

IATROGÉNNÁ PROBLEMATIKA ANTIEPILEPTÍK

h. doc. MUDr. Vladimír Donáth, PhD.

Neurologické oddelenie, Nemocnica F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

Iatrogénny dopad antiepileptík sa týka hlavne výberu antiepileptika, alebo jeho kombinácií, zhoršenia samotného epileptického problému, výskytu nežiaducich príznakov, ktoré komplikujú priebeh a klinický obraz a teratogenicity. Zhoršenie záchvatov antiepileptikami je závažný a častý problém, ktorý sa nezriedka prehliada. Najčastejšími príčinami býva nesprávna diagnóza záchvatov alebo syndrómov, nedostatok informácií o kontraindikáciách antiepileptík, nesprávna preskripcia dávok a kombinácií.

Kľúčové slová: epilepsia, antiepileptika, iatrogénny účinok, zhoršenie záchvatov.

Úvod

Iatrogénne ochorenia reprezentujú závažnú časť modernej medicíny. Odhaduje sa, že iatrogénne ochorenia predstavujú 2 až 10 % zo všetkých ambulantných vyšetrení (konzultácií). V 3 až 7 % si vyžadujú hospitalizáciu a v 2 až 6 % sú príčinou smrti. Početné iatrogénne ochorenia sú spôsobené liekmi. Najčastejšie ide o omyly pri predpisovaní, vydávaní lieku, alebo omyl v rámci spolupráce (compliance) s pacientom. Polyfarmácia zvyšuje riziko iatrogénneho ochorenia.

Tieto všeobecné poznatky sa plne týkajú aj epileptológie. Navyše sa pridáva problém zhoršovania epilepsie po niektorých antiepileptikách. Antiepileptika prinášajú aj rad nežiaducich účinkov, ktoré zasahujú do rôznych systémov (5).

Iatrogénny dopad antiepileptík sa týka hlavne:

- výberu antiepileptika, alebo jeho kombinácií
- zhoršenia samotného epileptického problému
- výskytu nežiaducich príznakov, ktoré komplikujú priebeh a klinický obraz
- teratogenicity.

Antiepileptika môžu zhoršovať existujúce epileptické záchvaty (7, 8, 15, 18).

Záchvaty môžu byť dokonca spôsobené samotnými antiepileptikami. Existuje viacero vysvetlení pre tento paradoxný účinok:

- nesprávny výber preparátu pri liečbe epilepsie
- pokles sérovej hladiny predtým účinného antiepileptika,
- „paradoxná intoxikácia“ alebo predávkovanie; v týchto prípadoch sa frekvencia záchvatov zvyšuje a sérová hladina antiepileptík stúpa nad supratherapeutické rozpätie
- zhoršenie záchvatov ako prejav paradoxnej reakcie; paradoxnou reakciou sa nazýva situácia ak (a) antiepileptikum zhorší záchvaty proti ktorým by malo účinkovať, alebo (b) spustí úplne iný – nový typ záchvatov; rozdiel medzi paradoxnou reakciou a neprimeraným výberom antiepileptika nemusí byť vždy zjavný
- liekmi indukovaná encefalopatia
- progresia základného neurologického ochorenia, ktorú sprevádza zvýšenie frekvencie záchvatov
- strata účinku predtým efektívneho antiepileptika (11)
- interakcie antiepileptík s inými liekmi, ktoré privodia zvýšenie alebo pokles sérovej hladiny antiepileptík
- špecifické nežiaduce účinky antiepileptík

- záchvaty pri elektrolytovom rozvrate, ktorý spôsobili antiepileptika; napr. hyponátremia navodená karbamazepínom
- liekovo indukovaná IgA deficiencia, ktorá má za následok systémový lupus erythematosus (SLE); SLE sa spája s 10% incidenciou záchvatov (1); známa je asociácia liečby karbamazepínom alebo ethosuximidu s SLE (10)
- zníženie biologickej dostupnosti antiepileptík; k tejto situácii môže dôjsť pri výmene antiepileptika obsahujúceho to isté generikum, ale s rozdielnymi liekovými formami; napr. použitie iných liekových foriem karbamazepínu malo za následok status epilepticus u pacienta, ktorý bol predtým stabilizovaný (2)
- neprimerane rýchle vysadenie antiepileptickej liečby môže spôsobiť zvýšenie frekvencie epileptických záchvatov.

