

RETROSPEKTÍVNA ANALÝZA NEŽIADUCICH ÚČINKOV ANTIEPILEPTICKEJ TERAPIE U DETÍ A ADOLESCENTOV S EPILEPSIOU

Ľubomír Virág¹, Magdaléna Kuželová², Livia Magulová¹, Miroslav Murgaš³

¹Oddelenie klinickej farmakológie, Fakultná nemocnica Nitra, Nitra

²Katedra farmakológie a toxikológie, Farmaceutická fakulta UK, Bratislava

³Neštatná detská neurologická ambulancia, Nitra

Antiepileptiká sú liečivá určené na dlhodobú terapiu, a preto ich možné nežiaduce účinky vyžadujú zvýšenú pozornosť. Terapeutické riziko týchto liečiv je obzvlášť zvýraznené pri liečbe detských pacientov, a to najmä v súvislosti s užívaním klasických antiepileptík. Cieľom práce bolo získať údaje o bezpečnosti antiepileptickej terapie detských pacientov dispenzarizovaných vo vybranej detskej neurologickej ambulancii.

Metodika: V práci sme analyzovali nežiaduce účinky antiepileptík u detských pacientov dispenzarizovaných v detskej neurologickej ambulancii v Nitre za obdobie 10 rokov (1994–2004). V uvedenom období sa dispenzarizovalo 219 pacientov s diagnózou epilepsie. Zdrojom dát bola zdravotná dokumentácia pacientov.

Výsledky: Monoterapiou sa liečilo 53 % detských pacientov. Najčastejšie indikovaným antiepileptikom bola kyselina valproová. V sledovanom súbore sa nežiaduce účinky antiepileptík vyskytli takmer u 30 % pacientov. Väčšina nežiaducich reakcií (85 %) mala menej závažný charakter a objavila sa v súvislosti s liečbou kyselinou valproovou a karbamazepínom. Najviac zastúpené spektrum nežiaducich účinkov predstavovali: gastrointestinálne ťažkosti (39 %), CNS prejavy (37 %), kožné prejavy (14 %) a poruchy krvotvorby (9 %). Väčšina z nich mala len prechodný charakter. Závažné (idiosynkratické) nežiaduce účinky (akútna pankreatitída po kys. valproovej, toxoalergický exantém po karbamazepíne, koncentrické zúženie zorného poľa po vigabatríne) boli vo forme Hlásenia o nežiaducom účinku lieku odoslané do Národného centra pre nežiaduce účinky liekov v Bratislave.

Záver: Z výsledkov našej práce vyplýva, že liečbu klasickými antiepileptikami (fenytoínom, kyselinou valproovou, karbamazepínom) sprevádza relatívne častý výskyt nežiaducich reakcií. Novšie antiepileptiká majú priaznivejší profil nežiaducich účinkov, avšak neustále prebieha ich klinické hodnotenie.

Kľúčové slová: epilepsia, deti, antiepileptiká, nežiaduce účinky.

ADVERSE EFFECTS OF ANTIEPILEPTIC THERAPY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH EPILEPSY – RETROSPECTIVE ANALYSIS

Anticonvulsants are drugs for a longtime therapy, therefore their possible adverse effects require more attention. The aim of study was to obtain data about adverse effects and overall risk of antiepileptic therapy in paediatric patients with epilepsy.

Methods: We analyse the adverse effects of antiepileptic drugs used by paediatric patients, who were treated in private paediatric neurological practice in Nitra during 10 years time (1994–2004). Over this period, there were 219 patients treated with the diagnosis of epilepsy in this ambulance. Medical records of these patients have provided the source of data.

Results: One hundred sixteen (53 %) patients were treated by monotherapy. Valproate was the most often used antiepileptic drug. Adverse effects of anticonvulsants were presented at almost 30 % of patients. Most of the adverse reactions had less serious character and developed after the treatment with both valproate and carbamazepine. The most frequent adverse effects were gastrointestinal problems (39 %), central nervous system problems (37 %), skin eruptions (14 %) and malfunction of haemopoiesis (9 %). Serious (idiosyncratic) adverse effects (acute pancreatitis after valproate therapy, toxoallergic exanthema after carbamazepine, exocentric constriction of visual field after vigabatrine) were reported to the National monitoring centre for the adverse reactions of drugs in Bratislava.

