

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY NOVÝCH ANTIEPILEPTIK

MUDr. Ivana Tyrlíková, doc. MUDr. Milan Brázdil, Ph.D.

Centrum pro epilepsie Brno, 1. neurologická klinika LF MU, FN u sv. Anny v Brně

Práce pojednává o nežádoucích účincích antiepileptik. Zpracovává data a závěry z 20 reprezentativních epidemiologických studií a metaanalýz o nežádoucích účincích nových antiepileptik. Klade si za cíl syntetizovat z těchto pramenů základní přehled o známých rizicích antiepileptik. Vzhledem k různorodosti metodologických přístupů i výzkumných souborů nebylo možno jednotlivá antiepileptika vzájemně porovnávat.

Klíčová slova: nová antiepileptika, nežádoucí účinky.

Neurol. pro praxi, 2007; 2: 76–78

Seznam zkratek

CNS – centrální nervový systém

NÚ – nežádoucí účinky

FBM – felbamát

GBP – gabapentin

LTG – lamotrigin

LEV – levetiracetam

PGB – pregabalin

TPM – topiramát

VGB – vigabatrin

Podle různých literárních zdrojů 25–40 % pacientů s epilepsi špatně odpovídá na léčbu antiepileptiky, a to i přesto, že jsou adekvátně léčeni. Až 61 % pacientů pociťuje v průběhu léčby antiepileptiky nežádoucí účinky. Výskyt nežádoucích účinků se pak může stát limitem adekvátní léčby nemocných u pacienta.

Metodologické problémy zjišťování nežádoucích účinků a jejich souvislostí

Zásadní problém výzkumu vedlejších účinků antiepileptik je nutno spatřovat ve způsobu jejich zjišťování. Zdroje poznatků o výskytu nežádoucích účinků můžeme rozdělit na randomizované zaslepené, placebem kontrolované studie, postmarketingové studie a kazuistická sdělení z klinické praxe. Na první pohled bychom mohli očekávat, že nejvalidnější informace o výskytu NÚ poskytují systematické zaslepené kontrolované studie, zatímco interní validita dalších výzkumných postupů je nižší. Podle našeho názoru je však nutno brát i výsledky randomizovaných kontrolovaných studií velmi kriticky. Naše skepse vyplývá z povahy zkoumaného problému:

- Tyto premarketingové studie mají obvykle rigidní titrační schéma, které neodpovídá variabilitě titrace přípravku v klinické praxi.
- Identifikace NÚ je jen z části podložena objektivními laboratorními a klinickými daty. Ve velké míře je založena na subjektivním sebeposouzení obtíží pacientem.
- Tyto obtíže se často vyskytují s větším časovým odstupem. Pacient může vypovídat o koincidujících obtížích, které s léčbou kauzálně nesouvisí.

Může ale také nastat opačná situace, kdy pacienti nemusí výskyt určitého vedlejšího účinku spojovat se svou léčbou. Mnoho nežádoucích projevů tak může zůstat nezjištěno.

Porovnáme-li tedy uvedené tři typy studií, musíme konstatovat, že hodnota každého z nich spočívá v něčem jiném a nemohou se tedy vzájemně zastoupit nebo nahradit. Zatímco vysoce standardizovaný výzkumný postup randomizovaných kontrolovaných studií poskytuje hodnotné výsledky s vysokou interní validitou v rámci předem definovaných podmínek, a to včetně časového odstupu mezi jednotlivými fázemi experimentu, výsledky postmarketingových studií postihují mnohem vyšší variabilitu klinického užití přípravku a delší časový odstup. Kazuistická sdělení obohacují oba předešlé o mnohem bohatší postižení anamnestického kontextu. Existuje obecná shoda, že bez důkladné dlouhodobé evidence průběhu léčby a bez porovnání různých skupin pacientů (s různými typy onemocnění) se zdravými jedinci, nelze nežádoucí účinky validně a spolehlivě zjišťovat.

