

Antiepileptici i njihove interakcije

Antiepileptics and Drug Interactions

SILVIO BAŠIĆ, IVANA MARKOVIĆ, DAVOR SPORIŠ, IVANA ŠUŠAK-SPORIŠ,
ZRINKA ČOLAK ROMIĆ, SVEN ŽUPANIĆ

Zavod za neurologiju, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za predoperativnu obradu bolesnika s farmakorezistentnom epilepsijom

Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku

SAŽETAK ____ Antiepileptici (AEL) lijekovi su u kliničkoj primjeni dugi niz godina, a osim u liječenju epilepsija, rabe se i u drugim stanjima poput migrene, neuropatske boli ili psihijatrijskih poremećaja, uglavnom kao kronična terapija. Iako se njihova primjena preporučuje u obliku monoterapije, zbog karaktera bolesti često se primjenjuju i kao politerapija. Rabe se u svim dobnim skupinama, a često i u bolesnika s komorbiditetom, odnosno komedikacijom, što znatno povećava mogućnost interakcija s drugim lijekovima, a time i rizik od nuspojava. Stoga je, s obzirom na široku primjenu u kliničkoj praksi, osim o indikacijskom području i učinkovitosti, nužno voditi računa i o njihovim interakcijama s drugim lijekovima.

KLJUČNE RIJEČI: epilepsija, antiepileptici, interakcije, nuspojave

SUMMARY ____ Antiepileptic drugs (AEDs) have been used in clinical practice for many years. They have also been used for the treatment of conditions other than epilepsy, such as migraine, neuropathic pain and psychiatric conditions, mostly as chronic therapy. Although AED monotherapy is recommended, the character of the disease often requires that AEDs be used as part of polytherapy. AEDs are used in all age groups, frequently in patients with comorbidities requiring co-medication, which significantly increases the possibility of drug interactions and the risk of side effects. Thus, given the widespread use in clinical practice, it is highly important to consider not only the range of indications and the efficacy of AEDs, but also their possible interactions with other drugs.

KEY WORDS: epilepsy, antiepileptic drugs, interactions, side effects



Osnovna farmakološka svojstva tradicionalnih antiepileptika

Fenobarbital (PB) jedan je od prvih antiepileptika. U kliničku praksu uveden je početkom 20. stoljeća (1912. godine) i do danas je jedan od najpropisivanijih, a ujedno i najjeftinijih dostupnih antiepileptika. Pokazuje učinkovitost u različitim tipovima napadaja, izuzev apsans. Njegov mehanizam djelovanja prilično je neselektivan, a uključuje modulaciju provodljivosti natrijskih i kalijevih iona, djelovanje na receptore GABA-e, inhibiciju ekscitabilnosti posredovane glutamatom. Dostupan je u obliku oralnih, ali i parenteralnih pripravaka koji se uglavnom rabe u liječenju epileptičnog statusa. Unatoč velikoj učinkovitosti prate ga teške nuspojave poput kognitivnih smetnja, depresije središnjega živčanog sustava u obliku sedacije te jetrene lezije. Kod kronične primjene opservirana je pojava Dupuytrenovih kontraktura (1). Potreban je oprez pri isključivanju iz terapije budući da naglo ukidanje može uzrokovati pojavu epileptičnih napadaja.

Fenitoin (PHT) u upotrebi je od 1938. godine i upotrebljava se u liječenju žarišnih, ali i generaliziranih napadaja. Jedan mu je od glavnih mehanizama djelovanja blokada natrijskih kanala ovisnih o naponu. Otkrićem novijih antiepileptika s

istim mehanizmom djelovanja te rjeđim i blažim nuspojavama, znatno se smanjila njegova primjena u svijetu, premda je u SAD-u donedavno još bio jedan od najpropisivanijih antiepileptika (AEL). Važna mu je karakteristika izrazito jako vezanje na albumine u plazmi, što kod stanja u kojima dolazi do njihova smanjenja u plazmi može uzrokovati povišenje serumske koncentracije lijeka i dovesti do toksičnosti. Za razliku od drugih AEL-ova, fenitoin ima izrazitu nelinearnu kinetiku, što je posljedica saturacije mehanizma eliminacije zbog povišenja doze, a to zatim dovodi do nerazmjernog povišenja serumskih koncentracija lijeka u odnosu prema povišenju doze. Dostupan je u oralnom i u parenteralnom obliku, u kojem se nalazi u obliku fosfenitoina. Najvažnije nuspojave pri kroničnoj upotrebi jesu hiperplazija gingive, hirzutizam i osteoporoza (1).

Primidon (PRM) rabi se od 1952. godine. Nakon apsorpcije potpuno se konvertira u fenobarbital, stoga dijeli sve njegove karakteristike.

Etosuksimid (ETS) upotrebljava se od 1958. godine i ima veliku učinkovitost u liječenju generaliziranih napadaja apsansa. Ne utječe na farmakokinetiku drugih AEL-ova, a ni ostalih lijekova, no u komedikaciji s valproičnom kiselinom (VPA) može doći do povišenja serumskih koncentracija

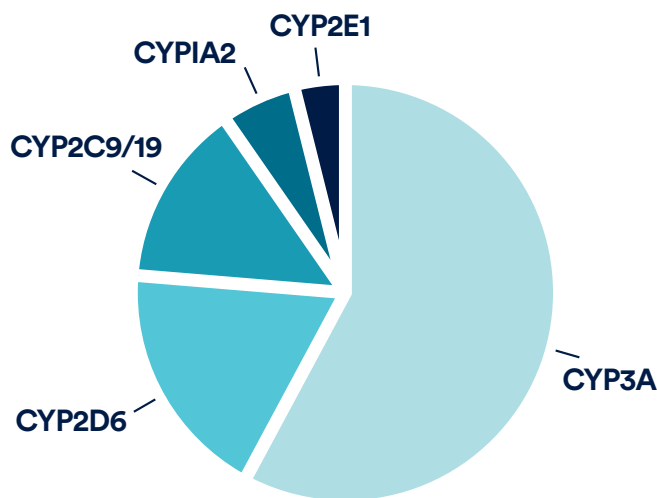
zbog inhibicije enzima koji sudjeluju u njegovu metabolizmu. Najčešće nuspojave uključuju gastrointestinalne smetnje, anoreksiju, boli u abdomenu (1). Dostupan je u obliku kapsula i sirupa za oralnu primjenu.