Conclusion: Our results point out on the fact that the therapy by classic antiepileptics (phenytoin, valproate and carbamazepine) is connected by relatively frequent incidence of the adverse reactions. Therefore, it is necessary to monitor actively anamnestic, clinical and laboratory warning manifestation of possible adverse reaction.

Key words: epilepsy, children, anticonvulsants, adverse effects.

Klin Farmakol Farm 2007; 21(2): 54–58

Úvod

Široké používanie liekov, ktoré sa stalo súčasťou každodenného života, otvorilo vážny problém farmakoterapeutického rizika. V podstate neexistuje farmakologicky účinná látka medzi antiepileptikami, ktorá by nemohla vyvolať taktiež nežiaduci účinok (NÚ) (1).

Obzvlášť citlivou je problematika farmakoterapie u detí a s ňou spojené riziko liečby. Spektrum

nežiaducich účinkov liekov je u detí na rozdiel od dospelých zásadne odlišné a vyskytujú sa aj častejšie. Je to spôsobené predovšetkým odlišnosťami vo farmakokinetike liečiv v detskom organizme. Detskí pacienti sa vyznačujú aj oveľa väčšou individuálnou citlivosťou na lieky (2).

Epilepsia je najčastejším neurologickým ochorením v detskom veku. Asi 5 % detí prekoná v živote aspoň jeden epileptický záchvat. V Slovenskej re-

publike je dispenzarizovaných 7 000 detí s epilepsiou, ktoré predstavujú 32 % všetkých detských pacientov s neurologickými ochoreniami vo veku 0–18 rokov (3).

Terapia antiepileptikami (AE) je základom liečby epilepsie. Sú to liečivá určené na dlhodobú terapiu, a preto ich možné NÚ vyžadujú zvýšenú pozornosť (4). Je známe, že liečba tradičnými antiepileptikami (fenytoín, etosuximid, kyselina

valproová, karbamazepín a iné) je sprevádzaná častejším výskytom nežiaducich reakcií, avšak ani novšie lieky tejto skupiny nie sú bez rizika. Podľa doterajších štúdií sa nežiaduce reakcie vyskytujú pri monoterapii asi u jednej štvrtiny pacientov, pri dvojkombinácii u jednej tretiny a u pacientov užívajúcich tri a viac AE asi u jednej polovice (5, 6, 7). Napriek tejto skutočnosti sú informácie o výskyte NÚ antiepileptík v klinickej praxi značne obmedzené. Chýbajú najmä práce podávajúce komplexné údaje o bezpečnosti AE u rizikových skupín pacientov, ku ktorým patria i deti. Cieľom práce bolo retrospektívne analyzovať nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli v súvislosti s farmakoterapiou epilepsie u detských pacientov v podmienkach ambulantnej praxe.

Metodika a súbor pacientov

Zdrojom údajov bolo retrospektívne hodnotenie terapie detských pacientov s diagnózou epilepsie. Zamerali sme sa na dáta týkajúce sa farmakoterapie pacientov (indikované AE, použitý preparát, lieková forma preparátu). Bližšie sme sledovali lekárske záznamy o NÚ antiepileptík (ich závažnosť, výskyt, počet u daného pacienta, kauzálny vzťah NÚ – dané AE, intervencia vedúca k eliminácii NÚ), ktoré sa stali predmetom ďalšej analýzy.

Všetci sledovaní pacienti boli dispenzarizovaní v jednej ambulancii detského neurológa v Nitre za obdobie 10 rokov (jún 1994 – jún 2004). Deti sa antiepileptikami liečili v časovom intervale 3 mesiace až 10 rokov.

Závažnosť resp. prediktabilitu nežiaducich reakcií AE sme hodnotili podľa Dhillona a Sandera. Títo autori rozlišujú dávko závislé (predikovateľné) a idiosynkratické (na dávke nezávislé) nežiaduce účinky (tabuľka 1) (8).