V naší práci se snažíme syntetizovat poznatky ze studií využívajících objektivního měření změn jednotlivých funkcí a studií, využívajících výpověď o vlastní evidenci pacienta, ať již se jedná o evidenci spontánní nebo vyžádanou ze strany lékaře. Cílem předkládané práce je zpracovat a porovnat výsledky recentních studií, zabývajících se nežádoucími účinky tzv. nových antiepileptik. Zaměřili jsme se na ty studie, které hodnotí léčbu antiepileptiky registrovanými k léčbě epilepsie v České republice. Budeme se tedy podrobněji zabývat gabapentinem, lamotriginem, levetiracetamem, pregabalinem, tiagabinem, topiramátem a okrajově vigabatrinem a felbamátem, které se v současnosti k léčbě epilepsie používají jen v omezené míře.

Nežádoucí účinky léčby mohou být způsobeny jak lékem samotným, tak toxickými metabolity podaného antiepileptika, jindy souvisejí s idiosynkratickou imunitně podmíněnou reakcí organismu. V zásadě může léčba antiepileptiky způsobit nežádoucí účinky postihující centrální nervový systém (CNS), včetně psychických změn a nežádoucí účinky postihující ostatní orgány těla.

Felbamát (FBM)

Nejčastěji nežádoucími účinky jsou anorexie, vomitus, nausea, nespavost, bolesti hlavy, závratě a somnolence.

Existují dva závažné nežádoucí účinky, které omezily rozšířenější užívání tohoto poměrně účinného antiepileptika. Je to aplastická anémie a hepatální selhání. Riziko aplastické anémie je u nemocných užívajících felbamát asi 100× vyšší než ve zdravé populaci. Touto chorobou onemocní jeden pacient z 3 600–5 000 nemocných léčených felbamátem. Hepatální selhání se vyskytuje u jednoho z 24 000–34 000 léčených felbamátem (4).

Nejsou popsány práce prokazující agravaci epileptických záchvatů v souvislosti s léčbou felbamátem.

Gabapentin (GBP)

Užívá se k léčbě fokální epilepsie v monoterapii i přídatné léčbě. Je indikován pro léčbu simplexních i komplexních parciálních záchvatů s a bez sekundární generalizace. Není účinný v léčbě primárně generalizovaných epileptických záchvatů.

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou ospalost, únava, závratě, bolesti hlavy, nevolnost, zvracení, přibývání na váze. I. C. K. Wong a S. D. Lhatto (20) popisují výskyt somnolence u 19,3 % nemocných, závratí u 17,1 % nemocných, ataxie u 12,5 % nemocných. U 5,0 % pacientů je léčba gabapentinem vysazena pro vznik nežádoucích účinků. Jsou publikována kazuistická sdělení, která popisují možný vliv gabapentinu na poruchy učení a nálady u nemocných dětí s poruchami chování a psychiatrickými obtížemi před nasazením léčby.

R. Martin a kol. (14) nepozorovali vliv gabapentinu na kognitivní funkce zdravých dobrovolníků.

I. C. K. Wong a S. D. Lhatto popisují výskyt abnormních pohybů u 3 nemocných po nasazení GBP. Okulogyrní krize se vyskytla u jednoho nemocného. Gabapentin může agravovat epileptické záchvaty až u 15 % nemocných, zejména záchvaty myoklonické a absence (20).

Lamotrigin (LTG)

Antiepileptikum indikované u dospělých i dětí k léčbě epilepsie s parciálními a generalizovanými

záchvaty, včetně záchvatů v rámci Lennox-Gastautova syndromu. Užívá se jak v kombinované léčbě, tak i v monoterapii.

Dle literatury je asi u 10 % nemocných léčba přerušena pro výskyt nežádoucích účinků. Nejčastěji je v literatuře diskutován výskyt makulopapulózního exantému (5 %–10 %), který se obvykle vyskytne do 8 týdnů po zahájení terapie LTG (20). U jednoho pacienta z tisíce léčených LTG se vyskytne život ohrožující Stevens-Johnsonův syndrom, s toxickou epidermální nekrolýzou, angioedémem, horečkou, a lymfadenopatií (4).