Rozpoznanie súvislosti zhoršenia záchvatov antiepileptikom:

- Existuje zjavný časový vzťah medzi nasadením antiepileptika a zvýšením záchvatovej aktivity. Existuje globálny vzťah medzi dávkou a zhoršujúcim efektom.
- Nový typ záchvatov sa vyskytne súčasne s exacerbáciou pôvodných záchvatov, napr. atypické absencie a drop ataky u BECTS.
- Nie sú prítomné typické nežiaduce účinky ani metabolické alebo encefalopatické komplikácie.
- Začiatok zhoršenia býva rýchly. Jedinou výnimkou je situácia, ak sa dávky zvyšujú veľmi pomaly.
- Veľmi často za zhoršenie inerikálna paroxysmálna EEG aktivita, pričom základná aktivita sa v EEG mení len minimálne.
- Znovunasadenie lieku vyvoláva tie isté zmeny (7, 18).

Mechанизmus zhoršovania záchvatov je v mnohom neznámy. V prípade zvýšenia záchvatov ako prejave intoxikácie sa hypoteticky zvažuje o demaskovaní sekundárneho farmakodynamického efektu vo vysokých dávkach. Napríklad u fenytoínu sa špekuluje o možnosti depresívneho efektu vysokých dávok na inhibičné interneuróny, čo by mohlo spôsobiť dezinhibíciu excitačných neurónov a následnú facilitáciu epileptických výbojov. U preparátov zasahujúcich do mechanizmu kyseliny gamaaminomaslovej (GABA) sa vychádza z experimentálnych vý-

sledkov, podľa ktorých zvýšenie GABAergickej transmisie v závislosti na mieste pôsobenia môže facilitovať záchvaty. Zvýšenie hladiny GABA v nigrokolikulárnych dráhach pôsobí prokonvulzívne supresiou efektu inhibičných neurónov. GABA-indukovaná hyperpolarizácia talamických neurónov zvyšuje oscilačnú talamokortikálnu aktivitu, ktorá sa prejaví zvýraznením EEG epileptiformných výbojov (15).

V nasledujúcom prehľade uvedieme výberové príklady najčastejších iatrogénnych komplikácií u jednotlivých antiepileptík:

Fenobarbital (PB)

Zhoršenie epileptických záchvatov

Fenobarbital môže indukovať negatívny myoklonus s unilaterálnymi centrálnymi komplexami hrot-vlna v EEG u atypickej detskej benígnej rolandickej epilepsie. Prerušenie liečby zlepši stav. Popísala sa aj indukcia tonických záchvatov u detí s Lennox-Gastautovým syndrómom a zhoršenie absencií u detí. Rýchle vysadenie barbiturátu je spojené s rizikom znovuoobjavenia záchvatov (14).

Nežiaduce účinky PB

Nežiaduce účinky závislé na dávke. Najčastejším nežiaducim účinkom PB je sedácia. Ďalšie príznaky sú únavnosť, poruchy spontaneity. Vysoké sérové koncentrácie ($>40 \mu\text{g/ml}$) sa spájajú s dyzartriou, ataxiou, závratmi a nystagmom. Užívanie PB v tehotenstve je spojené s teratogénnym rizikom pre možné objavenie sa malformácií. Riziko sa zvyšuje v kombinácii s fenytoínom. U detí PB spôsobuje behaviorálne problémy, ktoré zahŕňajú hyperaktivitu, agresivitu poruchy pozornosti. Zníženie dávky PB môže zmierniť tieto príznaky. PB môže narušiť metabolizmus kalcia a vitamínu D, čo má za následok hypokalcémiu, deficit folátov a osteomaláciu. Chronické užívanie PB sa spája aj s poruchami spojivového tkaniva.

Idiosynkratické účinky zahŕňajú kožný raš, agranulocytózu, aplastickú anémiu, hepatitídu a ikterus.

Karbamazepín (CBZ)

Zhoršenie epileptických záchvatov

Karbamazepín zhoršuje zmiešané epileptické záchvaty s EEG nálezom generalizovaných ostrých a pomalých vln u pacientov detského veku. Paradoxnou reakciou môžu vysoké dávky karbamazepínu zhoršiť záchvaty aj bez iných príznakov neurotoxicity. Karbamazepín môže zvýšiť frekvenciu záchvatov u pacientov s Angelmanovým a Landau-Kleffnerovým syndrómom. V dospelom veku karbamazepín zhoršuje rôzne typy epileptických záchvatov. Týka sa to tak generalizovaných záchvatov či už tonických alebo atonických, ale aj atypických a typických absencií a my-

oklonických záchvatov. Môže sa spájať so zvýraznením EEG zmien, pričom sa objaví generalizovaná aktivita hrot-vlna. Zhoršenie tonicko-klonických záchvatov môže vyústiť až do status epilepticus (12, 16).