V sledovanom období bolo v spomínanej ambulancii detského neurológa dispenzarizovaných 219 pacientov s diagnózou epilepsie (109 chlapcov a 110 dievčat). U 122 pacientov (56 %) boli okrem epilepsie diagnostikované i iné ochorenia (mikrocefália, encefalopatia, autizmus, poruchy správania, školské vývinové poruchy a iné). Získané údaje sme štatisticky spracovali a vyhodnotili pomocou Pearsonovho chí-kvadrátového testu. Za významné boli považované hodnoty s $p < 0,05$.

Vzhľadom k retrospektívnemu charakteru nášho hodnotenia sa nevyžadoval súhlas etickej komisie.

Výsledky

V analyzovanom súbore detských pacientov sa 53 % z nich liečilo monoterapiou a zvyšok kombináciou viacerých AE. Najpoužívanejším antikonvulzívom bola kyselina valproová (74 % pacientov), nasledoval karbamazepín (47 %). Z antiepileptík III. generácie

Tabuľka 1. Najčastejšie nežiaduce účinky antiepileptík (upravené podľa Dhillona a Sandera) (8)

liečivo	predikovateľné (dávko závislé) NÚ	idiosynkratické (na dávke nezávislé) NÚ
benzodiazepíny	hypersekrécia slín a bronchiálneho sekrétu	svalová hypotónia, ataxia, psychomotorické spomalenie
karbamazepín	diplopia, ospalosť, cefalea, nauzea, arytmie, orofaciálna dyskinéza	fotosenzitivita, Stevens-Johnsonov sy., aplastická anémia
klonazepam	únava, ospalosť, ataxia	exantém, trombocytopenia
etosuximid	nauzea, zvracanie, ospalosť, cefalea, letargia	exantém, erythema multiforme, Stevens-Johnsonov sy.
gabapentín	ospalosť, diplopia, ataxia, cefalea, tremor, zvýšenie hmotnosti	exantém
lamotrigín	cefalea, ospalosť, diplopia, ataxia	zlyhanie pečene, diseminovaná intravaskulárna koagulácia, exantém
oxkarmazepín	nauzea, sedácia, slabosť	exantém
fenobarbital	únava, depresia, poruchy pamäti, impotencia, hypokalcémia, osteomalácia, apatia	makulopapulárny exantém, hepatotoxicita, exfoliatívna dermatitída
fenytoín	ataxia, ospalosť, diplopia, hyperplázia gingív, hirsutizmus	exantém, Dupuytrenova kontraktúra, krvné dyskrázie
kys. valproová	dyspepsia, nauzea, zvracanie, alopecia, anorexia, ospalosť	akútna pankreatitída, aplastická anémia, trombocytopenia, hepatotoxicita
vigabatrin	vertigo, ospalosť, zvýšenie hmotnosti	poruchy správania, psychózy, koncentrické zúženie zorného poľa
topiramát	nervozita, únava, ospalosť, strata na váhe, vertigo	nefrolitiáza, psychomotorické spomalenie

NÚ – nežiaduci účinok

Tabuľka 2. Výskyt nežiaducich účinkov kyseliny valproovej

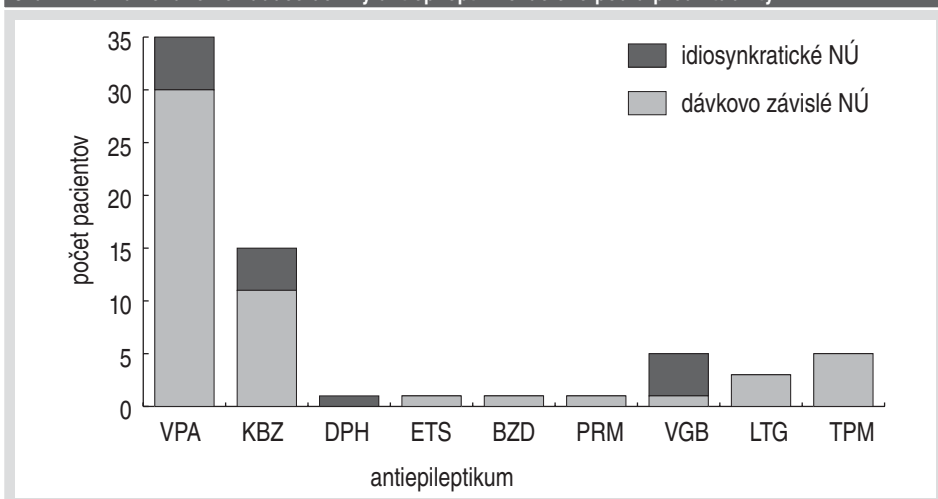
nežiaduci účinok	počet NÚ	percento zo všetkých pacientov s valproátom
CNS prejavy ^{a)}	únava	12
	emočná labilita	2
	pohybový nepokoj	1
GIT ťažkosti ^{b)}	pankreatitída	2
	dyspepsia	8
	nechutenstvo	7
	zvýšenie hmotnosti	8
	vomitus	2
	anémia	6
poruchy krvotvorby ^{c)}	neutropénia	2
	alergia	3
kožné prejavy ^{d)}	alopécia	5