Z nežádoucích účinků postihující CNS jsou uváděny poměrně často bolesti hlavy, závratě, diplopie, neostré vidění, podrážděnost, únava, třes, nystagmus, ataxie, nauzea, zvracení a průjem. U pacientů užívajících LTG v monoterapii byl lék vysazen nejčastěji pro rash u 4,5 % nemocných, pro bolesti hlavy u 3,1 % nemocných a astenii u 2,4 % nemocných. Obdobně u nemocných užívajících LTG v polyterapii byl lék vysazen pro rash u 3 % nemocných, závratě u 2,8 % nemocných a bolesti hlavy u 2,5 % nemocných (20).

Podle údajů z nezaslepených a dvojité slepých, placebem kontrolovaných studií (1920 nemocných) musela být léčba LTG vysazena pro výskyt psychózy a deprese u 0,20 %–0,26 % nemocných. V kazuistických sděleních (20) jsou popisovány další nežádoucí účinky související s poruchami chování a nálady jako: agresivita, zvýšená iritabilita, agitovanost a halucinace. Vliv AED terapie (TPM, GBP a LTG) na kognitivní funkce (pozornost, psychomotorické tempo, řeč, paměť a náladu) je pojednán v práci R. Martina a kol. (14), který nepozoroval nežádoucí efekt aplikovaného LTG na kognitivní funkce. Bettina Schmitz (18) popisuje pozitivní psychotropní účinky LTG jak na kognitivní funkce, tak i náladu. Insomnie se jako nežádoucí účinek monoterapie LTG vyskytla asi u 6 % nemocných. Závažnější psychiatrické komplikace jsou extrémně vzácné.

V posledních letech byla popsána agravace epileptických záchvatů zejména u Dravetové syndromu – těžké myoklonické epilepsie v dětství (SMEI), kdy může dojít ke zhoršení epileptických záchvatů až u 80 % nemocných. Ačkoliv je LTG dobře účinný u idiopatických epilepsií a na myoklonické záchvaty, jsou zaznamenány případy, kdy došlo ke zhoršení, nebo k de-novo vzniku myoklonických epileptických záchvatů po zahájení léčby LTG.

Levetiracetam (LEV)

LEV je indikován k přídatné léčbě a k monoterapii parciálních záchvatů s nebo bez sekundární generalizace, dospělých a dětí starších 4 let. Dále jako přídatná léčba myoklonických záchvatů u dospělých pacientů a adolescentů s juvenilní myoklonickou epilepsií.

Nejčastějšími nežádoucími účinky po zahájení léčby LEV jsou somnolence, astenie a závratě (8). K obdobných výsledkům dospěla C. Harden (9), v jejíž studii se astenie vyskytla do čtyř týdnů po zahájení léčby u 14,7 % nemocných. Vznik infekce (nejčastěji HCD) byl zjištěn u 13,4 % nemocných a somnolence u 14,8 % nemocných léčených LEV v přídatné terapii v dávce 1 000–4 000 mg/denně. Denní dávka doporučená výrobcem je 3 000 mg. Závislost na dávce byla pozorována až u celkové denní dávky vyšší než 4 000 mg/d. Ostatní nežádoucí účinky jako deprese, závratě, nauzea, nespavost a nervozita se vyskytly s menší frekvencí výskytu. Také J. Bauer a kol. (1) popisují astenii jako nejčastější účinek léčby LEV, a to u 12,9 % nemocných.

Dosud je jen kazuisticky zmiňována jako možný nežádoucí účinek trombocytopenie spolu s leukopenií, neutropenií a pancytopenií. V této chvíli nelze udělat validní odhad jejich prevalence v populaci. Obdobně výskyt idiosynkratických kožních reakcí u léčených LEV je poměrně malý.