Nežiaduce účinky CBZ

Akútne nežiaduce účinky závislé na dávke sa najčastejšie objavia na začiatku liečby.

Ide o somnolenciu, závraty, nystagmus, zmazaný vĺzus a diploopi. Bolesť hlavy, ataxia a nauzea majú tiež častý výskyt. Po znížení dávky tieto príznaky rýchlo ustúpia. Pokiaľ sa objaví leukopénia (neutropénia), nezvykne spôsobiť významnejší problém. Jej výskyt je tranzitný a priebeh benigný. Zvládne sa redukciou dávky. Vo vyššom veku sa môže objaviť hyponatémia, ktorá môže byť dôvodom spustenia záchvatovej aktivity. Liečbu karbamazepínom vo vyššom veku môžu komplikovať kardiálne prevodové poruchy, bradykardia, sick sinus syndróm, predĺženie intervalu QRS a QT interval a atrioventrikulárna blokáda.

Idiosynkratické kožné erupcie sa môžu prechodne vyskytnúť u 3 až 12% pacientov. Výskyt závažnejšej hypersenzitívnej reakcie s horúčkou, rašom a eleváciou hepatálnych enzýmov je dôvodom prerušenia liečby karbamazepínom. Expozícia plodu karbamazepínom sa spája s 1% rizikom výskytu spina bifida.

Fenytoín (PHT)

Zhoršenie epileptických záchvatov

Fenytoín zhoršuje záchvaty absencií a fotosenzitívne komplexné parciálne záchvaty. Intoxikácia fenytoínom sa tiež môže manifestovať epileptickými záchvatmi. Ak sérová hladina PHT prekročí $40 \mu\text{g/ml}$ môže vzniknúť riziko paradoxného zhoršenia záchvatov. Mechanizmom paradoxného efektu sa môžu aj pri terapeutickú koncentráciu fenytoínu a aj karbamazepínu zhoršiť idiopatické generalizované epilepsie. V tomto smere sú obzvlášť rizikovní pacienti s absenciami (13). Po pridání fenytoínu došlo k zhoršeniu progresívnej myoklonickej epilepsie obzvlášť u Unverricht-Lundborgovej choroby. Zhoršenie sa prejavilo nielen zvýšením frekvencie záchvatov ale aj ataxiou chôdze (3). V izolovaných prípadoch fenytoín zhoršil komplexné parciálne záchvaty indukované fotostimuláciou a navodil kontinuálnu EEG aktivitu hrot-vlna v spánku u detí s benignou parciálnou epilepsiou. V nedávnom popise sa referoval prípad zhoršenia aktivity hrot-vlna u 5-ročného dieťaťa s Landau-Kleffnerovým syndrómom (15).

Súčasný podávanie teofylínu a fenytoínu nie je vhodné. Pri takejto kombinácii môže dôjsť k vytesneniu teofylínu z albumínu. Následne sa zvyšuje voľná frakcia teofylínu čo môže privodiť záchvaty. Klinická skúsenosť zhoršovania

záchvatov po fenytoíne v humánnej medicíne sa potvrdila aj animálnymi experimentmi. Fenytoin zhoršuje záchvaty indukované pentylenetetrazolom a penicilínom (20).

Nežiaduce účinky užívania PHT

Akútna – na dávke závislá toxicita sa prejavuje cerebelo-vestibulárnym syndrómom s ataxiou, nystagmom, poruchami koordinácie, dyzartriou a tremorom. Známa je aj akútna fenytoínová encefalopatia s príznakmi alterácie vedomia, problémami s koncentráciou, poruchami chovania a nálad.

