

Bezpečnosť antiepileptík a jej vzťah ku kvalite života detských pacientov s epilepsiou

Ľubomír Virág^{1,2}, Miroslav Murgaš³, Magdaléna Kuželová¹

¹Katedra farmakológie a toxikológie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave, Slovenská republika

²Lekárneň a Čajka, Nitra, Slovenská republika

³Detská neurologická ambulancia, Nitra, Slovenská republika

Ciel: Získať údaje o bezpečnosti antiepileptickej terapie a o jej vplyve na kvalitu života detských pacientov dispenzarizovaných s diagnózou epilepsie.

Súbor pacientov a metódy: Hodnotenie sa realizovalo v ambulancii detského neurológa v Nitre, Slovenská republika. Dispenzarizovaných bolo 293 pacientov s diagnózou epilepsie (148 dievčat a 145 chlapcov; priemerný vek 10,9 roka). Údaje o farmakoterapii a nežiaducich účinkoch sa získali z retrospektívneho hodnotenia ich lekárskej dokumentácie. Pravdepodobnosť a závažnosť nežiaducich účinkov antiepileptík (AE) sme hodnotili použitím algoritmu Naranjo, resp. podľa metodiky vypracovanej WHO. Kvalitu života týchto pacientov sme prospektívne (10/2005–01/2009) sledovali použitím dotazníka QOLIE-AD-48. Získané údaje sa štatisticky spracovali pomocou Pearsonovho chí- kvadrátového testu. Hodnoty s $p < 0,05$ boli považované za významné.

Výsledky: Nežiaduce účinky (NÚ) sme zaznamenali u 32,8 % detských pacientov s epilepsiou. Dominovali NÚ klasických antiepileptík (kyselina valproová, karbamazepín; klasické vs nové AE; $p < 0,01$). Najväčšiu časť (40,6 %) tvorili poruchy centrálného nervového systému (únava, tremor, cefalea, diplopia). Väčšina NÚ sa zaradila do kategórie kauzality – pravdepodobná (55,6 %), resp. možná (39,1 %). Na základe metodiky WHO sa 11 (8,3 %) nežiaducich účinkov AE označilo ako závažné. Vyplnené dotazníky odovzdalo 74 (77,9 %) detí. Priemerné hodnoty skóre kvality života sa u týchto pacientov pohybovali na úrovni 75,2. Zníženie kvality života sa zaznamenalo u detí liečených kombináciou AE (monoterapia vs kombinácia; $p < 0,05$), a taktiež u tých s manifestáciou NÚ (s NÚ vs bez NÚ; $p < 0,01$).

Záver: Nežiaduce účinky antiepileptík sa v našom súbore detských pacientov manifestovali pomerne často a mali negatívny vplyv na ich kvalitu života.

Kľúčové slová: antiepileptiká, detskí pacienti, kvalita života, nežiaduce účinky.

Safety of antiepileptic drugs and its relation to the quality of life in paediatric patients with epilepsy

Purpose: To analyse safety of antiepileptic drugs (AEDs) and its impact on quality of life in paediatric outpatients with epilepsy.

Methods: The present study was a retrospective survey conducted at the Outpatient Department of Paediatric Neurology in Nitra, Slovakia. The study population comprised 293 patients (148 girls and 145 boys; a mean age of 10.9). The data were collected retrospectively from patient's medical record. All adverse effects (AEs) were characterised with respect to their probability and severity. QOLIE-AD-48 questionnaire was used to assess quality of life prospectively (10/2005–01/2009). Chi-square test was conducted to compare discrete variables. $p < 0.05$ was considered significant.

Results: Adverse effects of the AEDs were presented at 32.8 % of the patients. The most of AEs occurred in patients medicated with classical AEDs (valproic acid, carbamazepine; classical vs new AEDs, $p < 0.01$). The most common (40.6 %) were central nervous system disorders (fatigue, tremor, headache, diplopia). The most of AEs were judged to be AED related – 55.6 % probably and 39.1 % possibly. Eleven (8.3 %) AEs were judged to be serious. Questionnaires were returned by 74 (77.9 %) paediatric patients. The mean quality of life score was 75.2. The quality of life score was lower in children who were medicated by polytherapy (monotherapy vs polytherapy, $p < 0.05$), and also in those who experienced AEs (AEs vs no AEs, $p < 0.01$).

Conclusion: Adverse effects of antiepileptic drugs were presented relatively often and had negative impact on quality of life in children with epilepsy.

