

Interakcje leków przeciwdrgawkowych

Janusz Szyndler¹, Danuta Ryglewicz²

¹Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Akademii Medycznej w Warszawie

²Klinika Neurologiczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

STRESZCZENIE

W niniejszym artykule przedstawiono krótki przegląd właściwości farmakokinetycznych leków przeciwdrgawkowych, a także potencjalne interakcje między nimi.

Prawidłowo przebiegające procesy wchłaniania, metabolizmu, dystrybucji i eliminacji leków przeciwpadaczkowych warunkują odpowiednią skuteczność terapeutyczną.

Na powodzenie leczenia mogą także znacząco wpłynąć interakcje farmakokinetyczne i farmakodynamiczne. Terapia przeciwpadaczkowa, opracowana na podstawie szczegółowej analizy cech farmakokinetycznych i farmakodynamicznych leków, ułatwia uzyskanie optymalnego efektu terapeutycznego oraz minimalizuje potencjalne działania niepożądane.

Słowa kluczowe: leki przeciwpadaczkowe, interakcje, farmakokinetyka

Leki przeciwpadaczkowe stosuje się od wielu lat nie tylko w terapii zaburzeń drgawkowych, ale także w leczeniu przewlekłego bólu, zaburzeń afektywnych i migreny. Większość pacjentów przyjmujących preparaty przeciwpadaczkowe równocześnie leczy się z powodu innych dolegliwości. Osiągnięcie zamierzonego efektu terapeutycznego zależy nie tylko od zastosowania leków zgodnie ze wskazaniami, ale także od znajomości interakcji między nimi [1]. Leki przeciwpadaczkowe stanowią bardzo heterogenną grupę, wykazują odmienne me-

chanizmy działania, różnią się, nawet znacząco, pod względem parametrów farmakokinetycznych. Z tego powodu ich skuteczność terapeutyczna jest w znacznym stopniu uzależniona od prawidłowo przebiegających procesów wchłaniania, metabolizmu i eliminacji.

Należy zauważyć, że parametry farmakokinetyczne tego samego leku mogą się znacznie różnić u poszczególnych pacjentów z powodu indywidualnych, wrodzonych odrębności w zakresie aktywności układów enzymatycznych, chorób współistniejących, a także stosowanego równolegle leczenia. Prowadząc terapię, należy brać pod uwagę fakt, że brak zadowalającej odpowiedzi klinicznej może być wynikiem niezbyt trafnego doboru leków w politerapii. Nieumiejętne połączenie leków pod względem własności farmakodynamicznych również może prowadzić do zmniejszenia ich skuteczności czy też nasilenia działań niepożądanych. Analiza własności farmakokinetycznych i farmakodynamicznych leków przeciwpadaczkowych pozwala na ich optymalne stosowanie i maksymalizację korzyści dla pacjenta.

Po podaniu lek podlega procesom obejmującym wchłanianie, dystrybucję, metabolizm oraz eliminację. Praktycznie na każdym z wymienionych etapów farmakokinetycznych może dojść do istotnych klinicznie interakcji wpływających na wynik terapii.

Leki przeciwpadaczkowe najczęściej podaje się drogą doustną. Z przewodu pokarmowego na ogół wchłaniają się dobrze, osiągając maksymalne stężenie w surowicy w ciągu kilku godzin (np: tiagabina — po godz., topiramata — po 4 godz.) [2–4] (tab. 1).

Adres do korespondencji: Janusz Szyndler
Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Akademii Medycznej
ul. Krakowskie Przedmieście 26/28, 00-927 Warszawa
tel.: (0 22) 828 10 55
Polski Przegląd Neurologiczny 2005, tom 1, 2, 71–75
Wydawca: Wydawnictwo Via Medica

Tabela 1. Szybkość wchłaniania niektórych leków przeciwpadaczkowych

Lek	Biodostępność (%)	Czas do uzyskania stężenia maksymalnego [h]
Karbamazepina	75–80	4 (do 12 — postaci o przedłużonym uwalnianiu)
Klonazepam	80–90	1
Etosuksymid	90–95	4
Gabapentyna	~60	2–3
Lamotrygina	95–100	1,4–4,8
Fenobarbital	95–100	3
Fenytoina	85–90	1,5–3 (do 12 — postaci o przedłużonym uwalnianiu)
Kwas walproinowy	90	1–4 (do 14 — postaci o przedłużonym uwalnianiu)
Wigabatryna	60–80	2
Zonisamid	~100	2–6
Lewetiracetam	~100	1
Topiramet	80	2–4
Tiagabina	90	1–2,6