Karbamazepin (CBZ) u upotrebi je od 1962. godine s indikacijskim područjem liječenja žarišnih i generaliziranih napadaja (izuzev apsanse i mioklone napadaje). Osnovni mu je mehanizam djelovanja blokada natrijskih kanala ovisnih o naponu. Važna značajka CBZ-a jest induciranje vlastitog metabolizma, točnije indukcijom sustava citokroma p450, čiji je i sam supstrat, uzrokuje pojačanu eliminaciju lijekova istoga metaboličkog puta. Stoga je pri uvođenju CBZ-a u terapiju potrebna korekcija doze, zbog mogućeg pada serumskih koncentracija kao posljedice autoindukcije metabolizma. Najčešće opisane nuspojave uključuju dvoslike, osip, hiponatriemiju, leukopeniju, jetrenu leziju (1). U osoba azijskog podrijetla, zbog velike učestalosti HLA-B*1502, potreban je oprez zbog velike sklonosti razvoju toksične epidermalne nekrolize i Stevens-Johnsonova sindroma (2). Dostupan je u obliku oralnih pripravaka.

Valproična kiselina (VPA) široko se rabi od 1963. godine s glavnom indikacijom liječenja žarišnih i generaliziranih napadaja, ali i u psihijatriji kao stabilizator raspoloženja. Još nema točno određeni osnovni mehanizam djelovanja, no pretpostavlja se da djeluje putem modulacije aktivnosti GABA-e te modulacijom kalcijevih (T-tip) i kalijevih kanala. Kao i fenitoin, ima velik afinitet vezanja za serumske proteine. Važna joj je značajka inhibicija enzima citokroma p450, koji sudjeluju u metabolizmu drugih AEL-a, ali i lijekova koji se rabe za liječenje drugih bolesti, o čemu će biti riječi poslije. Najčešće nuspojave uključuju porast tjelesne težine, tremor, alopeciju, hirsutizam, poremećaje menstrualnog ciklusa u žena te sindrom policističnih ovarija (PCOS) (1). Jedna je od najteratogenijih AEL-ova: u djece trudnica koje su na terapiji valproičnom kiselinom razvijaju se fetalne malformacije što uključuju: rascjep usnice i nepca, kardiovaskularne malformacije, poremećaje u razvoju genitourinarnog sustava, endokrine poremećaje, poremećaj razvoja udova te tegobe vezane za poremećaje iz autističnog spektra. Teratogeni učinak izravno ovisi o dnevnoj dozi VPA te se kod doza < 700 mg/d javlja u 5 – 10%, dok se pri dozama > 1500 mg/d javlja u oko 25% slučajeva (3). Kao AEL, VPA bi se svakako trebao izbjegavati u žena generativne dobi, no postoje slučajevi u kojima to jednostavno nije moguće. Tada se preporučuju planiranje trudnoće, redukcija VPA u monoterapiji na dozu < 1000 mg na dan uz dodatak folne kiseline te češći fetalni monitoring tijekom trudnoće.

Klonazepam (CNZ) upotrebljava se kao dodatna terapija u liječenju žarišnih i generaliziranih napadaja uključujući napadaje apsanse i mioklone napadaje, pri liječenju bolesnika s Lennox-Gastautovim sindromom te kao jedan od

SLIKA 1. Zastupljenost pojedinih izoforma enzima CYP-a u metabolizmu antiepileptika



CYP – citokrom
Prilagođeno prema ref. 42.

lijekova prve linije u liječenju epileptičnog statusa. Djeluje kao agonist receptora GABA-A. Nema znatnih interakcija s drugim lijekovima, a najčešća mu je nuspojava sedacija. U bolesnika se s vremenom razvija tolerancija, a može se pojaviti i sindrom ustezanja nakon ukidanja iz terapije. Dostupan je u obliku tableta i parenteralne formulacije. U upotrebi je od 1974. godine (1).

Klobazam (CLB) rabi se od 1975. godine kao dodatna terapija u liječenju bolesnika s Lennox-Gastautovim sindromom. Indikacijsko mu je područje i u liječenju refraktornih i generaliziranih epilepsija. Prema svojoj kemijskoj strukturi, pripada benzodiazepinima, a djeluje vežući se na receptore GABA-A. Nema znatnih interakcija s drugim lijekovima. Najčešće uzrokuje sedaciju, no manje izraženu nego u drugim benzodiazepinima. Pri ukidanju potreban je oprez zbog moguće pojave epileptičnih napadaja. Dostupan je u obliku tableta (1).

Piracetam (PIR) ima indikacijsko područje u kortikalnome mioklonusu. U upotrebi je od 1978. godine. Mehanizmi djelovanja još su nerazjašnjeni. Ima 100%-tnu bioraspodjelivost i ne podliježe metabolizmu, izlučuje se nepromijenjen putem bubrega. Karakterizira ga malena učestalost nuspojava od kojih su najčešće nesаница, mučnina, gastrointestinalne tegobe, umor, tremor, agitacija (1).

Osnovna farmakološka svojstva modernih antiepileptika

Vigabatrin (VGB) od 1989. godine odobren je za liječenje infantilnih spazama te u bolesnika s tuberoznom sklerozom i refraktornom žarišnom epilepsijom. Nema interakcija s drugim lijekovima i potpuno nepromijenjen izlučuje se iz organizma putem bubrega. Može uzrokovati koncentrično