Key words: antiepileptic drugs, paediatric patients, quality of life, adverse effects.

Klin. farmakol. farm. 2011; 25(2): 59–63

Zoznam použitých skratiek

AE – antiepileptikum

CNS – centrálny nervový systém

GABA – kyselina gamaaminomaslová

KBZ – karbamazepín

NÚ – nežiaduci účinok

VPA – kyselina valproová

Úvod

Antiepileptiká (AE) patria k liečivám s nízkym terapeutickým indexom a sú určené na dlhodobú, v mnohých prípadoch celoživotnú liečbu. Nežiaduce účinky AE preto vyžadujú zvýšenú pozornosť (1). Nežiaduce účinky (NÚ) sú hlavným dôvodom zlyhania antiepileptickej liečby u viac

ako 40 % pacientov. Toxicita AE je tak asi najdôležitejšou preventabilnou stránkou handikapu a zhoršeného zdravia spojeného s epilepsiou (2). Profil nežiaducich účinkov je u jednotlivých AE veľmi rozdielny. Nakoľko dostupné AE vykazujú porovnateľnú účinnosť, je ich bezpečnostný profil často najdôležitejším kritériom pri voľbe vhodného liečiva (3). Tento proces rozhodova-

nia nie je vždy priamočiary, pretože údaje o NÚ antiepileptík sa získavajú viacerými rozdielnymi metódami (napr. spontánne hlásenie pacientami, dotazníkové metódy, testy kognitívnych funkcií). Preto rovnaké AE môže vo viacerých klinických štúdiách vykazovať rozdielnu prevalenciu NÚ. Taktiež stanovenie kauzality prináša so sebou viaceré ťažkosti, ktoré mnohokrát limitujú zistenie skutočného výskytu NÚ (4). Nové AE majú v porovnaní s klasickými látkami priaznivejší profil NÚ, ale neustále prebieha ich klinické hodnotenie. Niektoré NÚ nových antiepileptík sa odhaľujú až po určitom čase klinického používania (5, 6).

Koncept kvality života bol do epileptológie zavedený len nedávno (7). Dôležitosť sledovania zmien v kvalite života pacientov s epilepsiou je v poslednom desaťročí zdôrazňovaná pri hodnotení zmien po neurochirurgických zákrokoch, pri posudzovaní účinkov nových antiepileptík, a taktiež i v rutínnej klinickej praxi (8). Monitorovanie kvality života je obzvlášť dôležité u detí s epilepsiou, pretože práve u pacientov detského veku je zvýšená prevalencia behaviorálnych problémov a porúch učenia. Ich výskyt nemusí korelovať so záchvatovou frekvenciou, tj. s klinickým priebehom ochorenia, preto sa môžu niekedy aj prehliadať. Tým sa môže zásadne ovplyvniť už i tak znížená kvalita života pacientov (9).

Nakoľko antiepileptiká majú nízky terapeutický index, ich nežiaduce účinky predstavujú rozhodujúci činiteľ kvality života pacientov s epilepsiou. Optimalizácia hodnotenia NÚ je nepostrádateľná nielen v procese rozlišovania medzi prospechom a rizikami AE v klinických štúdiách, ale taktiež pre zabezpečenie čo najlepšej starostlivosti v podmienkach klinickej praxe (10). Cieľom predkladanej práce bolo získať údaje o bezpečnosti antiepileptickej terapie, a predovšetkým o pôsobení na kvalitu života detí dispenzarizovaných s diagnózou epilepsie.

Metódy a súbor pacientov

Sledovaní pacienti boli dispenzarizovaní v ambulancii detského neurológa v Nitre za obdobie 10 rokov (1998–2008). V uvedenom období bolo liečených 293 pacientov s diagnózou epilepsie (148 dievčat a 145 chlapcov; priemerný vek 10,9 roka). Charakteristiku súboru uvádza tabuľka 1. Údaje o farmakoterapii a nežiaducich účinkoch sa získali z retrospektívneho hodnotenia (01/2008–01/2009) liečby týchto detských pacientov. Analyzovali sme údaje zaznamenané v ich lekárskej dokumentácii. Klasifikácia NÚ sa vykonala podľa ovplyvnených orgánových systémov. Charakterizáciu nežiaducich účinkov sme

