricht-Lundborg disease, a condition with self-limited progression: long-term follow-up of 20 patients. *Epilepsia* 2006; 47: 860.
27. Tecoma ES. Oxcarbazepine. *Epilepsia* 1999; 40(Suppl 5): S37.
28. Two new drugs for epilepsy. *Med Lett Drugs Ther* 2000; 42: 33.
29. Mazzucchelli I, Onat FY, Ozkara C, et al. Changes in the disposition of oxcarbazepine and its metabolites during pregnancy and the puerperium. *Epilepsia* 2006; 47: 504.
30. Koch MW, Polman SK. Oxcarbazepine versus carbamazepine monotherapy for partial onset seizures. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; :CD006453.
31. Cansu A, Serdaroglu A, Camurdan O, et al. The evaluation of thyroid functions, thyroid antibodies, and thyroid volumes in children with epilepsy during short-term administration of oxcarbazepine and valproate. *Epilepsia* 2006; 47: 1855.
32. Dong X, Leppik IE, White J, Rarick J. Hyponatremia from oxcarbazepine and carbamazepine. *Neurology* 2005; 65: 1976.
33. Leppik IE. Zonisamide. *Epilepsia* 1999; 40(Suppl 5): S23.
34. Sills G, Brodie M. Pharmacokinetics and drug interactions with zonisamide. *Epilepsia* 2007; 48: 435.
35. Marson AG, Kadir ZA, Hutton JL, Chadwick DW. The new antiepileptic drugs: a systematic review of their efficacy and tolerability. *Epilepsia* 1997; 38: 859.
36. Zuraw BL, Busse PJ, White M, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010; 363: 513.
37. Leppik IE, Willmore LJ, Homan RW, et al. Efficacy and safety of zonisamide: results of a multicenter study. *Epilepsy Res* 1993; 14: 165.
38. Perucca E, Yasothan U, Clincke G, Kirkpatrick P. Lacosamide. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7: 973.
39. Chung S, Sperling MR, Biton V, et al. Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2010; 51: 958.
40. Novy J, Patsalos PN, Sander JW, Sisodiya SM. Lacosamide neurotoxicity associated with concomitant use of sodium channel-blocking antiepileptic drugs: a pharmacodynamic interaction? *Epilepsy Behav* 2011; 20: 20.
41. Glauser T, Kluger G, Sachdeo R, et al. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology* 2008; 70: 1950.
42. Kluger G, Haberlandt E, Kurlmann G, et al. First European long-term experience with the orphan drug rufinamide in childhood-onset refractory epilepsy. *Epilepsy Behav* 2010; 17: 546.
43. Brodie MJ, Rosenfeld WE, Vazquez B, et al. Rufinamide for the adjunctive treatment of partial seizures in adults and adolescents: a randomized placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2009; 50: 1899.
44. Perucca E, Cloyd J, Critchley D, Fuseau E. Rufinamide: clinical pharmacokinetics and concentration-response relationships in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2008; 49: 1123.
45. Coulter DA, Huguenard JR, Prince DA. Characterization of ethosuximide reduction of low-threshold calcium current in thalamic neurons. *Ann Neurol* 1989; 25: 582.
46. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med* 2010; 362: 790.
47. Twyman RE, Rogers CJ, Macdonald RL. Differential regulation of gamma-aminobutyric acid receptor channels by diazepam and phenobarbital. *Ann Neurol* 1989; 25: 213.
48. Shinnar S, Berg AT, Treiman DM, et al. Status epilepticus and tiagabine therapy: review of safety data and epidemiologic comparisons. *Epilepsia* 2001; 42: 372.
49. Koeppe MJ, Edwards M, Collins J, et al. Status epilepticus and tiagabine therapy revisited. *Epilepsia* 2005; 46: 1625.
50. Lux AL, Edwards SW, Hancock E, et al. The United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) comparing hormone treatment with vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months: a multicentre randomised trial. *Lancet Neurol* 2005; 4: 712.
51. Bombardieri R, Pinci M, Moavero R, et al. Early control of seizures improves long-term outcome in children with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol* 2010; 14: 146.
52. Petroff OA, Rothman DL, Behar KL, et al. Human brain GABA levels rise rapidly after initiation of vigabatrin therapy. *Neurology* 1996; 47: 1567.
53. Kälviäinen R, Nousiainen I, Mäntyjärvi M, et al. Vigabatrin, a gabaergic antiepileptic drug, causes concentric visual field defects. *Neurology* 1999; 53: 922.
54. Willmore LJ, Abelson MB, Ben-Menachem E, et al. Vigabatrin: 2008 update. *Epilepsia* 2009; 50: 163.
55. Dracopoulos A, Widjaja E, Raybaud C, et al. Vigabatrin-associated reversible MRI signal changes in patients with infantile spasms. *Epilepsia* 2010; 51: 1297.
56. Cook PJ, Flanagan R, James IM. Diazepam tolerance: effect of age, regular sedation, and alcohol. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 289: 351.
57. Löscher W. Basic pharmacology of valproate: a review after 35 years of clinical use for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs* 2002; 16: 669.
58. Limdi NA, Knowlton RK, Cofield SS, et al. Safety of rapid intravenous loading of valproate. *Epilepsia* 2007; 48: 478.
59. Kim JY, Lee HW. Metabolic and hormonal disturbances in women with epilepsy on antiepileptic drug monotherapy. *Epilepsia* 2007; 48: 1366.
60. Nasreddine W, Beydoun A. Valproate-induced thrombocytopenia: a prospective monotherapy study. *Epilepsia* 2008; 49: 438.
61. Verrotti A, D'Egidio C, Mohn A, et al. Antiepileptic drugs, sex hormones, and PCOS. *Epilepsia* 2011; 52: 199.
62. Dreifuss FE, Santilli N, Langer DH, et al. Valproic acid hepatic fatalities: a retrospective review. *Neurology* 1987; 37: 379.
63. Koenig SA, Buesing D, Longin E, et al. Valproic acid-induced hepatopathy: nine new fatalities in Germany from 1994 to 2003. *Epilepsia* 2006; 47: 2027.
64. Garcia M, Huppertz HJ, Ziyeh S, et al. Valproate-induced metabolic changes in patients with epilepsy: assessment with H-MRS. *Epilepsia* 2009; 50: 486.
65. Gerstner T, Büsing D, Bell N, et al. Valproic acid-induced pancreatitis: 16 new cases and a review of the literature. *J Gastroenterol* 2007; 42: 39.
66. Ristić AJ, Vojvodić N, Janković S, et al. The frequency of reversible parkinsonism and cognitive decline associated with valproate treatment: a study of 364 patients with different types of epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: 2183.