NÚ – nežiaduci účinok CNS – centrálny nervový systém GIT – gastrointestinálny trakt – v porovnaní s CBZ:

a), c), d) NS

b) $p < 0,0005$

Graf 1. Zaznamenané nežiaduce účinky antiepileptík rozdelené podľa prediktability



detský neurológ indikoval predovšetkým lamotrigín (22 %) a topiramát (19 %), a to najmä v kombinácii.

Nežiaduce reakcie sme zaznamenali takmer u 30 % detských pacientov s epilepsiou. Najväčšiu časť (84 %) tvorili NÚ starších antiepileptík. V porovnaní s novšími antiepileptikami bol výskyt ich NÚ signifikantne vyšší (odds ratio, 2,553; CI 95 %, 1,477–4,410; $p < 0,005$). Viac nežiaducich reakcií sa objavilo pri monoterapii ako pri liečbe kombináciou viacerých AE, nakoľko väčšina detí sa liečila kyselinou valproovou a to najmä v monoterapii. Charakter 85 % NÚ bol menej závažný a nevyžiadala si zmenu antiepileptickej terapie, pretože mali väčšinou iba prechodné trvanie (graf 1). Závažné idiosynkratické reakcie sa riešili okamžitým prerušením liečby. V troch prípadoch bola nutná hospitalizácia (valproát – akútna pankreatitída, alergické prejavy; karbamazepín – toxoalergický exantém).

Najčastejšie sa z NÚ vyskytovali gastrointestinálne ťažkosti (nauzea, zvracanie, dyspepsia), za nimi nasledovali CNS prejavy (únava, tremor, diplopia, cefalea), kožné prejavy (toxoalergický exantém, alopecia, hypertrichóza) a poruchy krvotvorby (anémia, neutropénia) (graf 2).

Najviac NÚ sa diagnostikovalo v skupine pacientov liečených kyselinou valproovou (VPA), ktorá bola zároveň najčastejšie indikovaným AE. Nežiaduce reakcie sa objavili u 21 % detských pacientov užívajúcich toto liečivo (tabuľka 2). Najfrekvencovanejším nežiaducim účinkom VPA boli gastrointestinálne ťažkosti, ktoré sa objavili signifikantne častejšie než u pacientov liečených karbamazepínom (odds ratio, 7,997; CI 95 %, 2,541–25,172; $p < 0,0005$). Nárast telesnej hmotnosti sme zaznamenali u 5 % pacientov s VPA. U jednej pacientky sa hmotnosť po 6-mesačnej terapii zvýšila až o 15 kg a zároveň sa objavil aj problém s alopciou. Po vysadení VPA sa jej stav upravil a spomínané ťažkosti postupne vymizli. Najzávažnejšími nežiaducimi reakciami VPA boli dva prípady akútnej pankreatitídy, z ktorých si jeden vyžiadala hospitalizáciu. Avšak rutinné monitorovanie koncentrácie sérovej amylázy, v rámci sledovania liečby s VPA, sa nezdá byť nevyhnutným.

Takmer u 15 % detských pacientov, ktorí boli liečení karbamazepínom (KBZ) sme zaznamenali výskyt nežiaducej reakcie (tabuľka 3). Dominovali najmä CNS prejavy (únava) a kožné prejavy (toxoalergický exantém). V našej skupine detí s epilepsiou sa diagnostikovali štyri prípady toxoalergického exantému. Alergická reakcia sa v týchto prípadoch vyvinula po 10–20 dňoch od začiatku podávania KBZ. Klinický stav jedného pacienta si vyžiadala hospitalizáciu. Následne sa ukončilo podávanie KBZ. U troch pacientov sa indikoval oxkarbazepín, ktorý deti dobre tolerovali.