TABLICA 1. Metabolizam AEL-ova i utjecaj na jetrene enzime

AEL	Glavni put eliminacije	Eliminacija putem CYP-a	Indukcija CYP-a	Inhibicija CYP-a	Eliminacija putem UGT-a	Indukcija UGT-a	Inhibicija UGT-a
Karbamazepin	Oksidacija	Da, CYP3A4 i epoksidna hidrolaza (metabolit)	Da, CYP3A4 CYP2C9 CYP1A2	Ne	Ne	Da	Ne
Klobazam	Oksidacija	Da, CYP3A4	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne
Klonazepam	Oksidacija	Da, CYP3A4	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne
Eslikarbazepin acetat	Glukuronidacija	Ne	Da, CYP3A4	Ne	Da	Ne	Ne
Etosuksimid	Oksidacija	Da, CYP3A4	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne
Felbamat	Oksidacija (> 50%), bubrežna ekskrecija (> 30%)	Da, CYP3A4, CYP2E1	Da, CYP3A4 (slaba)	Da, CYP2C19	Ne	Ne	Ne
Gabapentin	Bubrežna ekskrecija	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne
Lakozamid	Demetilacija	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne
Lamotrigin	Konjugacija	Ne	Ne	Ne	Da, UGT1A4	Ne	Ne
Levetiracetam	Hidroliza (25%), bubrežna ekskrecija (75%)	Ne	Ne	Ne	Ne	?	Ne
Okskarbazepin	Konjugacija (> 50%), bubrežna ekskrecija (< 30%)	Ne	Da, CYP3A4	Da, CYP2C19 (slaba)	Da	Da, UGT1A4	Ne
Fenobarbital	Oksidacija/konjugacija (75%), bubrežna ekskrecija (25%)	Da, CYP2C9 CYP2C19 CYP2E1	Da, CYP3A4 CYP2C9 CYP1A2	Ne	Da	Ne	Ne
Fenitoin	Oksidacija	Da, CYP2C9 CYP2C19	Da, CYP3A4 CAP2C9 CYP1A2	Da, CYP2C9	Ne	Da	Ne
Pregabalin	Bubrežna ekskrecija	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne
Rufnamid	Hidroliza, glukuronidacija	Ne	Da, CYP3A4	Ne	Da	Ne	Ne
Stiripentol	Oksidacija, hidroksilacija, O-metilacija, glukuronidacija	Ne	Ne	Da, CYP3A4 CYP1A2 CP2C19 CYP2D6	Ne	Ne	Ne
Tiagabin	Oksidacija	Da, CYP3A4	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne
Topiramata	Oksidacija (20 – 60%), renalna ekskrecija (40 – 80%)	Da	Da, CYP3A4 (slaba; pri dozama > 200 mg/d)	Da, CYP2C19 (slaba)	Ne	Ne	Ne
Valproična kiselina	Oksidacija (> 50%), konjugacija (30 – 40%)	Da, CYP2A6 CYP2C9 CYP2C19 CYP2B6 i mitohondrijske oksidaze	Ne	Da, CYP2C9 CYP3A4 epoksidna hidrolaza	Da, UGT1A3 UGT2B7	Ne	Da
Vigabatrin	Bubrežna ekskrecija	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne
Zonisamid	Oksidacija, redukcija, acetilacija (> 50%), bubrežna ekskrecija (30%)	Da, CYP3A4 N-acetil transferaza	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne

Prilagođeno prema ref. 44.

CYP – citokrom; UGT – uridin difosfat glukuronil transferaza

suženje vidnog polja te se preporučuje oprez pri kroničnoj primjeni, a ako je neučinkovit, prekid terapije nakon tri mjeseca (4). Dostupan je u obliku tableta.

Zonisamid (ZNS) rabi se u liječenju žarišnih i generaliziranih napadaja također od 1989. godine. Glavni mu je mehanizam djelovanja supresija repetitivnog izbijanja natrijskih i kalcijevih kanala ovisnih o naponu. Najčešće opisane nuspojave uključuju pospanost, vrtoglavicu, glavobolju, mučninu (5). Podliježe alteraciji metabolizma ako se primjenjuje s lijekovima koji inhibiraju ili induciraju CYP3A4. Ne utječe na jetrene enzime i nema poznatih interakcija s drugim lijekovima (6).

Lamotrigin (LTG) pripada u skupinu blokatora natrijskih kanala ovisnih o naponu i u upotrebi je od 1990. godine. Odobren je za liječenje žarišnih i generaliziranih napadaja, Lennox-Gastautova sindroma te kao stabilizator raspoloženja u psihijatriji. Smatra se da je jedan od antiepileptika širokog spektra djelovanja. Podliježe alteracijama enzima UGT-a (uridin difosfat glukuronil transferaza) pa je potreban oprez pri koadministraciji s lijekovima koji djeluju na funkciju enzima UGT-a (7). Kao i CBZ, može uzrokovati pojavu nuspojava opasnih za život poput Stevens-Johnsonova sindroma/toksične epidermalne nekrolize (SJS/TEN), koje se najčešće javljaju pri uvođenju i titraciji doze. Stoga se preporučuje spora i postupna titracija doze. Izuzev navedeno, profil nuspojava izrazito je povoljan kada se razmišlja o kroničnoj terapiji (8). Ima najniži teratogeni potencijal, s učestalošću fetalnih malformacija oko 2% osobito u dozama < 300 mg/d te se preporučuje kao lijek izbora u žena generativne dobi i trudnica (9). Dostupan je u obliku tableta.

Okскарbazepin (OXC) u upotrebi je također od 1990. godine, a indikacija mu je u liječenju napadaja sa žarišnim početkom. Strukturalno je sličan karbamazepinu, no, prema iskustvu, bolje je podnošljiv i s manjom učestalošću interakcija s drugim lijekovima (10). Kao i CBZ te LTG, pripada u skupinu AEL-ova čiji je osnovni mehanizam djelovanja blokada natrijskih kanala ovisnih o naponu. Ne utječe na kinetiku drugih AEL-ova ili ostalih lijekova. Najvažnije su mu nuspojave kožni osip i hiponatriemija, koja se javlja češće nego u bolesnika na terapiji karbamazepinom (1). Važno je napomenuti da stupa u interakciju s oralnim kontraceptivima te ga u žena koje rabe navedenu metodu kontracepcije treba izbjegavati (11).

Gabapentin (GBP) upotrebljava se od 1993. godine. Glavni mu je mehanizam djelovanja najvjerojatnije selektivna inhibicija kalcijevih kanala ovisnih o naponu. Bioraspoloživost mu je oko 60%, a ne podliježe metabolizmu te se nepromijenjen izlučuje iz organizma putem bubrega. Ne ulazi u farmakokinetičke interakcije. Najčešće su mu nuspojave somnolencija, vertiginozni sindrom i ataksija (1). Rabi se kao dodatna terapija u liječenju napadaja sa žarišnim početkom.