Chronická toxicita fenytoínu sa spája s kožnými zmenami a zmenami spojivového tkaniva. To má za následok zreteľné kozmetické defekty s obhrublosťou tváre, hirsutizmom, akné, hyperpigmentáciou, gingiválnou hyperpláziou a pľúcnou fibrózou. Imunologický účinok zahŕňa pokles koncentrácie IgA, IgG, a IgE rovnako aj zníženie celulárnej imunity. Pôrodné defekty detí epileptických matiek, ktoré užívali PHT zahŕňujú rozštepý perí, podnebia, kardiálne defekty, kraniofaciálne anomálie, hypoplázie prstov a ďalšie. Koncepcia tzv. fetálneho hydantoínového syndrómu s prejavmi hyperteleorizmu, epikantu, mentálneho deficitu a ďalšími známymi príznakmi sa v súčasnosti považuje za kontroverznú, pretože užívanie aj iných antiepileptík sa spája s podobnou komplikáciou. Odporúča sa preto používať termín fetálny syndróm pri užívaní antikonvulzív (z angl. fetal anticonvulsant syndrome) (21).

Idiosynkratické reakcie sú pomerne zriedkavé. Znamenali sa kožné erupcie s morbiliformným rašom, erythema multiforme, Stevens-Johnsonov alebo Lyellov syndróm. V priebehu liečby PHT je známe hepatálne postihnutie a hematologické poruchy, lymfadenopatia, disseminovaná intravaskulárna koagulácia, lupus-like syndróm a ďalšie nežiaduce účinky, ktorých výpočet presahuje možnosti tohoto zdelenia. Intravenózne infúzie PHT prevažne u starších pacientov môže spôsobiť závažnú hypotenziu a kardiálne arytmie s atrioventrikulárnym blokom. Chronické užívanie fenytoínu môže sprevádzať rozvoj periférnej neuropatie.

Benzodiazepíny (BZD)

Zhoršenie epileptických záchvatov

Benzodiazepíny môžu spôsobiť status epilepticus ak sa podajú intravenózne deťom s Lennox-Gastautovým syndrómom. Zhoršenie záchvatov sa spája s difúznymi rytmickými hrotmi v EEG. Po aplikácii klonazepamu u detí s Westovým syndrómom sa môžu objaviť tonické epileptické záchvaty (14). Náhle prerušenie chronickej liečby diazepínmi sa môže spájať s rizikom spustenia záchvatu.

Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky liečby benzodiazepínmi sú primárne behaviorálne a nie čisto neurologické. Najčastejšie toxické príznaky zahŕňujú zvýšenie ospalosti alebo paradoxnú excitáciu. Vysoké dávky môžu exacerbovať neurotickú depresiu, antisociálne správanie, výbuchy zlosti a hypnagogické halucinácie. Starší hospitalizovaní pacienti, ktorí

užívajú benzodiazepíny sú riziková pre rozvoj delíria. Delírium sa môže objaviť aj u pacientov, ktorí dlhšie užívajú benzodiazepíny a liečba sa náhle preruší. Krátko účinkujúci alprazolam je najrizikovejší pre rozvoj komplikácií pri náhlom vysadení.

Ethosuximid (ESM)

Zhoršenie epileptických záchvatov

Ethosuximid môže zhoršiť generalizované nonkonvulzívne záchvaty. Popísalo sa aj zhoršenie atonických záchvatov u pacientov s myoklonickou juvenilnou epilepsiou a tonicko-klonických záchvatov u detí so záchvatmi absencií. U experimentálnych zvierat ESM vo vysokých koncentráciách paradoxne zvyšuje spontánne výboje indukované penicilínom (14, 19).

Nežiaduce účinky ESM

Na dávke závislé nežiaduce účinky liečby ESM zahŕňujú nauzeu, abdominálnu bolesť, anorexiu, ospalosť, singultus a bolesti hlavy. Vyskytujú sa prevažne v prvých dňoch liečby ESM a zmierňujú sa redukciami dávky. V priebehu liečby ESM sa môžu objaviť aj psychózy s vizuálnymi a auditívnymi halucináciami. Po prerušení liečby sa tieto príznaky zvyčajne strácajú.

Z idiosynkratických reakcií sa môže vyskytnúť kožný raš, erythema multiforme a Stevens-Johnsonov syndróm. V priebehu liečby ESM sa vyskytol aj systémový lupus erythematosus.