Optymalne wyniki wchłaniania uzyskuje się, gdy wspomniane leki są podawane w standardowych warunkach (na czczo, popijane ok. 150 ml wody, o stałych porach). Wiadomo jednak, że pacjenci nie zawsze przestrzegają tych zasad. Przyjmują równocześnie inne leki, co może prowadzić do wystąpienia interakcji na etapie wchłaniania. Do grupy preparatów szczególnie łatwo powodujących zaburzenia absorpcji wielu leków, także przeciwdrgawkowych, należą środki zawierające dwuwartościowe jony wapnia, magnezu i żelaza, na przykład popularne leki zobojętniające i osłaniające czy też preparaty wielowitaminowe. Spośród leków przeciwpadaczkowych szczególnie wrażliwa na obecność dwuwartościowych jonów jest fenytoina, której wchłanianie może się obniżyć nawet o 30% [5]. Zaburzenia wchłaniania fenytoiny, skutkujące zmniejszeniem jej stężenia w surowicy, obserwowano także u osób karmionych przez zglębniak dożołądkowy.

Podawanie leków z pokarmem także może zaburzać procesy wchłaniania i prowadzić do obniżenia ich maksymalnego stężenia w surowicy. Pokarm może redukować to stężenie w przypadku wielu leków przeciwpadaczkowych, na przykład kwasu walproinowego, fenobarbitalu, topiramatu, okskarbazepiny.

Obniżenie maksymalnego stężenia leku w surowicy, niewpływające na całkowitą biodostępność, może być zjawiskiem pozytywnym. Niższe maksymalne stężenie w surowicy przyczynia się do redukcji działań niepożądanych związanych ze szczytem dawki, natomiast brak zmian w biodostępności nie powoduje zmian w skuteczności.

Takie zjawisko zaobserwowano w przypadku tiagabiny [6].

Pokarm może spowalniać także wchłanianie leków podawanych w postaciach o przedłużonym uwalnianiu, takich jak kwas walproinowy czy topiramet. Stosowanie niektórych leków przeciwpadaczkowych łącznie z pokarmem może również zwiększać biodostępność. Przykładem jest gabapentyna, w przypadku której zaobserwowano wzrost biodostępności, gdy jest podawana razem z pokarmem bogatobiałkowym. Jednak niektórzy badacze poddają w wątpliwość te informacje [7, 8].

Źródłem wielu potencjalnych interakcji jest także wiązanie leku z białkami surowicy (najczęściej z albuminami) (tab. 2). Aktywną pulą leku jest for-

Tabela 2. Podsumowanie wybranych własności farmakokinetycznych leków przeciwpadaczkowych

Lek	% wiązania z białkami	Drogi eliminacji
Felbamet	30	Wątroba — 50%
Fenytoina	90	Nerki — 60%
Gabapentyna	0	Nerki — 100%
Karbamazepina	70–80	Nerki — 90%
Lamotrygina	55	Wątroba — 90%
Lewetiracetam	< 10	Nerki — 66%
Okskarbazepina	40	Wątroba — 45%
Tiagabina	96	Wątroba — 90%
Topiramet	< 20	Wątroba — 50%
lproiniany	80–95	Nerki > 90%
Zonisamid	40–60	Wątroba — 90%

ma wolna, niezwiązana z białkami. Wszelkie stany chorobowe związane z obniżeniem stężenia białka w surowicy, w szczególności albumin, są czynnikami ryzyka wystąpienia działań niepożądanych [9, 10]. Zaburzenia w stężeniu albumin, spowodowane chorobami wątroby, nerek, znaczną niewydolnością serca czy schorzeniami przewodu pokarmowego, mogą w pewnych sytuacjach wpływać na zwiększenie stężenia wolnego leku, prowadząc do wystąpienia poważnych działań niepożądanych. Prawdopodobieństwo pojawienia się zaburzeń wzrasta szczególnie wtedy, gdy podawane są co najmniej dwa leki wiążące się w ponad 90% z białkami, w warunkach ograniczonego do nich dostępu. Spośród stosowanych obecnie leków przeciwpadaczkowych z białkami najsilniej wiążą się fenytoina, kwas walproinowy oraz tiagabina.

Interesujący jest fakt, że tiagabina, mimo zdolności silnego wiązania, nie wypiera z połączeń z albuminami ani fenytoiny, ani kwasu walproinowego [11]. Trzeba zwrócić uwagę, że do leków wypierających AED (*antiepileptic drugs*) z połączeń białkowych należą także niektóre szeroko stosowane leki o działaniu przeciwzapalnym i przeciwbólowym, na przykład kwas acetylosalicylowy czy naproksen. Jest to wyjątkowo istotne u osób w podeszłym wieku, które są szczególnie podatne na występowanie działań niepożądanych, a równocześnie bardzo często stosują niesteroidowe leki przeciwzapalne.