Pregabalin (PGB) antiepileptik je koji se rabi kao dodatna terapija u liječenju žarišnih napadaja s propagacijom u bilateralne toničko-kloničke napadaje ili bez nje. Osnovni mu je mehanizam djelovanja vezanje na α_2 - δ -podjedinicu Q-tipa kalcijevih kanala ovisnih o naponu. Nakon oralne primjene brzo se apsorbira, maksimalne koncentracije u plazmi postižu se nakon jednog sata, dok $t_{1/2}$ iznosi oko šest sati (12). Nema znatnijeg utjecaja na farmakokinetiku drugih antiepileptika. Najčešće opisane nuspojave pregabalina jesu somnolencija i vertiginozne tegobe koje su većinom blagog do umjerenog karaktera (13).

Felbamat (FBM) zbog visokog rizika od potencijalno fatalne aplastične anemije i/ili zatajenja jetre rabi se samo kao dodatna terapija u liječenju farmakorezistentnih napadaja sa žarišnim početkom u odraslih te Lennox-Gastautova sindroma u djece. U upotrebi je također od 1993. godine. Točni mehanizmi djelovanja još nisu razjašnjeni, no pretpostavlja se da su višestruki. Ima vrlo veliku bioraspoloživost nakon oralne primjene i vrlo brzo se distribuira u razna tkiva, uključujući mozak. Dijelom se metabolizira u jetri, a dijelom se eliminira bubrežnom ekskrecijom. Potentni je inhibitor jetrenih enzima i u koadministraciji može povisiti serumske koncentracije PB-a, PHT-a, VPA, CBZ-a, ali i podliježe ubrzanom metabolizmu ako se koadministrira s lijekovima koji induciraju jetrene enzime (1, 14).

Topiramát (TPM) AEL je široka spektra djelovanja koji je 1995. godine odobren za liječenje žarišnih napadaja, a zatim i generaliziranih toničko-kloničkih napadaja (1, 15). Pretpostavlja se da ima više mehanizama djelovanja među kojima su inhibitorni učinak na natrijsku provodljivost u neuralnim membranama, potenciranje utoka kloridnih iona u neurone posredovanoga GABA-om, inhibicija receptora AMPA te slaba inhibicija karboanhidraze. Dobro se apsorbira nakon oralne primjene, minimalno se veže na plazmatske proteine i nije sklon interakcijama s drugim lijekovima (16). Ekskrecija se zbiva putem bubrega. Najvažnije nuspojave TPM-a jesu kognitivne smetnje, teratogeni potencijal, gubitak tjelesne težine te nastanak bubrežnih kamenaca (17 – 20).

Tiagabin (TGB) upotrebljava se od 1998. godine. Derivat je inhibitora ponovne pohrane GABA-e te mu je stoga osnovni mehanizam djelovanja povišenje njezine cerebralne koncentracije. Ima veliku bioraspoloživost i ekstenzivno se metabolizira u jetri, izoformom CYP3A4. Ne utječe na funkciju jetrenih enzima, ali njegov metabolizam uvelike ovisi o koadministraciji (1). Rabi se kao dodatna terapija u liječenju napadaja sa žarišnim početkom.

Levetiracetam (LEV) odobren je 2000. godine kao dodatna terapija u liječenju napadaja sa žarišnim početkom, a poslije i kao dodatna terapija generaliziranih napadaja te mioklonih napadaja u sindromu juvenilne mioklone epi-

lepsijske (21, 22). S vremenom postaje jedan od najpropisivanih AEL-ova u zemljama zapadne Europe i SAD-u, često i u monoterapiji te kao lijek prvog izbora. Karakteriziraju ga linearna kinetika, malen afinitet vezanja za plazmatske proteine te ekskrecija uglavnom putem bubrega. Ne podliježe alteracijama funkcije enzima citokroma p450 (CYP). Ne ulazi u interakcije s drugim AEL-ovima, kao ni s drugim lijekovima poput varfarina ili oralnih kontraceptiva. Najčešće nuspojave vezane za LEV jesu somnolencija i promjene na psihičkom planu (23, 24). Dostupan je u oralnim i intravenskim formulacijama koje se uglavnom rabe u liječenju epileptičnog statusa.

Stiripentol (STP) upotrebljava se od 2007. godine u liječenju Dravetina sindroma, točnije kao dodatna terapija uz CLB i VPA pri liječenju refraktornih generaliziranih toničko-kloničkih napadaja u bolesnika s Dravetinim sindromom (25). Još nisu poznati točni mehanizmi djelovanja, no pretpostavlja se da djeluje potenciranjem aktivnosti GABA-e (povećanje otpuštanja GABA-e, inhibiranje ponovne pohrane te aktiviranje receptora GABA-A). Inhibira jetrene enzime (CYP2A4, CYP2C19, CYP1A2, CYP2D6). Gotovo je potpuno vezan za plazmatske proteine, većina metabolita izlučuje se iz organizma putem bubrega (1). S obzirom na indikaciju, upotreba stiripentola ograničena je samo na bolesnike s Dravetinim sindromom.

Rufinamid (RUF) AEL je učinkovit kao dodatna terapija u liječenju farmakorezistentnih žarišnih epilepsija te u bolesnika s Lennox-Gastautovim sindromom (26). U upotrebi je također od 2007. godine. Točni mehanizmi djelovanja još su nepoznati, no pretpostavlja se da djeluje produljenjem inaktivnog stanja natrijskih kanala ovisnih o naponu. Karakteriziraju ga spora apsorpcija, malen afinitet vezanja za serumske proteine te jetreni metabolizam. Podložan je alteraciji metabolizma zbog koadministracije s lijekovima koji modificiraju aktivnost jetrenih enzima. RUF može sniziti serumske koncentracije oralnih kontraceptiva (27).

Lakozamid (LCM) rabi se od 2008. godine kao dodatna terapija u liječenju napadaja sa žarišnim početkom. Osnovni mehanizam djelovanja ostvaruje blokadom natrijskih kanala ovisnih o naponu (spora inaktivacija). Brzo se apsorbira, bioraspodivnost mu je gotovo 100%-tna, karakterizira ga malen afinitet vezanja za serumske proteine. Većim se dijelom izlučuje putem bubrega, a oko 0,5% izlučuje se stolicom. Metabolizira se u jetri putem CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4. Interakcije s drugim lijekovima minimalne su (28).

Eslikarbazepin acetat (ESL) u upotrebi je od 2009. godine pri liječenju napadaja sa žarišnim početkom. Mehanizam djelovanja, nuspojave i interakcije slični su kao kod okskarbazepina (29).