Tabuľka 1. Charakterizácia sledovaného súboru pacientov

Charakteristika		Počet pacientov	Počet (%)
Pohlavie	chlapci	145	49,5
	dievčatá	148	50,5
Priemerný vek (roky)		10,9 (0–18)	
Priemerný vek pri 1. záchvate (roky)		6,9 (0–16)	
Počet záchvatov za posledné 3 mesiace	záchvaty (1–40)	91	31,1
	bez záchvatov	202	68,9
Terapia	monoterapia	179	61,1
	polyterapia	114	38,9

realizovali v spolupráci s ošetroujúcim lekárom týchto pacientov. Pravdepodobnosť a závažnosť nežiaducich účinkov AE sme hodnotili použitím štandardizovaných a štruktúrovaných metód (algoritmus Naranjo, resp. hodnotenie závažnosti NÚ podľa metodiky vypracovanej WHO). Nežiaduce účinky sme rozdelili do 4 kategórií kauzality využitím algoritmu Naranjo (11), zodpovedaním 10 otázok: istý NÚ (skóre ≥ 9), pravdepodobný (5–8), možný (1–4), nepotvrdený (< 1). Závažnosť NÚ sa stanovila podľa metodiky WHO (12). Sledované boli parametre: kvalita života, školská dochádzka, hospitalizácia, orgánové funkcie, prerušenie farmakoterapie. Na základe získaného skóre sa NÚ rozdelili do 3 kategórií závažnosti: mierny NÚ (skóre 1–4), stredne závažný (5–8), resp. závažný (> 8).

Kvalitu života týchto pacientov sme prospektívne sledovali (10/2005–01/2009) použitím dotazníkovej metódy. Využili sme dotazník kvality života detí a adolescentov s epilepsiou (Quality of life in epilepsy inventory for adolescents; QOLIE – AD – 48) (13), ktorý vyplňali detskí pacienti. Pacienti zaradení do hodnotenia spĺňali nasledujúce kritéria: vek (11–18 rokov), aktívna epilepsia (aspoň 1 epileptický záchvat počas posledných 2 rokov), trvanie epilepsie aspoň jeden rok a medikácia aspoň jedným AE.

Dotazník sa preložil do slovenského jazyka a použil so súhlasom autorov. Slovenská verzia dotazníka QOLIE – AD – 48 sa odoslala do databázy QOLIE Development Group a je na požiadanie dostupná u dr. Joyce Cramer (Yale University, New Haven, USA). Pacientom a ich rodičom sa zdôraznila dobrovoľnosť účasti a dôverný charakter poskytnutých informácií. Tí, ktorí sa rozhodli participovať, potvrdili svoj súhlas podpisom. Vyplnené dotazníky sa vyhodnotili podľa pokynov ich autorov. Hodnota skóre kvality života bola vyjadrená na stupnici 0–100. Vyššia hodnota skóre reprezentovala lepšiu kvalitu života pacienta. Protokol štúdie schválila Etická komisia Farmaceutickej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave. Získané údaje sa spracovali pomocou štatistického softvéru SPSS 14.0 pre Windows. Hodnoty s $p < 0,05$ boli považované za signifikantné.

Výsledky

Takmer 69 % pacientov dosiahlo bezzáchvatový stav. U ostatných (31 %) sa za posledné 3 mesiace manifestoval 1–40 epileptických paroxyzmov. Dominovali predovšetkým parciálne záchvaty (69 %). Monoterapiou sa liečilo 179 (61,1 %) detí, u ktorých sa indikovali najmä klasické antiepileptiká (AE). Kombináciu dvoch alebo viacerých AE užívalo 38,9 % pacientov, a to hlavne dvojkombináciu klasického a nového AE. Z klasických AE sa najčastejšie využívala kyselina valproová (VPA; 66,9 % detí) a karbamazepín (KBZ; 38,9 %). Najväčšie zastúpenie spomedzi nových AE patrilo lamotrigínu (16,7 %), topiramátu (13 %) a levetiracetamu (8,2 %).

Nežiaduce účinky (NÚ) sme zaznamenali u 32,8 % detských pacientov s epilepsiou. Dominovali NÚ klasických antiepileptík (VPA, KBZ; klasické vs nové AE, $p < 0,01$) (graf 1). Najväčšiu časť (40,6 %) tvorili poruchy centrálného nervového systému (únava, tremor, cefalea, diplopia). Za nimi nasledovali gastrointestinálne ťažkosti (dyspepsia, nauzea, zvracanie – 23,3 %) a kožné reakcie (alopécia, exantém, hypertrichóza – 12,8 %). Prehľad zaznamenaných NÚ jednotlivých antiepileptík uvádza tabuľka 2.