V placebem kontrolovaných studiích byl zaznamenán nežádoucí vliv LEV na kognitivní funkce (8). U pacientů léčených LEV se vyskytly v 1–1,6 % případů, zatímco u pacientů na placebo v 0,3–1,4 % případů. J. R. White a kol. (19) uvádí, že u 6,9 % nemocných je léčba LEV vysazena pro poruchy chování. Zahájení léčby LEV nevede k agravaci epileptických záchvatů.

Pregabalin (PGB)

Pregabalin je indikován v přídatné léčbě epilepsie dospělých s parciálními záchvaty se sekundární generalizací.

Nejčastějším nežádoucím účinkem u pacientů léčených pregabalinem pro úzkostnou poruchu v dávce 600 mg/denně byla somnolence a závratě (15). M. J. Brodie (3) popisuje závratě, somnolenci, ataxii a astenii jako nejčastěji se vyskytující nežádoucí účinky léčby pregabalinem, a to u 11,2 % nemocných. Pro tyto nežádoucí účinky byla léčba vysazena u 1,8 % nemocných. Dalším poměrně častým nežádoucím účinkem je nárůst tělesné hmotnosti, který byl pozorován u 10,4 % nemocných. Dále je v literatuře popisován výskyt periferních otoků.

Může potenciálně zhoršovat generalizované epileptické záchvaty. J. Chaves a J. W. Sander (6) ve své přehledové práci uvádějí bez citace výsledky studie, v níž je popsán vznik de-novo myoklonických záchvatů u 20 % nemocných s fokální epilepsií.

Tiagabin (TGB)

Indikován u dospělých a adolescentů jako přídatná léčba parciálních záchvatů bez nebo se sekundární generalizací, u kterých nejsou jiná antiepileptika účinná.

Nejčastěji se nežádoucí účinky vyskytují v úvodní fázi terapie. Jedná se o závratě, únavu a ospalost. Dle I. E. Leppika (13) kvůli nežádoucím účinkům přerušilo léčbu 14 % nemocných. Nejčastěji se vyskytujícím nežádoucím účinkem v jeho souboru byly závratě. Dalšími nežádoucími účinky, které se vyskytly statisticky signifikantně častěji než u nemocných léčených placebem, byly astenie, nervozita, tremor, průjem a středně těžká deprese. Nebyla popsána idiosynkratická reakce. I. C. K. Wong a S. D. Lhatoo udávají výskyt závratí u 34 % nemocných, somnolence u 25 % nemocných, astenie u 24 % nemocných, bolesti hlavy u 23 % nemocných a tremor u 20 % nemocných. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem popsáným u TGB je výskyt non-konvulzivního epileptického statu, který byl popsán u 9 pacientů (20).

Tiagabin nezvyšuje riziko vzniku psychózy a její výskyt u nemocných léčených TGB je srovnatelný s výskytem u farmakorezistentní populace (11). Stejná autorka nezaznamenala výskyt nežádoucích účinků ovlivňující funkce kognitivní a chování u pacientů léčených TGB v monoterapii. Naopak byla u těchto nemocných signifikantně zlepšena stabilita nálady a mentálních schopností.

B. Chmielewska a Z. Stelmasiak (10) popisují výskyt nežádoucích účinků v souvislosti s léčbou TGB u 35 % nemocných s epilepsií, nejčastěji astenie, bolesti hlavy, ospalost a závratě.

Exacerbace epileptických záchvatů po zahájení léčby TGB byla pozorována zejména u idiopatických generalizovaných epilepsií. Byla také popsána agravace myoklonických záchvatů a výskyt non-konvulzivního epileptického statu (6).

Topiramát (TPM)

Je používán k monoterapii epilepsie u dospělých a dětí od 2 let věku, u nemocných s nově diagnostikovanou epilepsií, k polyterapii epilepsie dospělých a dětí nad 2 roky věku s parciálními a generalizovanými záchvaty a léčbě Lennox-Gastautova syndromu.