67. Troupin AS, Montouris G, Hussein G. Felbamate: therapeutic range and other kinetic information. *J Epilepsy* 1997; 10: 26.
68. Meldrum BS. Update on the mechanism of action of anti-epileptic drugs. *Epilepsia* 1996; 37(Suppl 6): S4.
69. Westin AA, Nakken KO, Johannessen SI, et al. Serum concentration/dose ratio of topiramate during pregnancy. *Epilepsia* 2009; 50: 480.
70. Majkowski J, Neto W, Wapenaar R, Van Oene J. Time course of adverse events in patients with localization-related epilepsy receiving topiramate added to carbamazepine. *Epilepsia* 2005; 46: 648.
71. Ben-Menachem E, Axelsen M, Johanson EH, et al. Predictors of weight loss in adults with topiramate-treated epilepsy. *Obes Res* 2003; 11: 556.
72. El Yaman SH, Mroueh SM, Sinno DD, Mikati MA. Long-term patterns of weight changes during topiramate therapy: an observational study. *Neurology* 2007; 69: 310.
73. Loring DW, Williamson DJ, Meador KJ, et al. Topiramate dose effects on cognition: a randomized double-blind study. *Neurology* 2011; 76: 131.
74. Bonanni E, Galli R, Maestri M, et al. Daytime sleepiness in epilepsy patients receiving topiramate monotherapy. *Epilepsia* 2004; 45: 333.
75. de Carolis P, Magnifico F, Pierangeli G, et al. Transient hypohidrosis induced by topiramate. *Epilepsia* 2003; 44: 974.
76. Beyenburg S, Weyland C, Reuber M. Presumed topiramate-induced maculopathy. *Epilepsy Behav* 2009; 14: 556.
77. Takeoka M, Holmes GL, Thiele E, et al. Topiramate and metabolic acidosis in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42: 387.
78. van Hoof JA, Dougherty JJ, Endeman D, et al. Gabapentin inhibits presynaptic Ca(2+) influx and synaptic transmission in rat hippocampus and neocortex. *Eur J Pharmacol* 2002; 449: 221.
79. McLean MJ. Clinical pharmacokinetics of gabapentin. *Neurology* 1994; 44:S17.
80. Meador KJ, Loring DW, Ray PG, et al. Differential cognitive effects of carbamazepine and gabapentin. *Epilepsia* 1999; 40: 1279.
81. Wuttke T, Seebohm G, Bail S, Maljevic S, Lerche H. The new anticonvulsant retigabine favors voltage-dependent opening of Kv7.2(KCNQ2) channel by binding to its activation gate. *Mol Pharmacol* 2005; 67: 1009–17.
82. Rundfelt C, Netzer R. Investigations into mechanism of action of new anticonvulsant. Interaction with GABAergic and glutamatergic neurotransmission and with voltage gated ion channels. *Arzneimittelforschung* 2000; 50: 1063–70.
83. Blackburn-Munro G, Skaning Jensen B. The anticonvulsant retigabine attenuates nociceptive behaviours in animal models of persistent and neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2003; 460: 109–16.
84. Shepherd JK, Grewal SS, Fletcher A, Bill DJ, Dourish CT. Behavioural and pharmacological characterization of the elevated 'zero-maze' as an animal model of anxiety. *Psychopharmacology* 1994; 116: 56–64.
85. Hempel R, Schupke H, McNeilly PJ, Heinecke K, Kronbach C, Grunwald C, et al. Metabolism of retigabine (D-23129), a novel anticonvulsant. *Drug Metab Dispos* 1999; 27: 613–22.
86. Łuszczki JJ. Third-generation antiepileptic drugs: mechanisms of action, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacology Reports* 2009; 61(2): 197–216.