Perampanel (PER) u upotrebi je od 2012. godine samo kao dodatna terapija u liječenju napadaja sa žarišnim po-

četkom i generaliziranih toničko-kloničkih napadaja. Ne-kompetitivni je antagonist AMPA-glutamatnih receptora, metabolizira se u jetri putem CYP3A4 i ne inducira enzime citokroma p450. Ima velik afinitet vezanja za serumske proteine (95%), izlučuje se stolicom (70%) i urinom (30%). Može izazvati teške psihijatrijske poremećaje, a od ostalih nuspojava najčešće su vrtoglavica i pospanost. Induktori jetrenih enzima snizuju njegovu koncentraciju, a od opisanih interakcija s drugim lijekovima snizuje koncentraciju oralnih kontraceptiva koji sadržavaju levonorgestrel i smanjuju njihovu učinkovitost (30).

Kanabidiol (CBD) rabi se od 2018. samo pri liječenju Lennox-Gastautova sindroma i Dravetina sindroma u djece (31). Djeluje kao indirektni antagonist receptora CB₁ i CB₂. Pokazuje hepatotoksičnost ovisnu o dozi, a od ostalih nuspojava najčešći su pospanost, sedacija, suicidalne ideje, gubitak apetita i proljev. Metabolizira se jetrenim enzimima CYP3A4 i CYP2C19, stoga induktori ili inhibitori ovih enzima utječu na njegove koncentracije (32). Pokazao je niz interakcija (inhibitor i induktor) s lijekovima koji se metaboliziraju putem enzima UGT1A9, UGT2B7, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19.*

**Zbog nedovoljne razine dokaza u literaturi te malog iskustva u kliničkoj praksi farmakokinetička i farmakodinamička svojstva kanabidiola nisu opisivana u daljnjem tekstu.*

Glavni principi interakcija antiepileptika

Antiepileptici su skupina lijekova koju karakterizira velika podložnost farmakokinetičkim i farmakodinamičkim interakcijama. Prema objavljenim istraživanjima, 19 – 24% bolesnika s epilepsijom rabi politerapiju (odnosno uzima više od jednog antiepileptika), dok su podaci o istodobnom uzimanju antiepileptika i drugih lijekova nepoznati, no pretpostavlja se da učestalost politerapije s drugim lijekovima raste s dobi, usporedo s pojavom drugih komorbiditeta (1, 33, 34). Incidencija epilepsije raste s dobi te, prema epidemiološkim studijama, prevalencija epilepsije u starijih iznosi 0,9%, odnosno 19,3/1000 na godinu (35, 36).

Globalno gledajući, AEL-ovi su skupina lijekova s najviše interakcija u usporedbi s bilo kojom drugom skupinom lijekova. Važnost interakcija AEL-ova leži u činjenici da u većini slučajeva one rezultiraju neželjenim kliničkim ishodom (nuspojave, pogoršanje osnovne bolesti ili, pak, pogoršanje ostalih, komorbiditetnih bolesti i stanja) (37 – 40).

Interakcije AEL-ova u načelu se mogu podijeliti u dvije skupine:

- međusobne interakcije AEL-ova (u bolesnika koji usporedo uzimaju više od jednog AEL-a; najčešće bolesnici s epilepsijom na politerapiji)
- interakcije AEL-ova s lijekovima koji se rabe za liječenje drugih bolesti i stanja.

TABLICA 2. Utjecaj induktora enzima na serumske koncentracije AEL-ova i drugih lijekova

Induktori enzima	Sniženje serumskih koncentracija				
	AEL	Antidepresivi i antipsihotici	Oralni kontraceptivi	Antibiotici	Ostali lijekovi
CBZ PB PHT PRM	Benzodiazepini ETS LTG OXC PGB RUF STP TGB TPM ZNS VPA	<i>Antidepresivi:</i> klomipramin imipramin <i>Tipični antipsihotici:</i> klorpromazin haloperidol <i>Atipični antipsihotici:</i> aripiprazol klozapin olanzapin kvetiapin risperidon ziprasidon	Estrogenska komponenta u kombiniranim oralnim kontraceptivima	doksiciklin indinavir itronazol metronidazol prazikvantel	varfarin ciklofosamid irinotekan metotreksat tamoksifen derivati kortikosteroida fentanil statini metadon teofilin tiroksin
ESL OXC	LTG PB PHT		Estrogenska komponenta u kombiniranim oralnim kontraceptivima		
FBM	CBZ CLB				
TPM	PHT (u nekim slučajevima)		Estrogenska komponenta u kombiniranim oralnim kontraceptivima (pri dozama > 200 mg na dan)		inhibitori karboanhidraze digoksin hidroklorotiazid metformin pioglitazon

Modificirano prema ref. 44.

CBZ – karbamazepin; CLB – klobazam; ESL – eslikarbazepin; ETS – etosuksimid; FBM – felbamit; LTG – lamotrigin; OXC – okskarbazepin; PB – fenobarbital; PHT – fenitoin; PRM – primidon; PGB – pregabalin; RUF – rufinamid; STP – stiripentol; TGB – tiagabin; TPM – topiramat; VPA – valproična kiselina (engl. *valproic acid*); ZNS – zonisamid

Farmakokinetičke interakcije

Farmakokinetičke interakcije podrazumijevaju interakcije koje izravno utječu na apsorpciju, distribuciju, metabolizam i ekskreciju lijeka. Većina farmakokinetičkih interakcija u biti su interakcije koje utječu na metabolizam lijekova u jetri, indukcijom ili inhibicijom enzima koji sudjeluju u njihovu metabolizmu. Najvažnije interakcije jesu one tijekom kojih dolazi do alteracije funkcije CYP-a (citokrom P450) te enzima UGT-a (uridin difosfat glukuronil transferaza). Enzimi CYP-a ključni su u metabolizmu većine lijekova, uključujući znatan broj antiepileptika (41, 42). U metabolizmu AEL-ova najvažniji su izoenzimi CYP1A2, CYP2C9, CYP2C10, CYP2C19, CYP3A2 i CYP3A4. Aktivnost CYP2C9 i CYP2C19 izrazito ovisi o genskoj ekspresiji. Enzimi UGT-a dijele se na dvije porodice – UGT1 i UGT2 (43). Kao i kod enzima CYP-a, aktivnost ovisi o genskim polimorfizmima te o inhibiciji ili indukciji primijenjenim lijekovima.