Využitím algoritmu podľa Naranjo sa 55,6 % NÚ zaradilo do kategórie kauzality – pravdepodobná a 39,1 % ako pravdepodobnosť možná. Do kategórie pravdepodobná sa signifikantne častejšie začlenili NÚ klasických antiepileptík (klasické vs nové AE, $p < 0,05$), a taktiež nežiaduce účinky AE v monoterapii (monoterapia vs kombinácia AE, $p < 0,001$). Takmer 74 % NÚ bolo klasifikovaných ako mierne (nezávažné). Klinický priebeh 11 nežiaducich účinkov sa označil za závažný. Túto skupinu tvorili pacienti s pankreatitídou (2 prípady), toxoalergickým exantémom (6), hyperpláziou gingív (1) alebo so zúžením zorného poľa (2).

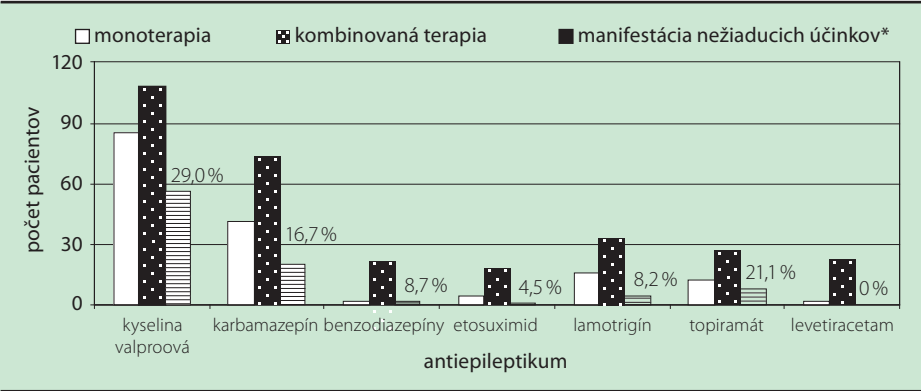
Inkluzívne kritériá na hodnotenie kvality života spĺňalo 95 detských pacientov. Vyplnené dotazníky odovzdalo 74 (77,9%) detí a adolescentov. Priemerné hodnoty skóre kvality života sa pohybovali na úrovni 75,2. Najnižšiu kvalitu života (hodnota skóre 33,9) sme zaznamenali v oblasti postojov detí k svojmu ochoreniu – epilepsii (vyrovnanie sa s ochorením, obavy z ďalšieho záchvatu, obavy z možného poranenia). Podstatne pozitívnejšie vnímali pacienti ich celkový zdravotný stav t.j. nielen vplyv epilepsie (83,7). Najmenej boli ovplyvnené (91,9) podľa detských pacientov ich školské aktivity (graf 2). U detí medikovaných jedným AE sme zaznamenali vyššiu kvalitu života (hodnota skóre 77,9), ako u tých, ktoré boli liečené dvomi alebo tromi liekmi (67,7) ($p < 0,05$). Pacienti, ktorí užívali AE 1. alebo 2. generácie dosahovali podobné hodnoty skóre kvality života (76,9, resp. 76,7). Naopak spomínané skóre bolo nižšie u detí medikovaných AE 3. generácie (67,7). Nežiaduce účinky AE sa objavili u 1/3 detských pacientov. Priemerné hodnoty skóre kvality života sa u týchto detí pohybovali na úrovni 68,6. Táto hodnota bola nižšia ako u pacientov, u ktorých sa NÚ medikamentózne liečby epilepsie nezaznamenali (77,3) ($p < 0,05$) (graf 3). Ďalšími prediktormi zníženej kvality života boli: vyššia záchvatová frekvencia a nižší vek pri 1. epileptickom záchvate.

Diskusia

Každé antiepileptikum (AE) sa vyznačuje určitým spektrom nežiaducich účinkov (NÚ), ktoré môžu mať odlišný vplyv na daného pacienta v závislosti od jeho veku, pohlavia, komorbidít a životného štýlu. Nakoľko účinnosť väčšiny AE je porovnateľná, výber konkrétneho liečiva je daný profilom jeho NÚ (14). V súčasnosti neexistuje jednotný metodický prístup, ktorý by sa mohol všestranne využiť v rámci hodnotenia NÚ. Spoliehanie sa na spontánne hlásenie NÚ často vedie k ich podhodnoteniu, a využívanie dotazníkovej metódy môže vyústiť k nadhodnoteniu výskytu NÚ. Taktiež stanovenie kauzality prináša so sebou viaceré ťažkosti, ktoré mnohokrát limitujú zistenie skutočného výskytu NÚ (4). Do kategórie kauzality pravdepodobná sme signifikantne častejšie zaradili NÚ klasických antiepileptík, a taktiež NÚ, ktoré sa identifikovali u pacientov s monoterapiou.