87. Ben-Menachem E. Retigabine: has the orphan found a home?. *Epilepsy Currents* 2007; 7(6): 153–4.
88. Doelken MT, Doelken MT, Hammen T, et al. Alterations of intracerebral  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) levels by titration with levetiracetam in patients with focal epilepsies. *Epilepsia* 2010; 51: 1477.
89. Hirsch LJ, Arif H, Buchsbaum R, et al. Effect of age and comedication on levetiracetam pharmacokinetics and tolerability. *Epilepsia* 2007; 48: 1351.
90. French J, Arrigo C. Rapid onset of action of levetiracetam in refractory epilepsy patients. *Epilepsia* 2005; 46: 324.
91. Peltola J, Coetzee C, Jiménez F, et al. Once-daily extended-release levetiracetam as adjunctive treatment of partial-onset seizures in patients with epilepsy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2009; 50: 406.
92. Nicolson A, Lewis SA, Smith DF. A prospective analysis of the outcome of levetiracetam in clinical practice. *Neurology* 2004; 63: 568.
93. Helmstaedter C, Fritz NE, Kockelmann E, et al. Positive and negative psychotropic effects of levetiracetam. *Epilepsy Behav* 2008; 13: 535.
94. Szucs A, Clemens Z, Jakus R, et al. The risk of paradoxical levetiracetam effect is increased in mentally retarded patients. *Epilepsia* 2008; 49: 1174.
95. Gelisse P, Juntas-Morales R, Genton P, et al. Dramatic weight loss with levetiracetam. *Epilepsia* 2008; 49: 308.
96. Sahaya K, Goyal MK, Sarwal A, Singh NN. Levetiracetam-induced thrombocytopenia among inpatients: a retrospective study. *Epilepsia* 2010; 51: 2492.
97. Fink K, Dooley DJ, Meder WP, et al. Inhibition of neuronal Ca(2+) influx by gabapentin and pregabalin in the human neocortex. *Neuropharmacology* 2002; 42: 229.
98. Bockbrader HN, Burger P, Knapp L. Pregabalin effect on steady-state pharmacokinetics of carbamazepine, lamotrigine, phenobarbital, phenytoin, topiramate, valproate, and tiagabine. *Epilepsia* 2011; 52: 405.
99. Bockbrader HN, Burger P, Knapp L, Corrigan BW. Population pharmacokinetics of pregabalin in healthy subjects and patients with chronic pain or partial seizures. *Epilepsia* 2011; 52: 248.

## R. Mameniškienė

### PHARMACOLOGY OF ANTIEPILEPTIC DRUGS

#### Summary

Increasing knowledge about epilepsy and mechanisms involved in the development of seizures as well as improved understanding of the effect of antiepileptic drugs (AEDs) gives an opportunity to prescribe correct medication for exact type of seizures, against which they are most effective. As an example, added second AED with the same mechanism of action not necessarily decreases seizure frequency whereas probability for adverse events increases dramatically. New or second generation AEDs have a number of potential advantages over older AEDs. These advantages increase the effectiveness of treatment and lead to a rational treatment application. The pharmacology of AEDs, interaction and adverse effects are reviewed in the article. Summaries of different properties are also listed in the tables.

**Keywords:** antiepileptic drugs; pharmacology; interaction; adverse effect.