Dostupná data ze standardních premarketin- gových studií, jejichž cílem bylo zjistit účinnost a snášenlivost TPM na velkých souborech pacientů, poskytují dobrý přehled o významných bezpečnostních rizicích. Známé výsledky odpovídají původnímu rigidnímu dávkovacímu protokolu (dávky 200–1 000 mg/den, rychlá titrace ve vysokých jednotlivých dávkách, např. 100 mg/týden). Po uvedení TPM na trh došlo ke změně pohledu na optimalizaci klinické účinnosti, zejména snížení titrace i cílové dávky podávaného TPM. Při zachování klinického efektu došlo k lepší tolerabilitě TPM u léčených nemocných. Je tedy zřejmé, že je nutno respektovat pomalou titraci léčby TPM. Přesto se nežádoucí

účinky mohou při individuální vnímavosti u pacienta vyskytnout a je třeba na ně myslet.

Z nežádoucích účinků je v literatuře zejména diskutován nepříznivý efekt TPM na CNS. V postmarketingovém sledování (17) popisují autoři výskyt tohoto typu nežádoucích účinků až u 41,4 % nemocných (léčených zejména TPM v přídatné léčbě). U většiny z nich se vyskytl v průběhu prvního měsíce po nasazení léčby. Důvodem k vysazení léčby byly nežádoucí účinky s nepříznivým vlivem na CNS u 27 % nemocných, zatímco neúčinnost nasazené léčby u 22,1 % nemocných.

Randomizovaná studie R. Martina a kol. (14) porovnávala vliv antiepileptik na pozornost a řečovou fluenci. Obojí porovnávala ve skupinách nemocných léčených topiramátem, gabapentinem a lamotriginem a skupině zdravých dobrovolníků. U nemocných léčených topiramátem bylo zjištěno signifikantní snížení pozornosti a řečové fluence během prvních 2 a 4 týdnů léčby. Nemocní léčení gabapentinem a lamotriginem zůstali beze změn.

S. Shorvon (16) zjistil v souboru 1809 pacientů léčených topiramátem výskyt psychotických reakcí u 3 % nemocných. Ve své práci dospěl při porovnání těchto hodnot s výsledky epidemiologických studií (výskyt psychózy v populaci epileptiků 7–9 %) k závěru, že jeho data neprokázala zvýšený výskyt psychóz u nemocných léčených TPM proti ostatním pacientům užívajícím jiná antiepileptika. Tentýž autor zjistil u stejného souboru pacientů léčených TPM 15 % výskyt deprese. Deprese se nejčastěji vyskytly třetí měsíc po zahájení léčby TPM, byly lehkého až středně těžkého charakteru. Tento nežádoucí účinek se nevyskytuje u nemocných léčených TPM dlouhodobě. U žádného nemocného z uvedeného souboru, který byl léčen TPM po dobu delší než 30 měsíců, nebyla terapie pro tento nežádoucí účinek vysazena.

Redukce tělesné hmotnosti je další nežádoucí účinek, vyskytující se u části nemocných léčených TPM. Pokud je přítomen, pak se typicky objeví do tří měsíců po zahájení léčby. Dle S. Shorvona (16) redukce tělesné hmotnosti postihuje více ženy než muže a její míra souvisí s dávkou TPM. Pacienti léčení nižší dávkou TPM (200 mg/d) ztratili 1,1 kg své tělesné hmotnosti, proti nemocným léčeným vyšší dávkou (800 mg/d), kteří ztratili v průměru 5,9 kg své tělesné hmotnosti za celé období léčby TPM.