Indukcija enzima postupan je proces koji podrazumijeva sintezu novih enzima (ukupno povećanje broja enzima). Njezin nastup ovisi o brzini sinteze enzima i vremenu postizanja dinamičke ravnoteže (engl. *steady-state*) lijeka koji

inducira enzime te može potrajati i nekoliko dana. Za razliku od indukcije, inhibicija je trenutačni proces, nastaje čim se inhibitor pojavi u jetri u dovoljnoj koncentraciji. Njezin rezultat ovisi o poluvremenu eliminacije lijeka ($t_{1/2}$) čiji je metabolizam inhibiran: što je ono kraće, to će i posljedice inhibicije biti prije vidljive i obratno (40).

U kliničkoj praksi farmakokinetičke interakcije u načelu se dijele na tri razine, ovisno o važnosti promjena serumskih koncentracija lijeka i kliničkim posljedicama (44).

Razina 1 karakterizira interakcije koje mogu rezultirati teškim kliničkim posljedicama, stoga kombinacije lijekova s ovakvim interakcijama treba izbjegavati.

Razina 2 označava interakcije koje nalažu oprez i moguću korekciju doze, i to ako se kombinacija lijekova ne može potpuno izbjeći.

Razina 3 označava interakcije koje ne nalažu korekciju doze niti se očekuju ikakve kliničke promjene.

Budući da su neki često rabljeni AEL-ovi poput karbamazepina, fenitoina, fenobarbitala i primidona poznati induktori enzima, dok je valproična kiselina snažan inhibitor jetrenih enzima, interakcije ovih lijekova najčešće pripadaju

TABLICA 3. Utjecaj inhibitora enzima na serumske koncentracije AEL-ova i drugih lijekova

Inhibitori enzima	Povišenje serumskih koncentracija				
	AEL	Antidepresivi i antipsihotici	Oralni kontraceptivi	Antibiotici	Ostali lijekovi
VPA	CBZ ETS LTG PB RUF	amitriptilin nortriptilin		imipenem meropenem panipenem	cisplatin etopozid
FBM	CNZ PB PHT VPA		Estrogenska komponenta u kombiniranim oralnim kontraceptivima		varfarin
RUF	CBZ LTG PB PHT		Estrogenska komponenta u kombiniranim oralnim kontraceptivima		triazolam
STP	CBZ CLB PHT PB VPA				

Modificirano prema ref. 44.

CBZ – karbamazepin; CLB – klobazam; CNZ – klonazepam; ETS – etosuksimid; FBM – felbamat; LTG – lamotrigin; PB – fenobarbital; PHT – fenitoin; RUF – rufinamid; STP – stiripentol; VPA – valproična kiselina (engl. *valproic acid*)

u razinu 1 i razinu 2, s potencijalno znatnim kliničkim konzekvencijama. Vidljivo je da su enzimski indukcija i inhibicija karakteristične za tzv. tradicionalne antiepileptike, dok tzv. moderni antiepileptici* nemaju znatnijeg učinka na aktivnost jetrenih enzima, no istodobno su podložniji češćim promjenama kinetike u kombinaciji s drugim AEL-om (44). **Prijašnji nazivi novi ili noviji antiepileptici više se ne rabe budući da su oni u upotrebi još od 1989. godine, nego upotrebljavamo termin moderni AEL. U skladu s time i naziv stari AEL zamijenjen je terminima tradicionalni ili klasični AEL.*

Sukladno podacima na tablici 1. može se zaključiti da je u pojedinim kombinacijama AEL-ova moguća promjena farmakokinetike jednoga od njih ili čak obaju (pri autoindukciji). Karbamazepin, fenitoin, fenobarbital i primidon ključni su AEL-ovi koji uzrokuju indukciju enzima CYP-a, UGT-a (uridin difosfat glukuronil transferaza), ali i epoksidnu hidrolazu (enzim koji sudjeluje u razgradnji metabolita karbamazepina). Pri liječenju epilepsije dodavanje induktora enzima u terapiju uglavnom može utjecati na kontrolu bolesti, iako u manjem opsegu nego kod naglog ukidanja induktora enzima iz terapije. Naime, pri uključivanju induktora u terapiju (tzv. *add-on*) doći će do pojačane degradacije prvog AEL-a, ali istodobno se u serumu pojavljuje i drugi AEL koji može dijelom kompenzirati pad koncentracije prvoga, čime ne mora doći do znatnijih promjena u kliničkoj slici (odnosno pogoršanja bolesti), ali i može. Kod naglog ukidanja induktora enzima, posebice nakon korekcije – povišenja doze prvog AEL-a, zbog pojačane degradacije i na-

glog porasta koncentracije u serumu može doći do nuspojava prvog AEL-a (koji je ostao u terapiji), koje katkad mogu biti i opasne za život.

AEL-induktori jetrenih enzima mogu znatno skratiti $t_{1/2}$ tzv. modernih antiepileptika poput felbamata, lamotrigina, levetiracetama, okskarbazepina, pregabalina, tiagabina, topiramata, zonisamida, rufinamida, stiripentola (6, 7, 13, 14, 16, 24, 27, 38, 39, 45). Iako se izlučuje putem bubrega, u bolesnika na kroničnoj terapiji induktorima jetrenih enzima opserviran je veći metabolizam pregabalina nego u zdravih ljudi (46).

Interakcije AEL-ova s drugim lijekovima podrazumijevaju

- utjecaj AEL-ova na metabolizam i posljedično na serumske koncentracije drugih lijekova (tablice 2. i 3.)
- utjecaj drugih lijekova na metabolizam AEL-ova.

Antidepresivi i antipsihotici poput haloperidola, risperidona, klorpromazina, sertalina mogu uzrokovati inhibiciju enzima i povišenje serumskih koncentracija CBZ-a, VPA, PHT-a, PB-a i LTG-a. Antibiotici poput često upotrebljavanih makrolida, rifampicina i izoniazida, također mogu uzrokovati povišenje serumskih koncentracija CBZ-a, LTG-a, ETS-a, PHT-a i VPA zbog inhibicije enzima. Važan je podatak i da oralni kontraceptivi mogu utjecati na farmakokinetiku AEL-ova, nadasve LTG-a, ali i VPA indukcijom glukuronidacije. Često upotrebljavani antacidi mogu uzrokovati smanjenu apsorpciju GBP-a, kao i smanjenu ekskreciju uzrokujući produljen $t_{1/2}$, što je važno jer je PGB jedan od lijekova izbora

u starijoj populaciji, ne samo za liječenje epilepsije već i drugih stanja, ponajprije polineuropatije (44).