Kyselina valproová (VPA)

Zhoršenie epileptických záchvatov

Zatiaľ nie je dôkaz, že VPA spôsobuje zhoršenie špecifického typu záchvatov. V rešeršoch možno získať len izolované popisy paradoxného zhoršenia záchvatov a interiktálnu EEG manifestáciu špecifických grafoelementov. Náhla administrácia vysokých dávok VPA indukovala status epilepticus a zvýšenie frekvencie hrot-vlna v EEG (14). Popísal sa aj prípad nonkonvulzívneho status epilepticus s generalizovanou ostrou a pomalou aktivitou v EEG u pacienta s komplexnými parciálnymi záchvatmi na terapii valproátom. V etnológii sa predpokladali záchvaty ako následok encefalopatie, ktorá sa indukovala kyselinou valproovou (17). V zriedkavých prípadoch sa zvažuje, že VPA spôsobuje encefalopatiu, ktorá sa prejavuje zhoršením záchvatov a kognitívnymi poruchami. Mechanizmus tohoto poškodenia nie je jasný, ale sa predpokladá hyperamonémia porí toxických dávok VPA.

Nežiaduce účinky užívania VPA

Zmena liekovej formy VPA redukovala veľký počet gastrointestinálnych problémov, ktoré pôvodne sprevádzali liečbu valproátmi.

Nežiaduce účinky závislé na dávke. Posturálny a intenzívny tremor, ale aj asterixis sa objavujú pri vysokých dávkach VPA, avšak nekorelujú so sérovými hladinami. Problémom môže byť zvyšovanie hmotnosti a vypadávanie vlasov. Ťažká alopecia je však veľmi zriedkavá. Na klinickú

alebo subklinickú hyperamoniémiu treba myslieť, ak sa objaví excesívna somnolencia alebo zmätenosť. Zvyčajne sa nespája s hepatálnym postihnutím. V odbornej literatúre sa diskutovalo o vzťahu užívania VPA a výskytom syndrómu polycystických ovárií. Zatiaľ sa nedosiahol jednotnejší názor na túto problematiku a ani žiadne dôkazy príčiných vzťahov.

Idiosynkratické reakcie sa nevyskytujú často v priebehu užívania VPA. Do tejto skupiny patria i hematologické reakcie s trombocytopéniou a znížením agregability, ktoré nezvyknú viesť ku zvýšenej krvácanosti. Akútna hemoragická pankreatitída je zriedkavá a prevažuje skôr u mladších pacientov. U detí mladších ako 2 roky sa môže vyskytnúť akútna hepatitída. V staršom detskom a vyššom veku sa riziko výrazne znižuje. Asi 40 % pacientov má benígne, tranzientne zvýšenie hepatálnych enzýmov. Tento nález nevyžaduje prerušenie liečby.

Vigabatrin (VGB)

Zhoršenie epileptických záchvatov

U pacientov so symptomatickou generalizovanou epilepsiou vigabatrin zhoršuje myoklonus alebo absencie. Zhoršenie záchvatov sa popisalo u pacientov s farmakorezistentnými generalizovanými záchvatmi (3).

Nežiaduce účinky VGB

Chronické užívanie vigabatrinu sa spája s progresívnymi zmenami zorného poľa. Neurofyziológické štúdie naznačujú, že ide o selektívnu vulnerabilitu retinálnych čapíkov a amakrinných buniek vnútornej časti retiny kde sa uplatňuje gamaminomaslová kyselina ako inhibičný neurotransmitter. Informácie nie sú úplné. Zdá sa, že tieto zmeny sú poväčšine ireverzibilné, alebo len parciálne reverzibilné. Najčastejšími nežiaducimi účinkami liečby VGB je ospalosť, únava, závraty, úzkosť, bolesti hlavy, iritabilita, gastrointestinálny diskomfort a zvyšovanie hmotnosti. Problémom bývajú psychiatrické príznaky s hyperaktivitou a agitáciou. Psychózy, depresie a ťažké poruchy správania sa popisali tak u detí ako u dospelých populácie. V animálnych experimentoch sa po vysokých dávkach VGB pozoroval intramyelinový edém s vakuolizáciou prevažne v cerebelle, retikulárnej formácii, hypotalame a talame. Tieto zmeny boli reverzibilné po vynechaní liečby a doposiaľ sa nezistili u ľudskej populácie. Na 23. Svetovom epileptologickom kongrese v Prahe sa vymedzili odporúčacie kritéria indikácie liečby VGB. V USA tento preparát nie je povolený.

Lamotrigín (LTG)

Zhoršenie epileptických záchvatov

Lamotrigín zhoršuje záchvaty u ťažkej myoklonickej epilepsie. Tri mesiace po začatí liečby väčšinou dochádza

k zvýšeniu frekvencie záchvatov. Zároveň a s zhoršuje interiktálne EEG (8, 14).