Tabuľka 3. Prehľad nežiaducich účinkov karbamazepínu

nežiaduci účinok	počet NÚ	percento zo všetkých pacientov s CBZ
CNS prejavy ^{a)}	únava	4
	cefalea	2
	tremor	1
	diplopia	2
GIT ťažkosti ^{b)}	nauzea	2
kožné prejavy ^{c)}	toxoalergický exantém	4
	hypertrichóza	1

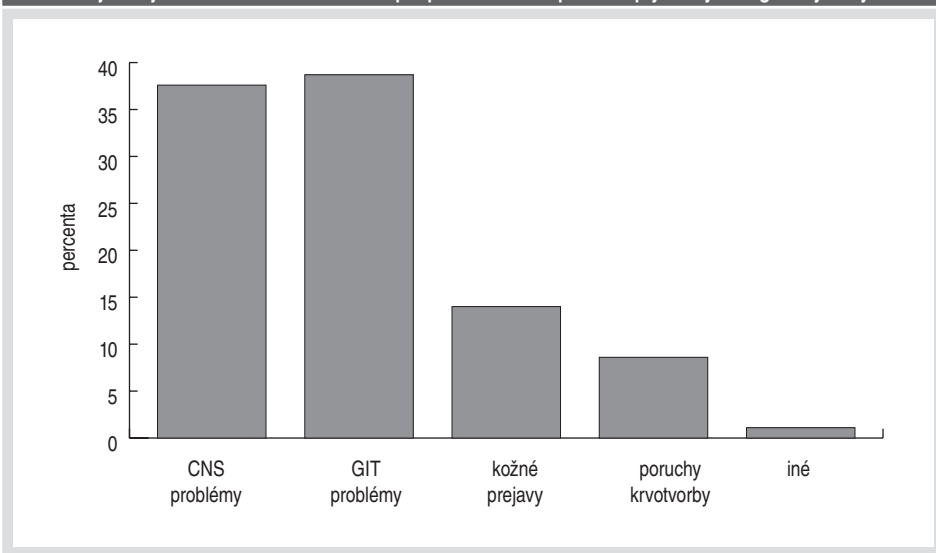
NÚ – nežiaduci účinok
CNS – centrálny nervový systém
GIT – gastrointestinálny trakt
KBZ – karbamazepín – v porovnaní s VPA: ^{a)}, ^{b)}, ^{c)} NS

Tabuľka 4. Prehľad nežiaducich účinkov novších antiepileptík

antiepileptikum	nežiaduci účinok	počet NÚ	percento zo všetkých pacientov s daným AE
vigabatrin n=20	poruchy zraku ^{a)}	4	20
	nárast hmotnosti	1	5
topiramát n=42	únava	2	4,8
	rozladenosť	1	2,4
	úbytok hmotnosti	2	4,8
	poruchy trávenia	2	4,8
lamotrigín n=48	cefalea	1	2,1
	nauzea	2	4,2

NÚ – nežiaduci účinok AE – antiepileptikum – v porovnaní s LTG, TPM: ^{a)} $p < 0,025$

Graf 2. Najčastejšie nežiaduce reakcie antiepileptík rozdelené podľa ovplyvnených orgánových systémov



V analyzovanom súbore detí s epilepsiou tvorili nežiaduce reakcie novších antiepileptík 16 % zo všetkých zaznamenaných NÚ. V porovnaní s kyselinou valproovou mali nežiaduce účinky topiramátu a lamotrigínu len menej závažný, prechodný charakter (odds ratio, 3,308; CI 95 %, 1,206–9,075; $p < 0,025$). Išlo najmä o nežiaduce reakcie CNS alebo GIT pôvodu (tabuľka 4). Najfrekvencovanejším a zároveň najzávažnejším NÚ vigabatrinu (VGB) bolo excentrické zúženie zorného poľa. Diagnostikovalo u 20 %

detí liečených týmto AE. Prvé symptómy tohto poškodenia sa u pacientov objavili po piatich mesiacoch až štyroch rokoch od začiatku podávania VGB. Spomedzi novších AE (lamotrigín, topiramát, vigabatrin), podávaných v sledovanom súbore pacientov, bol VGB najhoršie tolerovaným liečivom (odds ratio, 9,400; CI 95 %, 1,676–52,705; $p < 0,025$).