Važnije kombinacije AEL-a s AEL-om ili, pak, drugim lijekovima jesu (44):

Interakcije razine 1 (trebalo bi ih izbjegavati):

- CBZ/PB/PHT/PRM + oralni kontraceptivi (OK) = gubitak učinka OK.

Ako je OK nuždan, uzimati OK s > 50 µg etinilestradiola.

- CBZ + klaritromicin/eritromicin = povišenje serumskih koncentracija CBZ-a.

Antibiotici izbora jesu azitromicin i spiramicin.

- LTG + oralni kontraceptivi = indukcija metabolizma LTG-a, sniženje serumskih koncentracija.

Pri nužnosti terapije, praćenje serumskih koncentracija i korekcija (povišenje) doze LTG-a.

Interakcije razine 2 (nužni su praćenje i korekcija doze):

- VPA + LTG = VPA inhibira metabolizam LTG-a, što može uzrokovati povišenje serumskih koncentracija LTG-a i nuspojave LTG-a opasne za život – SJS/TEN.

Kao kombinacija pokazuje izrazitu učinkovitost u kontroli epileptičnih napadaja (sinergističko djelovanje), ali su pri koadministraciji nužne sporija titracija doza i niže doze LTG-a od uobičajenih; pomaže i praćenje serumskih koncentracija LTG-a.

- VPA + PB = VPA inhibira metabolizam PB-a, što može uzrokovati povišenje serumskih koncentracija PB-a. *U ovakvim slučajevima preporučuje se redukcija doze PB-a.*

- CBZ/PB/PHT/PRM + varfarin = indukcija metabolizma varfarina; sniženje serumskih koncentracija varfarina. *Nužni su korekcija doze varfarina i učestalo praćenje INR-a.*

- CBZ/PB/PHT/PRM + ciklosporin/takrolimus = indukcija metabolizma, sniženje serumskih koncentracija ciklosporina i takrolimusa. *Korekcija doze kemoterapeutika.*

Zaključak

Potencijalne međusobne interakcije antiepileptika, kao i njihove interakcije s drugim lijekovima brojne su i zasad još nedovoljno istražene. Mogu znatno utjecati na učinkovitost liječenja te izazvati niz nuspojava ili toksičnog djelovanja na organizam, što katkad može završiti i fatalno. Preporučuje se AEL primjenjivati kao monoterapiju, a pri politerapiji nužno je dobro razmotriti izbor lijeka, način primjene i titracije te odnos koristi i potencijalne štetnosti ovakve primjene. Ako se odlučimo za politerapiju, preporučuje se primjena modernih antiepileptika s malim interakcijskim potencijalom.

LITERATURA

1. Shorvon S. Handbook of epilepsy treatment. 3. izd. Wiley-Blackwell; 2010.
2. Ferrell PB Jr, McLeod HL. Carbamazepine, HLA-B*1502 and risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: US FDA recommendations. *Pharmacogenomics* 2008;9:1543–6. DOI: 10.2217/14622416.9.10.1543.
3. Genton P, Semah F, Trinka E. Valproic acid in epilepsy: pregnancy-related issues. *Drug Saf* 2006;29:1–21.
4. Willmore LJ, Abelson MB, Ben-Menachem E, Pellock JM, Shields WD. Vigabatrin: 2008 update. *Epilepsia* 2009;50:163–73.
5. Kothare SV, Kaleyias J. Zonisamide: review of pharmacology, clinical efficacy, tolerability, and safety. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008;4:493–506. DOI: 10.1517/17425255.4.4.493.
6. Ojemann LM, Shastri RA, Wilensky AJ i sur. Comparative pharmacokinetics of zonisamide (CI-912) in epileptic patients on carbamazepine or phenytoin monotherapy. *Ther Drug Monit* 1986;8:293–6.
7. Armijo JA, Bravo JJ, Cuadrado A, Herranz JL. Lamotrigine serum concentration-to-dose ratio: influence of age and concomitant antiepileptic drugs and dosage implications. *Ther Drug Monit* 1999;21:182–90.
8. Matsuo F, Bergen D, Faught E i sur. Placebo-controlled study of the efficacy and safety of lamotrigine in patients with partial seizures. U.S. Lamotrigine Protocol 0.5 Clinical Trial Group. *Neurology* 1993;43:2284–91.
9. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E i sur.; EURAP study group. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol* 2011;10:609–17. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70107-7.
10. McKee PJ, Blacklaw J, Forrest G i sur. A double-blind, placebo-controlled interaction study between oxcarbazepine and carbamazepine, sodium valproate and phenytoin in epileptic patients. *Br J Clin Pharmacol* 1994;37:27–32.
11. Crawford P. Interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraception. *CNS Drugs* 2002;16:263–72.