Nežiaduce účinky LTG

Najčastejšie *na dávke závislé nežiaduce účinky liečby* LTG zahŕňajú závraty, zmazané videnie, diplopiu, bolesti hlavy a závraty. Tieto nežiaduce účinky sa najčastejšie objavujú pri polyterapii. V štúdiách o monoterapii bol výskyt nežiaducich účinkov LTG nižší ako pri liečbe klasickými antiepileptikami (4).

Z idiosynkratických nežiaducich účinkov sa za najvýznamnejšie považujú kožné erupcie. Najčastejšie ide o makulopapulárny alebo erytematózny raš, ktorý sa objaví v priebehu prvých 4 týždňov po zahájení liečby. Niekedy je kožný raš závažnejší a prejaví sa ako erythema multiforme, Stevens-Johnsonov alebo Lyellov syndróm. Tieto komplikácie sa dajú obísť veľmi nízkou iniciálnou dávkou a veľmi pomalou titráciou. Udržiavaciu dávku sa odporúča dosiahnuť po 6. až 8. týždňoch eskalácie.

Oxkarbazepín (OXC)

Zhoršenie epileptických záchvatov

Oxkarbazepín má podobný účinok ako karbamazepín. Pri liečbe OXC sa popisalo zhoršenie absencií a myoklonických záchvatov (14).

Nežiaduce účinky OXC

Najčastejšie *na dávke závislé nežiaduce účinky* zahŕňajú závraty, slabosť, bolesti hlavy a ataxiu. Nasleduje nauzea, vomitus, zvyšovanie hmotnosti a edémy. Celkový profil nežiaducich účinkov je veľmi podobný ako u CBZ ale incidencia je nižšia u OXC. *Idiosynkratické alergické kožné reakcie* sú tiež zriedkavejšie v priebehu liečby OXC ako u CBZ.

Gabapentín (GBP)

Zhoršenie epileptických záchvatov

V ojedinelých prípadoch sa popisalo zhoršenie absencií a zhoršenie myoklonických záchvatov u Lennox-Gastautovho syndrómu po pridaní gabapentínu. Tiež sa popisali prípady indukcie myoklonu u pacientov s parciálnou epilepsiou (14).

Nežiaduce účinky GBP

Na dávke závislé nežiaduce účinky gabapentínu sú veľmi zriedkavé. Na začiatku liečby a pri vyšších dávkach sa môžu vyskytnúť somnolencia, závraty, ataxia, nystagmus a únavnosť. V detskej populácii sa popisali behaviorálne poruchy ako hyperaktivita, agresivita, záchvaty zlosti a poruchy nálad.

Idiosynkratické poruchy sme v literatúre o GBP nenašli.

Topiramát (TPM)**Zhoršenie epileptických záchvatov**

V dostupných zdrojoch sme nenašli referenciu o zhoršení záchvatov pri monoterapii TPM. Kombinácia TPM a vigabatrínu skôr zhorší záchvaty ako kombinácia s CBZ (6).

Nežiaduce účinky TPM

Najčastejšie nežiaduce účinky TPM postihujú centrálny nervový systém a zahŕňujú somnolenciu, závraty a únavnosť. K ďalším patria poruchy myslenia vrátane bradypsychie, poruchy koncentrácie a ťažkosti pri výslovnosti. Najskôr sa zvyknú prejavovať na začiatku liečby. Rizikom je rýchla titrácia a polyterapii. Anorexia a pokles na váhe mávajú častý výskyt, ale nebývajú dôvodom k vysadeniu liečby. Nefrolitiáza sa dá obísť zvýšeným príjmom tekutín. Oftalmologické problémy s akútnou myopiou, zvýšeným intraokulárnym tlakom, poklesom zrakovej ostrosti a bolesťami sa zriedkavo vyskytnú u detí a dospelých v priebehu prvého mesiaca liečby. Všetky príznaky ustúpia po vysadení liečby. V experimentálnych animálnych štúdiách mal TPM

teratogénny efekt. V ľudskej populácii je zatiaľ málo informácií o užívaní TPM počas gravidity.