V sledovanom súbore detských pacientov mala väčšina nežiaducich reakcií (37 %) len prechodný charakter a spontánne odoznela alebo sa

riešila úpravou dávkovania (29%). Prerušenie terapie a výber vhodnejšieho AE si vyžiadalo 22% nežiaducich účinkov. Ďalších 12% nežiaducich reakcií sa upravilo po zmene liekovej formy užívaného AE.

Diskusia

Podávanie valproátu alebo karbamazepínu v monoterapii je súčasným trendom vo farmakoterapii epilepsie. Karbamazepín je liekom prvej voľby pri parciálnych záchvatoch a valproát pri generalizovaných záchvatoch a niektorých špeciálnych syndrómoch. Zavedenie VPA do terapie epileptických záchvatov patrí k milníkom nielen v histórii epileptológie, ale všeobecne i farmakológie (9). V analyzovanom súbore detských pacientov bola práve kyselina valproová najpoužívanejším antiepileptikom (74% pacientov). Za ňou nasledoval karbamazepín (47%), lamotrigín (22%) a topiramát (19%). Podobné údaje uvádza vo svojej práci aj Leppik. Najčastejšie indikovaným AE bola kys. valproová, nasledovaná karbamazepínom a lamotrigínom (5).

Všetky staršie (klasické) antiepileptiká vedú ku klinicky významným NÚ. Novšie antiepileptiká síce pravdepodobne nie sú účinnejšie než staršie lieky, avšak nachádzajú miesto v liečbe epilepsie pre svoju lepšiu znášanlivosť (10).

Neustále pretrvávajú nedostatok relevantných údajov o incidencii NÚ antiepileptík u detí sledovaných v podmienkach bežnej klinickej praxe. Väčšinou sú dostupné práce zameriavajúce sa iba na jednotlivé NÚ daného antiepileptika (11, 12, 13, 14, 15). Avšak komplexné dáta o bezpečnosti antiepileptickej terapie u detských pacientov chýbajú. Z tohto dôvodu sme väčšinu našich zistení týkajúcich sa incidencie NÚ antiepileptík u detí, porovnávali s údajmi dostupnými u dospelých pacientov.

Podľa našich zistení sa nežiaduce reakcie objavili takmer u 30% detských pacientov s epilepsiou. Zaujímavé sú výsledky európskej štúdie zaoberajúcej sa hodnotením kvality života pacientov s epilepsiou. Až 88% pacientov uviedlo výskyt aspoň jednej nežiaducej reakcie navodenej antiepileptikami (16). Podobné sú aj závery nedávno realizovanej holandskej štúdie. Nežiaduce účinky medikamentózneho liečby epileptických záchvatov sa zaznamenali u 67% sledovaných pacientov (17). Uvádza sa, že antiepileptiká sú spolu s opioidmi a antibiotikami najčastejšími príčinami nežiaducich účinkov liekov u detských pacientov (18).

Najviac nežiaducich reakcií sa v našej štúdii diagnostikovalo u pacientov liečených VPA (21%). Doteraz publikované výsledky štúdií uvádzajú výskyt NÚ valproátu u 26,9% (19) až u 80,7% (20) pacientov. Najčastejšie sú to gastrointestinálne ťažkosti, ktoré sa objavujú najmä na začiatku te-

rapie. Tieto problémy sa minimalizujú použitím enterosolventnej liekovej formy, užívaním VPA spolu s jedlom alebo pomalým zvyšovaním dávky. Alopécia navodená VPA má väčšinou prechodný charakter a vyvinula sa u 3,1% detských pacientov. Baker a kol. uvádza 3,2% výskyt tejto nežiaducej reakcie (16).