Nefrolitiáza se vyskytla u 1,5 % nemocných (16), a proto je třeba nemocné při zahájení léčby TPM informovat o potřebě dodržovat pitný režim. Dalším v literatuře zmiňovaným nežádoucím účinkem léčby TPM, je hypohidróza, častěji se vyskytující u dětských pacientů než u dospělých (2). Odeznívá po vysazení léčby TPM. Po vysazení léčby odeznívají také parestézie, které jsou uváděny u cca 5 % pacientů. V kazuistikách je uváděn syndrom akutní myopie provázené sekundárním glaukomem

s uzavřeným úhlem (7). TPM nezpůsobuje agravaci epileptických záchvatů.

Vigabatrin (VGB)

Užívá se k léčbě epilepsie, která není dostatečně kompenzovaná jinými antiepileptiky a v monoterapii Westova syndromu. Z léčby VGB může také profitovat část pacientů s Lennox-Gastautovým syndromem.

Nejčastějšími nežádoucími účinky léčby VGB jsou účinky na CNS jako poruchy zorného pole (40 % nemocných), somnolence (27,2 % nemocných), ovlivnění nálady (7,5 % nemocných), iritabilita (5,4 % nemocných) a závratě (5,4 % nemocných) (5).

Nejčastěji diskutovaným nežádoucím účinkem dlouhodobé léčby vigabatrinem je koncentrické zúžení zorného pole. R. Kalviainen a kol. (12) popisují koncentrické zúžení zorného pole až u 40 % nemocných léčených VGB v monoterapii. U 9 % nemocných se jedná o těžké, u 31 % nemocných pak o středně těžké postižení. Pro tento nežádoucí účinek je VGB indikován v léčbě epilepsie jen u těch pacientů, u kterých jsou ostatní antiepileptika neúčinná. Rozšířeněji je VGB používán k léčbě Westova syndromu v dětské epileptologii. Maximální denní doporučená dávka je 3 g. Opakované vyšetření zorného pole je podmínkou léčby VGB.

F. L. Douglas a O. Devinsky (5) sledovali vyšší výskyt depresí 12,1 % a psychotických reakcí 2,5 % u nemocných léčených VGB proti skupině léčených placebem. Deprese byla středně těžká. Psychotické reakce odezněly po vysazení VGB. Výskyt psychotických reakcí se v literatuře pohybuje mezi 1,1 %–6 % nemocných užívajících VGB (20), což není vyšší výskyt než hodnota 7–9 %, kterou uvádí S.

Shorvon jako referenční hodnotu výskytu v populaci epileptiků (16).

Vznik akutní encefalopatie projevující se stuporem, dysforií, zvýšenou iritabilitou a zpomalením EEG záznamu, byl kazuisticky popsán v souvislosti s přídatnou medikací VGB ke karbamazepinu. U 3 pacientů bylo zjištěno středně těžké renální selhání, které mohlo vést ke zvýšení koncentrace VGB v plazmě.

Popsán je vznik alergické vaskulitidy v souvislosti s nasazením VGB a kazuistická sdělení o vzniku mimovolních pohybů v souvislosti s nasazením VGB.

VGB agravuje absence a myoklonické záchvaty. Byl také popsán vznik myoklonického statusu v souvislosti s akutní encefalopatií po nasazení VGB.

Závěr

Z metaanalýzy mnoha studií můžeme na jedné straně vyvodit rizika vedlejších účinků jednotlivých léčiv, na straně druhé je zde ale velmi málo souladných podkladů pro predikci toho, kteří pacienti a s jakou pravděpodobností jsou těmito nežádoucími účinky ohroženi. Korelační povaha postmarketingových studií doplněná o ojedinělá kazuistická data nemůže poskytnout pro takové závěry jednoznačný podklad. Výsledky metastudií tak sice mohou poskytnout určité praktické vodítko, které vymezuje možná rizika, ale nemohou nahradit individuální sledování a posouzení žádoucích i nežádoucích účinků konkrétních léků u každého jednoho pacienta.