12. Arroyo S, Anhut H, Kugler AR i sur.; Pregabalin 1008-011 International Study Group. Pregabalin add-on treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study in adults with partial seizures. *Epilepsia* 2004;45:20–7.
13. Brodie MJ, Wilson EA, Wesche DL i sur. Pregabalin drug interaction studies: lack of effect on the pharmacokinetics of carbamazepine, phenytoin, lamotrigine, and valproate in patients with partial epilepsy. *Epilepsia* 2005;46:1407–13. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2005.19204.x.
14. Palmer KJ, McTavish D. Felbamate. A review of its pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in epilepsy. *Drugs* 1993;45:1041–65. DOI: 10.2165/00003495-199345060-00008.
15. Biton V, Montouris G, Ritter F i sur. A randomized placebo-controlled study of topiramate in primary generalized tonic-clonic seizures. Topiramate YTC Study Group. *Neurology* 1999;52:1330–7.
16. Adín J, Gómez MC, Blanco Y, Herranz JL, Armijo JA. Topiramate serum concentration-to-dose ratio: influence of age and concomitant antiepileptic drugs and monitoring implications. *Ther Drug Monit* 2004;26:251–7.
17. Thompson PJ, Baxendale SA, Duncan JS, Sander JW. Effects of topiramate on cognitive function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:636–41.
18. Ben-Menachem E, Axelsen M, Johanson EH, Stagge A, Smith U. Predictors of weight loss in adults with topiramate-treated epilepsy. *Obes Res* 2003;11:556–62. DOI: 10.1038/oby.2003.78.
19. Vega D, Maalouf NM, Sakhaee K. Increased propensity for calcium phosphate kidney stones with topiramate use. *Expert Opin Drug Saf* 2007;6:547–57. DOI: 10.1517/14740338.6.5.547.
20. Hunt S, Russell A, Smithson WH i sur. Topiramate in pregnancy. *Neurology* 2008;71:272–6. DOI: 10.1212/01.wnl.0000318293.28278.33.
21. Shorvon SD, Löwenthal A, Janz D, Bielen E, Loiseau P. Multi-center double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. European Levetiracetam Study Group. *Epilepsia* 2000;41:1179–86.
22. Specchio LM, Gambardella A, Giallonardo AT i sur. Open label, long-term, pragmatic study on levetiracetam in the treatment of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Res* 2006;71:32–9. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2006.05.013.
23. Hirsch LJ, Arif H, Buchsbaum R i sur. Effect of age and comedication on levetiracetam pharmacokinetics and tolerability. *Epilepsia* 2007;48:1351–5. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01043.x.
24. Perucca E, Gidal BE, Baltes E. Effects of antiepileptic comedication on levetiracetam pharmacokinetics: a pooled analysis of data from randomized adjunctive therapy trials. *Epilepsy Res* 2003;53:47–56.
25. Chiron C, Marchand MC, Tran A i sur. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO study group. *Lancet* 2000;356:1638–42.
26. Striano P, McMurray R, Santamarina E, Falip M. Rufinamide for the treatment of Lennox-Gastaut syndrome: evidence from clinical trials and clinical practice. *Epileptic Disord* 2018;20:13–29. DOI: 10.1684/epd.2017.0950.
27. Perucca E, Cloyd J, Critchley D, Fuseau E. Rufinamide: clinical pharmacokinetics and concentration-response relationships in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2008;49:1123–41. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01665.x.
28. Abou-Khalil BW. Lacosamide: what can be expected from the next new antiepileptic drug? *Epilepsy Curr* 2009;9:133–4. DOI: 10.1111/j.1535-7511.2009.01317.x.
29. Elger C, Halász P, Maia J, Almeida L, Soares-da-Silva P i sur.; BIA-2093-301 Investigators Study Group. Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III study. *Epilepsia* 2009;50:454–63. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01946.x.
30. French JA, Krauss GL, Steinhoff BJ i sur. Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: results of randomized global phase III study 305. *Epilepsia* 2013;54:117–25. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03638.x.
31. Thiele EA, Marsh ED, French JA i sur.; GWPCARE4 Study Group. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018;391:1085–96. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30136-3.
32. Devinsky O, Cilio MR, Cross H i sur. Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia* 2014;55:791–802.
33. Johannessen Landmark C, Larsson PG, Rytter E, Johannessen SI. Antiepileptic drugs in epilepsy and other disorders—a population-based study of prescriptions. *Epilepsy Res* 2009;87:31–9. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2009.07.005.
34. Tsiropoulos I, Gichangi A, Andersen M, Bjerrum L, Gaist D, Hallas J. Trends in utilization of antiepileptic drugs in Denmark. *Acta Neurol Scand* 2006;113:405–11. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2006.00639.x.
35. de la Court A, Breteler MM, Meinardi H, Hauser WA, Hofman A. Prevalence of epilepsy in the elderly: the Rotterdam Study. *Epilepsia* 1996;37:141–7.
36. Tang DH, Malone DC, Warholak TL i sur. Prevalence and Incidence of Epilepsy in an Elderly and Low-Income Population in the United States. *J Clin Neurol* 2015;11:252–61. DOI: 10.3988/jcn.2015.11.3.252.
37. Patsalos P, Fröscher W, Pisani F, van Rijn CM. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia* 2002;43:365–85.
38. Patsalos PN. Drug interactions with the newer antiepileptic drugs (AEDs)—part 1: pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between AEDs. *Clin Pharmacokinet* 2013;52:927–66. DOI: 10.1007/s40262-013-0087-0.
39. Patsalos PN. Drug interactions with the newer antiepileptic drugs (AEDs)—Part 2: pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between AEDs and drugs used to treat non-epilepsy disorders. *Clin Pharmacokinet* 2013;52:1045–61. DOI: 10.1007/s40262-013-0088-z.

40. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61:246–55. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2005.02529.x.
41. Guengerich FP. Cytochrome p450 and chemical toxicology. *Chemical Research in Toxicology* 2008;21:70–83. DOI: 10.1021/tx700079z.
42. Buxton ILO, Benet LZ. Pharmacokinetics: The Dynamics of Drug Absorption, Distribution, Metabolism, and Elimination. U: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC (ur.). *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of THERAPEUTICS*. McGraw-Hill; 1996.
43. Anderson GD. Children versus adults: pharmacokinetic and adverse-effect differences. *Epilepsia* 2002;43(Suppl 3):53–9.
44. Johannessen SI, Landmark CJ. Antiepileptic Drug Interactions – Principles and Clinical Implications. *Curr Neuropharmacol* 2010;8:254–67. DOI: 10.2174/157015910792246254.
45. Tartara A, Galimberti CA, Manni R i sur. The pharmacokinetics of oxcarbazepine and its active metabolite 10-hydroxy-carbazepine in healthy subjects and in epileptic patients treated with phenobarbital or valproic acid. *Br J Clin Pharmacol* 1993;36:366–8.
46. May T, Rambeck B, Neb R, Jürgens U. Serum concentrations of pregabalin in patients with epilepsy: The influence of dose, age, and comedication. *Ther Drug Monit* 2007;29:789–94. DOI: 10.1097/FTD.0b013e31815d0cd5.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

Prof. dr. sc. Silvio Bašić, dr. med.
Zavod za neurologiju, Klinička bolnica Dubrava,
Zagreb
Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike
Hrvatske za predoperativnu obradu bolesnika s
farmakorezistentnom epilepsijom
Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb
e-mail: sbasic@kdb.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

3. 9. 2018./September 3, 2018

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

18. 10. 2018./October 18, 2018