Prakticky všetky typy NÚ s pôsobením na takmer všetky orgánové systémy možno pozorovať pri liečbe klasickými AE. Časté sú najmä prejavy neurotoxicity, psychické zmeny, gastrointestinálny dyskomfort a hypersenzitívne reakcie s kožnými erupciami (15). Z CNS ťažkostí sa

Graf 1. Prehľad farmakoterapie antiepileptikami najčastejšie indikovanej v súbore detských pacientov a ich nežiaducich účinkov (*manifestácia nežiaducich účinkov u pacientov, ktorí sa liečili klasickými vs. novými antiepileptikami; $p < 0,01$; číselná hodnota nad grafom vyjadruje percento pacientov s manifestáciou nežiaducich účinkov daného antiepileptika)



Tabuľka 2. Prehľad zaznamenaných nežiaducich účinkov antiepileptík

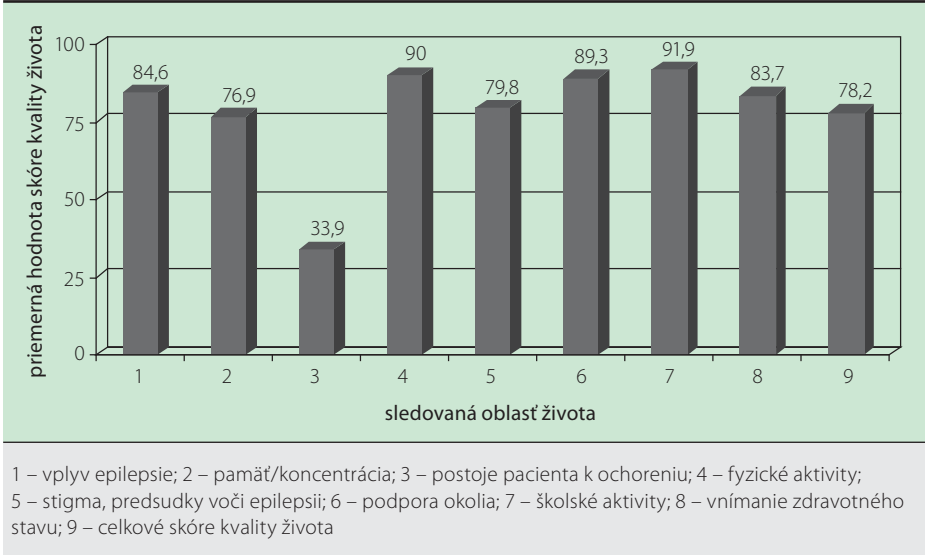
Ovplyvnený orgánový systém	Nežiaduci účinok (počet NÚ)	Antiepileptikum* (% pacientov s daným AE)
Centrálny nervový systém	Únava (24)	valproát (8, 3), karbamazepín (3, 5), topiramát (5, 3), benzodiazepíny (15, 4)
	Tremor (6)	valproát (1, 6), karbamazepín (2, 6)
	Bolesť hlavy (5)	karbamazepín (2, 6), lamotrigín (4, 1)
	Diplopia (5)	valproát (1, 6), karbamazepín (1, 8)
	Kognitívne poruchy (3)	topiramát (7, 9)
	Ťažkosti s koncentráciou (2)	karbamazepín (1, 8)
Gastrointestinálny systém	Dyspepsia (10)	valproát (5, 2)
	Nauzea/zvracanie (8)	valproát (1, 6), karbamazepín (2, 6), lamotrigín (4,1)
	Nechutenstvo (7)	valproát (3, 6)
	Pankreatitída (3)	valproát (1, 6)
Koža a adnexy	Alopécia (8)	valproát (4, 1)
	Exantém (6)	karbamazepín (5, 3)
	Hypertrichóza (2)	karbamazepín (1, 8)
	Hyperplázia gingív (1)	fenytoín (6, 7)
Krv a krvotvorba	Anémia (8)	valproát (4, 1)
	Leukocytopénia (2)	karbamazepín (1, 8)
	Neutropénia (2)	valproát (1, 0)
	Trombocytopénia (2)	valproát (1, 0)
Metabolizmus	Zvýšenie hmotnosti (11)	valproát (5, 2), vigabatrín (5, 0)
	Zníženie hmotnosti (3)	topiramát (7, 9)
Zrak	Zúženie zorného poľa (4)	vigabatrín (20, 0)
Ostatné	Anafylaxia (4)	valproát (2, 1)