MUDr. Ivana Tyrliková

1. neurologická klinika, FNŠP u sv. Anny
Pekařská 53, 656 91 Brno,
e-mail: ivana.tyrlikova@fnusa.cz

Literatura

1. Bauer J, Ben-Menachem E, Kramer G, Fryze W, Da Silva S, Kasteleijn-Nolst Trenité DGA. Levetiracetam: a long-term follow-up study of efficacy and safety. *Acta Neurol Scand.* 114, 2006; 169–176.
2. Ben-Zeev B, Waternberg N, Augarten A, Brand N, Yahav Y, Efrati O, Topper L, Blatt I. Oligohydrosis and hyperthermia: pilot study of a novel topiramate adverse effect. *J Child Neurol.* 2003;18 (4): 254–257.
3. Brodie MJ. Pregabalin As Adjunctive Therapy for Partial Seizures. *Epilepsia*, 2004, vol. 45: 19–27.
4. Curry WJ, Kulling DL. Newer antiepileptic drugs. *American Family Physician* 1998 57; 3.
5. Douglas FL, Devinsky O. Psychiatric adverse events during vigabatrin therapy. *Neurology*, 1999; 53: 1503.
6. Chaves J, Sander JW. Seizure aggravation in idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*, 2005 46 (9) 133–139.
7. Fraunfelder F, Fraunfelder F, Keates E. Topiramate-associated acute, bilateral, secondary angle-closure glaucoma. *Ophthalmology*, Volume 111, Issue 1, Pages 109–111.
8. French J, Edrich P, Frajer JA. A systematic review of the safety profile of levetiracetam: A new antiepileptic drug. *Epilepsy Res.*, 2001/11, 47 (1–2): 77–90.
9. Harden C. Safety profile of levetiracetam. In: Leppik E. Editor. *Pharmacological treatment of epilepsy: Current trade-off and the role of levetiracetam.* *Epilepsia* 2001, 42 suppl. 4: 36–39.
10. Chmielewska B, Stelmasiak Z. Clinical evaluation of Gabitril and Lamictal for drug resistant epilepsy in adults. *Ann Univ Mariae Curie Skłodowska*, 2001, 56: 35–42.
11. Kalviainen R. Long-Term Safety of Tiagabine. *Epilepsia*, 2004, vol. 42., 46–48.
12. Kalviainen R, Matzjarvi M, Nikoskelainen E, Partanen J, Partanen K, Riekkinen P. Vigabatrin, a gabaergic antiepileptic drug, causes concentric visual field defect. *Neurology*, 1999; 53: 922.
13. Leppik IE. Tiagabine: the safety landscape. *Epilepsia*, 1995, 36 (supl. 6): 10–13.
14. Martin R, Kuzniecky R, Ho S, Hetherington H, Pan J, Sinclair K, Gilliam F, Faught E. Cognitive effects of topiramate, gabapentin, and lamotrigine in healthy young adults. *Neurology*, 1999, 52, 321–327.
15. Pande AC, Feltner DE, Jefferson JW, et al. Efficacy of the novel anxiolytic pregabalin in social anxiety disorder: a placebo-controlled, multicenter study. *J Clin Psychopharmacol.* 2004; 24: 141–149.
16. Shorvon S. Safety of Topiramate: Averse Events and Relationships to Dosing. *Epilepsia*, 1996, 38 Suppl 1: 45–51.
17. Tatum WO, French JA, Faught E, Morris GL, Liporace J, Kanner A, Goff SL, Winters L, Fix A. Postmarketing Experience with Topiramate and Cognition. *Epilepsia*, 2001, 42 (9): 1134–1140.
18. Schmitz B. Psychiatric Syndromes Related to Antiepileptic Drugs. *Epilepsia*, 40, 1999, (supl. 10), 65–70.
19. White JR, Walczak TS, Leppik IE, Rarick J, Tran T, Beniak TE, Matchinsky DJ, Gumnt RJ. Discontinuation of levetiracetam because of behavioral side effects. *Neurology* 2003; 61: 1218–1221.
20. Wong ICK, Lhatto SD. Averse Reactions to New Anticonvulsant Drugs. *Drug Safety*, 2000, 23 (1), 35–56.