Záver

S rozširovaním vedomostí o účinkoch antiepileptík sa dostávame k paradoxu, ktorý spočíva v skutočnosti, že pokiaľ niektoré antiepileptiká sú u niektorých pacientov prospešné, u iných môžu byť neúčinné a u ďalších dokonca škodlivé. U niektorých pacientov a niektorých preparátov iatrogénne môžu nastať komplikácie, ktoré okrem nežiaducich účinkov zahŕňujú aj paradoxné zvýšenie počtu záchvatov. Správne koncipované a akceptované propozície liečby antiepileptikami môžu zmenšiť problémový priestor iatrogénnych komplikácií antikonvulzívnej liečby. Ukazuje sa však potreba systematických prospektívnych štúdií na základe ktorých by sa mohli objaviť nové informácie a z nich vyplývajúce aj ďalšie odporúčania. Potom by antiepileptická liečba mohla byť bezpečnejšou a iatrogénne komplikácie minimalizované (7, 15).

Literatúra

1. Aarli JA. Immunological aspects of epilepsy. *Brain Dev* 1993; 15: 41–49.
2. Bell WL, Crawford IL, Shiu GK. Reduced bioavailability of moisture-exposed carbamazepine resulting in status epilepticus. *Epilepsia* 1993; 34: 1102–1104.
3. Berkovic SF. Aggravation of Generalized Epilepsies. *Epilepsia*, 1988; 39 (Suppl. 3):S11–S14.
4. Binnie CD. Lamotrigine. In: Engel J Jr, Pedley TA, eds. *Epilepsy: A comprehensive textbook*. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1997: 1531–1540.
5. Darchy B, Miére E, Figuerédo B, Bavoux E, Domart Y. Iatrogenic diseases as a reason for admission to the intensive care unit. Incidence, causes, and consequences. *Arch Intern Med* 1999; 159: 71–78.
6. Elger CHE, et al. Aggravation of Focal Epileptic seizures by Antiepileptic Drugs. *Epilepsia* 1998; 39 (Suppl. 7): 15–18.
7. Genton P, McMenamin J. Aggravation of Seizures by Antiepileptic Drugs. What to Do in Clinical Practice. *Epilepsia* 1998; 39 (Suppl. 3): 26–29.
8. Guerrini R, Belmonte A, Strumia S, Hirsch E. Exacerbation of epileptic negative myoclonus by carbamazepine or phenobarbital in children with atypical benign rolandic epilepsy. *Epilepsia* 1995; 36 (Suppl 3): 65.
9. Guerrini R, Belmonte A, Genton P. Antiepileptic drug-induced worsening of seizures in children. *Epilepsia* 1998; 39 (Suppl 3): 2–10.
10. Jain KK. Lupus erythematosus like syndromes associated with carbamazepine therapy. *Drug Safety* 1991; 6: 350–360.
11. Jain KK. Investigation and management of loss of efficacy of an antiepileptic medication using carbamazepine as an example. *J Roy Soc Med* 1993; 86: 133–136.
12. Johnsen SD, Tarby TJ, Sidell AD. Carbamazepine-induced seizures. *Ann Neurol* 1984; 16: 392–393.
13. Osorio I, Reed RC, Peltzer JN. Refractory idiopathic absence status epilepticus: a probable paradoxical effect of phenytoin and carbamazepine. *Epilepsia* 2000; 41: 887–894.
14. Otoom S, Al-Hadidi H. Seizure induced by antiepileptic drugs. *Annals of Saudi Medicine* 2000; Vol 20, No 3–4: 316–318.
15. Perucca E, Gram L, Avanzini G, et al. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. *Epilepsia* 1998; 39: 5–17.
16. Shields WD, Saslow E. Myoclonic, atonic and absence seizures following institution of carbamazepine therapy in children. *Neurology* 1983; 33: 1487–1489.
17. Steinhoff BJ, Stodieck SR. Temporary abolition of seizure activity by flumazenil in a case of valproate-induced non-convulsive status epilepticus. *Seizure* 1993; 2: 261–265.
18. Sýkora P, Sýkora J. Môžu antiepileptiká zhoršiť priebeh epilepsie? *Farm obzor* 1999; 68: 219–222.
19. Todorov AB, Lenn NJ, Gabor AJ. Exacerbation of generalized nonconvulsive seizure with ethosuximide therapy. *Arch Neurol* 1978; 35: 389–391.
20. Turski L, Niemann W, Stephens DN. Differential effects of antiepileptic drugs and β -carbolines on seizures induced by excitatory amino acids. *Neuroscience* 1990; 39: 799–807.
21. Yerby MS. Treatment of epilepsy during pregnancy. In: Wyllie E., ed. *The treatment of epilepsy: Principles and practice*, 2 nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins; 1996: 785–798.