*Antiepileptiká sú zoradené zostupne podľa počtu nežiaducich účinkov, ktoré sa v súvislosti s ich podávaním zaznamenali

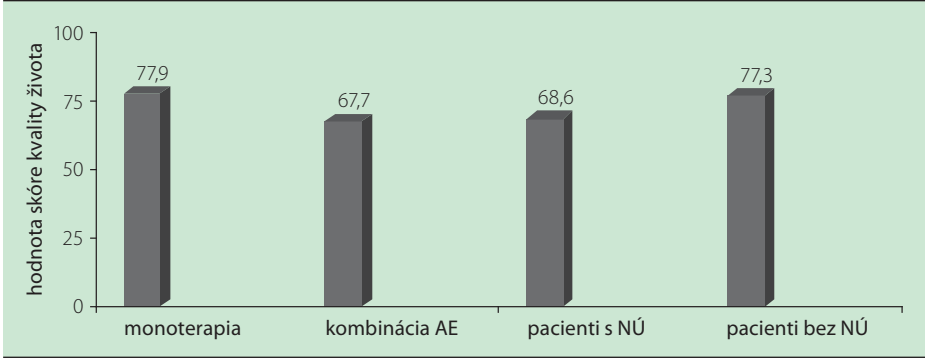
u našich pacientov zaznamenala únava, tremor a cefalea. Gastrointestinálne ťažkosti sa prejavili ako dyspepsia, nechutenstvo, nauzea a zvracanie. Najviac (74%) sme ich identifikovali u detí liečených kyselinou valproovou. Idiosynkratické NÚ vznikajú mechanizmami, ktoré nesúvisia s hlavným spôsobom účinku liečiva a objavujú sa ako dôsledok individuálnej vnímateľnosti a určitej predispozície u daného pacienta. Vo všeobecno-

sti tvoria asi 10% všetkých NÚ antiepileptík. Ich frekvencia môže byť vyššia v závislosti od použitej metodiky hodnotenia (16). Toxoalergický exantém sa objavil u 6 pacientov, ktorí užívali karbamazepín (KBZ). Závažné následky tohoto NÚ sa môžu minimalizovať poznaním rizikových faktorov jeho vzniku, vyhýbaním sa indikácie KBZ u rizikových pacientov, opatrnou titráciou dávky a pozorným sledovaním klinickej odpovede (17).

Graf 2. Prehľad priemerných hodnôt skóre za jednotlivé oblasti, ktoré determinujú kvalitu života detských pacientov podľa dotazníka QOLIE – AD – 48 (hodnota skóre je vyjadrená na stupnici 0–100, tj. vyššia hodnota skóre vyjadruje lepšiu kvalitu života daného pacienta)



Graf 3. Vplyv farmakoterapie a nežiaducich účinkov antiepileptík na kvalitu života detských pacientov (hodnota skóre je vyjadrená na stupnici 0–100, tj. vyššia hodnota skóre vyjadruje lepšiu kvalitu života daného pacienta)



Klinické dôkazy naznačujú, že nové AE majú podobnú účinnosť ako klasické, avšak vyznačujú sa nižším výskytom dávkovovo závislých NÚ. Na druhej strane ich dlhodobé podávanie môže viesť k výskytu závažných, v súvislosti s liečbou klasickými liečivami, doteraz nepozorovaných NÚ (18). Príkladom môže byť vigabatrín, ktorého antiepileptický účinok spočíva v ireverzibilnej blokade GABA-transaminázy, čo vedie k zvýšeniu koncentrácie GABA v synaptickej štrbine. Pri medikácii vigabatrínu sa zistil zvýšený výskyt koncentrického zúženia zorného poľa, ktoré sa vysvetľuje toxickým pôsobením GABA. Krauss uvádza až 40% výskyt uvedeného NÚ (19). V našom súbore sa tento závažný NÚ diagnostikoval u 2 pacientov (10% detí s vigabatrínom). Porucha zraku býva mierna a asymptomatická, avšak zvyčajne ireverzibilná. Preto sa odporúča starostlivo zvážiť pomer prospechu a rizika liečby vigabatrínom (15).