Všetky antikonvulzívne pôsobiace lieky môžu toxicky poškodiť nervový systém. Predpokladá sa pri tom niekoľko mechanizmov. Napriek tomu sa nedá jednoznačne posúdiť, či k poškodeniu nervového systému dochádza následkom frekventnejších záchvatov, alebo dominujúcu úlohu hrá antiepileptická liečba (1). Pacienti (7,5%) sa sťažovali najmä na zvýšenú únavnosť. Únava sa podľa dostupných literárnych údajov vyskytuje u 1,5% liečených VPA, avšak pri kombinovanej terapii je to až 14,5% (19).

Baker a kol. udáva až 49% výskyt tejto nežiaducej reakcie (16). Avšak ťažkosti majú väčšinou len prechodný charakter a po adaptácii pacienta na terapiu spontánne odoznievajú.

Nežiaduce účinky KBZ sme zaznamenali u 14,6% pacientov liečených týmto AE. Z toho u 3,9% pacientov sa nežiaduce reakcie KBZ manifestovali na koži vo forme toxoalergického exantému. Vznikol buď hneď po nasadení liečby, zväčša však až v prvých týždňoch užívania lieku. Táto idiosynkratická reakcia sa vo väčších súboroch pozorovala v 3–17% prípadov a zväčša išlo len o jej mierny stupeň. Alternatívou pre pacientov alergických na KBZ je oxkarbazepín (8). Syntetizoval sa modifikáciou molekuly KBZ a vyznačuje sa lepšou znášanlivosťou. Biotransformácia tejto molekuly nevedie k tvorbe epoxidového metabolitu, ktorý prispieva k nežiaducim reakciám KBZ.

Nežiaduce reakcie vznikajúce na podklade idiosynkrázie sa objavujú najmä v prvých týždňoch liečby, a preto by im mala byť v tomto období venovaná zvýšená pozornosť. Nielen lekári, ale aj pacienti a ich splnomocnení zástupcovia by mali byť zapojení do procesu ich aktívneho vyhľadávania. Táto spolupráca je základným predpokladom na zníženie rizika závažných komplikácií idiosynkratických reakcií (1, 11).

O celej skupine novších antiepileptík platí, že majú skôr menej NÚ i menej farmakokinetických interakcií. Relatívna bezpečnosť liečby sa síce zvýšila dostupnosťou nových látok, ale ani v prípade najnovších AE neplatí pravidlo minimálneho rizika. Podľa našich zistení tvorili nežiaduce reakcie novších antiepileptík (topiramát, lamotrigín, vigabatrin) 16,1% zo všetkých zaznamenaných NÚ. Nežiaduce účinky topiramátu a lamotrigínu mali len menej závažný charakter. Dominovali najmä prejavy ich CNS (únava, rozladenosť) alebo GIT

(dyspepsia, úbytok hmotnosti) nežiaduceho pôsobenia.

Úbytok hmotnosti je pomerne častým, nie vždy žiaducim účinkom topiramátu. Výsledky viacerých klinických štúdií ukazujú, že asi 22% pacientov liečených týmto AE sa sťažuje na zníženie hmotnosti (21). Štúdie realizované u detských pacientov uvádzajú 9,2% výskyt tejto nežiaducej reakcie (1). Úbytok hmotnosti sme zaznamenali u 4,8% našich pacientov medikovaných topiramátom. Pokles telesnej hmotnosti je výraznejší u osôb s vyššou hmotnosťou pred nasadením tohto AE. V priebehu 6 mesiacov sa však telesná hmotnosť u väčšiny pacientov vracia do pôvodného stavu (19).

Najčastejším NÚ vigabatrínu bolo excentrické zúženie zorného poľa. Táto porucha sa diagnostikovala u 20% detí liečených uvedeným AE. Práve špeciálne zamerané na detských pacientov uvádzajú výskyt v rozmedzí 5% (14) až 22% (15). Väčšinou ide asi o 30-stupňové excentrické zúženie zorného poľa. Prítomná je predominantne nazálna strata s ušetrením temporálnych častí na oboch očiach. Takmer všetci pacienti sú asymptomatickí. Toto zistenie vedie k požiadavke pravidelných kontrol zorného poľa u pacientov, ktorí užívajú tento liek (9). Vzhľadom na uvedené riziko, sa odporúča užívať VGB až po vyčerpaní možností iných antikonvulzív.