Subjektívne hodnotenie kvality života pacientov s epilepsiou je obzvlášť dôležité pre bežnú

klinickú prax. Prináša celý rad cenných informácií o individuálnom dopade ochorenia na „funkčný stav“ daného pacienta. Taktiež umožňuje zistiť skutočný prínos vybranej liečby a voľbu vhodných opatrení v záujme maximalizácie životnej pohody. V konečnom dôsledku umožňuje pacientom napriek ich ochoreniu „normálne“ žiť. Preto je význam tohto prístupu, z hľadiska celkovej starostlivosti o zdravie pacienta s epilepsiou, pre každodennú klinickú prax nepopierateľný (20). Slovenský preklad dotazníka QOLIE-AD-48 sa ukázal ako dostatočne zrozumiteľný a jasný, o čom svedčí takmer stopercentná vyplnenosť odovzdaných dotazníkov. Napriek obmedzenému počtu pacientov zaradených do nášho hodnotenia sa použitý dotazník ukázal ako dostatočne citlivý na zmeny v kvalite života vplyvom epilepsie. Svedčia o tom i ďalej diskutované výsledky.

Farmakoterapia epilepsie a s ňou súvisiaci výskyt nežiaducich účinkov sú významnými faktormi ovplyvňujúcimi kvalitu života detí trpiacich týmto ochorením. Monoterapia je sprevádzaná

signifikantne menším rizikom výskytu NÚ. Z toho vyplýva, že jej dopad na kvalitu života daného pacienta je menší než pri používaní dvoch alebo viacerých antiepileptík (21). V našom súbore detských pacientov sa 61 % liečilo monoterapiou a ostatní kombináciou viacerých antiepileptík. Deti medikované jedným antiepileptikom udávali lepšiu kvalitu života (hodnota skóre 77,9) ako tie, ktoré boli liečené dvomi alebo tromi liekmi (hodnota skóre 67,7). Súčasne sa potvrdil aj negatívny dopad nežiaducich účinkov na kvalitu života našich pacientov. Deti a adolescenti s výskytom nežiaducich účinkov dosahovali nižšie hodnoty skóre kvality života (hodnota skóre 68,6). Nežiaduce účinky AE negatívne ovplyvnili najmä ich kognitívne funkcie, školské aktivity a celkovú životnú pohodu. Rätey a Larsson zaznamenali signifikantne nižšie skóre kvality života u adolescentov s manifestáciou kognitívnych NÚ antiepileptík v porovnaní s pacientami bez týchto NÚ. Avšak tento signifikantný vzťah nezistili vo vzťahu k iným typom NÚ (22). Montanaro a kol. poukazujú najmä na potrebu pravidelného screeningu kognitívnych funkcií u detí školského veku (23). Podľa Bakera a spolupracovníkov AE vedú k významným kognitívnym a behaviorálnym problémom, ktoré obmedzujú kvalitu života pacientov. Z tohto dôvodu otázku ich znášateľnosti nemožno oddeľovať od ich účinnosti (24). Nezastupiteľnú úlohu majú preto preventívne opatrenia vedúce k zníženiu rizika NÚ antiepileptickej liečby. Zdôrazňuje sa najmä voľba vhodného AE a iniciácia terapie nízkou dávkou s jej postupným zvyšovaním. Uprednostňuje sa monoterapia pred kombináciou viacerých liečiv (14). Okrem klinického sledovania treba v rámci prevencie NÚ zvážiť indikáciu vyšetrenia plazmatických hladín AE (TDM), niektorých biochemických a hematologických vyšetrení (17). Uplatnenie princípov TDM bolo v našom súbore obzvlášť prospešné pri klasických AE (klasické vs nové AE, $p < 0,05$). Akútna intoxikácia sa zistila u 2 pacientov s valproátom. Manifestovali sa NÚ – únava, diplopia, zvracanie. Podávanie AE sa prerušilo na 48, resp. 72 hodín, následne sa liečba valproátom obnovila.

Záver

Nežiaduce účinky antiepileptík sa v našom súbore detských pacientov manifestovali pomerne často a mali negatívny vplyv na ich kvalitu života. Toto zistenie zvyrazňuje potrebu systematického sledovania a hodnotenia bezpečnosti antiepileptík v klinickej praxi. Taktiež naznačuje, že väčšina nežiaducich účinkov môže byť úspešne zvládnuteľná, s prospechom pre pacienta a jeho kvalitu

života. Preto je nevyhnutné dôsledne monitorovať bezpečnosť terapie týmito liekmi. Potrebne sú i ďalšie klinické hodnotenia, ktoré komplexne overia psychometrické charakteristiky a použiteľnosť slovenskej verzie dotazníka QOLIE – AD – 48 v každodennej klinickej praxi.

Literatúra

1. Perucca E, Beghi E, Dulac O. Assessing risk to benefit ratio in antiepileptic drug therapy. *Epilepsy Res* 2000; 41: 107–139.
2. Gilliam FG, Carter J, Vahle V. Tolerability of antiseizure medications: implications for health outcomes. *Neurology* 2004; 63: 9–12.
3. Mattson RH. Monotherapy trials: endpoints. *Epilepsy Res* 2001; 45: 109–117.
4. Gilliam FG, Fessler AJ, Baker G, Vahle V, Carter J, Attarian H. Systematic screening allows reduction of adverse antiepileptic drug effects: a randomized trial. *Neurology* 2004; 62: 23–27.
5. Devinsky O, Cramer J. Safety and efficacy of standard and new antiepileptic drugs. *Neurology* 2000; 55: 5–10.
6. French JA. The role of new antiepileptic drugs. *Am J Manag Care* 2001; 7: 209–214.
7. Fayers PM, Machin D. Quality of life. The assessment, analysis and interpretation of patient-reported outcomes. 2nd ed. Chichester, John Wiley and Sons, 2007: 544.
8. Jacoby A, Baker GA. Quality of life trajectories in epilepsy: a review of the literature. *Epilepsy Behav* 2008; 12: 557–571.
9. Berto P. Quality of life in patients with epilepsy and impact of treatments. *Pharmacoeconomics* 2002; 20: 1039–1059.
10. Senol V, Soyuer F, Arman F, Ozturk A. Influence of fatigue, depression, demographic, socioeconomic and clinical variables on quality of life of patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007; 10: 96–104.
11. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domeq C, Greenblatt J. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239–245.
12. Neubert A, Dormann H, Weiss J, Criegee-Rieck M, Ackermann A, Levy M, Brune K, Rascher W. Are computerised monitoring systems of value to improve pharmacovigilance in paediatric patients? *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62: 959–965.
13. Cramer JA, Westbrook LE, Devinsky O, Perrine K, Glassman MB, Camfield C. Development of the quality of life in epilepsy inventory for adolescents: the QOLIE –AD – 48. *Epilepsia* 1999; 8: 1114–1121.
14. Glauser TA, Sankar R. Core elements of epilepsy diagnosis and management: expert consensus. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 3463–3477.
15. Kothare SV, Kaleyias J. The adverse effects of antiepileptic drugs in children. *Expert Opin Drug Saf* 2007; 6: 251–265.
16. Walia KS, Khan EA, Ko DH, Raza SS, Khan YN. Side effects of antiepileptics – a review. *Pain Practice* 2004; 4: 194–203.
17. Raspall-Chaure M, Neuville BG, Scott RC. The medical management of the epilepsies in children: conceptual and practical considerations. *Lancet Neurol* 2008; 7: 57–69.
18. Shechter T, Shorer Z, Kramer U, et al. Adverse reactions of topiramate and lamotrigine in children. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; 14: 187–192.
19. Krauss GL. Evaluating risks for vigabatrin treatment. *Epilepsy Currents* 2009; 9: 125–129.
20. Benavente-Aguilar I, Morales-Blázquez C, Rubio EA, Rey J. Quality of life of adolescents suffering from epilepsy living in the community. *Child Care Health Dev* 2004; 40: 110–113.
21. Baker GA, Hargis E, Marshall MSH, Mounfield H, Arzimanoglou A. Perceived impact of epilepsy in teenagers and young adults: An international survey. *Epilepsy Behav* 2008; 12: 395–401.
22. Rätty LKA, Larsson BMW. Quality of life in young adults with uncomplicated epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007; 10: 142–147.
23. Montanaro M, Battistella P, Boniver C, Galeone D. Quality of life in young Italian patients with epilepsy. *Ital J Neur Sci* 2004; 25: 264–274.
24. Baker GA, Spector S, McGrath Y, Soteriou H. Impact of epilepsy in adolescence: A UK controlled study. *Epi Behav* 2005; 6: 556–562.

PharmDr. Ľubomír Virág

Katedra farmakológie a toxikológie,
Farmaceutická fakulta, Univerzita Komenského
Kalinčiakova 8, 832 32 Bratislava
lubomirvirag@gmail.com