Záver

Napriek tomu, že sa zhromaždil značný počet kazuistík o nežiaducich reakciách novších AE, naďalej pretrvávajú nedostatok informácií z kontrolovaných klinických štúdií. Ide najmä o údaje o incidencii zriedkavých a závažných NÚ. Preto v snahe optimalizovať kvalitu života pacientov s epilepsiou naďalej pokračuje posudzovanie novej generácie AE z hľadiska hodnotenia ich terapeutického prínosu oproti riziku.

Zoznam použitých skratiek

AE – antiepileptikum, KBZ – karbamazepín, CNS – centrálny nervový systém, GIT – gastrointestinálny trakt, LTG – lamotrigín, NÚ – nežiaduci účinok, TPM – topiramát, VGB – vigabatrin, VPA – kys.valproová

PharmDr. Ľubomír Virág

Oddelenie klinickej farmakológie, FN Nitra
Špitálska 6, 950 01 Nitra
email: lubomirvirag@medicclub.sk

Literatúra

1. Greenwood SR. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2000;41:42–52.
2. Temple ME, Robinson RF, Miller JC et al. Frequency and preventability of adverse drug reactions in paediatric patients. *Drug Saf* 2004;27(11):819–829.
3. Sýkora P. Epidemiológia epilepsie. *Lekár. listy* 2004;7:26.
4. Devinsky O, Cramer J. Safety and efficacy of standard and new antiepileptic drugs. *Neurol* 2000;55:5–10.
5. Leppik I E. Monotherapy and polypharmacy. *Neurol* 2000;55:25–29.
6. Donáth V. Iatrogénna problematika antiepileptik. *Neurol pre prax* 2003;3:116–121.
7. Ježová D, Kuchar M, Kriška M. Antiepileptiká. In: Kriška M, eds. *Riziko liekov v medicínskej praxi*. SAP, spol. s.r.o., Bratislava, 2000:366–379.
8. Dhillon S, Sander JWAS. Epilepsy. In: Walker R, Edwards C, eds. *Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2 nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999:445.
9. Karceski S, Morrell M, Carpenter D. The expert consensus guideline series: treatment of epilepsy. *Epilep and Behav* 2001;2:1–50.
10. Díaz – Arrastia R, Agostini M A, van Ness P C. Rozvíjející se postupy léčby epilepsie. *JAMA – CS* 2003;1:31–34.
11. Iannetti P, Raucci U, Zuccaro P et al. Lamotrigine hypersensitivity in childhood epilepsy. *Epilepsia* 1998;39:502–507.
12. Catania S, Cross H, de Sousa C et al. Paradoxic reaction to lamotrigine in a child with benign focal epilepsy of childhood with centrotemporal spikes. *Epilepsia* 1999;40:1657–1660.
13. Sinclair DB, Berg M, Breault R. Valproic acid-induced pancreatitis in childhood epilepsy: Case series and review. *J. Child Neurol* 2004;19:498–502.
14. Iannetti P, Spacile A, Perla FM et al. Visual field constriction in children with epilepsy on vigabatrin treatment. *Pediatrics* 2000;106:838–842.
15. Ko TS, You SJ, Ahn HS. Vigabatrin and visual field defect in paediatric epilepsy patients. *Epilepsia* 2003;44:150.
16. Baker GA, Jacoby A, Buck D et al. Quality of life of people with epilepsy: A european study. *Epilepsia* 1997;38:353–362.
17. Uijl SG, Uiterwaal CS, Aldenkamp AP et al. Study to improve the treatment of epilepsy (abstract). *Epilepsia* 2003;44:82.
18. Temple ME, Robinson RF, Miller JC et al. Frequency and preventability of adverse drug reactions in paediatric patients. *Drug Saf* 2004;27(11):819–829.
19. Sweetman SC et al. The complete drug reference – antiepileptics. 33rd ed. Martindale, 2002:338–371.
20. Desai J, Desai M, Wadia P. Monitoring valproate therapy in an epilepsy clinic: Observations and insights into unusual toxicities. *Epilepsia* 2003;44:119.
21. Wong ICK, Lhatoo SD. Adverse reactions to new anticonvulsant drugs. *Drug Saf* 2000;23:35–56.