U osób starszych obserwuje się nie tylko obniżenie stężenia białek w surowicy — zmianom ulega także skład frakcji białkowych: wzrasta stężenie kwaśnej α_1 glikoproteiny. Stężenie tego białka zwiększa się w przebiegu procesów patologicznych, takich jak: infekcje, udary mózgu, zawały serca, a także po operacjach chirurgicznych. Kwaśna glikoproteina α_1 wykazuje zdolność wiązania leków o odczynie obojętnym lub słabo zasadowym. Wzrost stężenia tego białka u osób w podeszłym wieku powoduje, że mimo braku zmian w całkowitym stężeniu leku jego rzeczywista wolna pula jest mniejsza niż można by oczekiwać, co może być przyczyną nieskuteczności leczenia [12–14].

Monitorowanie stężenia leku w surowicy nie zawsze okazuje się przydatne w kontroli terapii, ponieważ dotyczy całkowitej ilości leku w surowicy, natomiast jego aktywną postacią jest jego część niezwiązana z białkami.

Za większość istotnych interakcji lekowych spotykanych w praktyce klinicznej są odpowiedzialne zaburzenia w metabolizmie wątrobowym. Przemiany leku w wątrobie prowadzą do powstawania

nieaktywnych metabolitów lub aktywnych pochodnych. Leki, których metabolit jest aktywny, to na przykład karbamazepina i okskarbazepina. Spośród rodziny cytochromów p450 najistotniejsze znaczenie w metabolizowaniu leków przeciwpadaczkowych mają CYP 2C9, 2C19, 3A4. Wymienione enzymy nie są specyficzne jedynie dla leków przeciwpadaczkowych, ale biorą udział w przemianach wielu innych związków, dlatego niebezpieczeństwo wystąpienia interakcji jest znaczne. Za pośrednictwem wymienionych cytochromów są metabolizowane: wolne kwasy tłuszczowe, prostaglandyny, witaminy, leki przeciwhistaminowe, β -adrenolityczne, blokery kanałów wapniowych z grupy pochodnych dihydropirydyny. Izoenzymy układu mogą wykazywać różną aktywność u poszczególnych pacjentów. Fakt ten jest szczególnie ważny, ponieważ stosowanie identycznych dawek leku przeciwpadaczkowego, na przykład fenytoiny metabolizowanej przez CYP 2C9 i 2C19, u chorych, u których aktywność tych enzymów jest odmieniana, prowadzi do uzyskania diametralnie różnych stężeń leku w surowicy. Oprócz reakcji oksydacji katalizowanej przez enzymy układu p450, w metabolizowaniu leków istotny jest także proces sprzężenia z kwasem glukuronowym oraz z aktywnym siarczanem. W procesie tym wydalane są niektóre leki przeciwpadaczkowe, takie jak kwas walproinowy czy lamotrygina [15].

Większość leków przeciwpadaczkowych cechuje się kinetyką liniową. Wyjątkiem jest fenytoina metabolizowana przez układ enzymatyczny podlegający wysyceniu przy stężeniu leku w surowicy wynoszącym około 8–10 mg/ml. Zmiana dawki fenytoiny z 300 mg na dobę na 330 mg na dobę (o 10%) spowodowała wzrost stężenia leku o 67% oraz wystąpienie działań niepożądanych [16].

Leki metabolizowane w wątrobie mogą zarówno hamować, stymulować, jak i nie wpływać istotnie na enzymy układu p450. Możliwość indukcji enzymatycznej ma szczególnie duże znaczenie w wypadku politerapii lekami przeciwpadaczkowymi i innymi lekami metabolizowanymi w wątrobie (tab. 3).

Proces indukcji enzymów wątrobowych oraz powrót ich aktywności do wartości wyjściowych jest rozciągnięty w czasie. Wzrosty i obniżenia stę-

Tabela 3. Leki najsilniej indukujące enzymy układu p450

Fenytoina	Fenobarbital
Karbamazepina	Primidon

żeń leków przeciwpadaczkowych, wynikające z zmian w aktywności enzymów wątrobowych, również następują z pewnym opóźnieniem.

Proces indukcji enzymatycznej wiąże się ze wzrostem syntezy białek enzymów oraz z proliferacją siateczki endoplazmatycznej gładkiej. Leki będące induktorami zwiększają szybkość metabolizmu wielu często stosowanych leków, na przykład: metyloksantyny, doustnych leków przeciwzkrzepowych, digoksyny, chloramfenikolu, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, cyklosporyny, a także preparatów antykoncepcyjnych. U kobiet leczących się z powodu padaczki i stosujących doustne leki antykoncepcyjne stwierdza się ponad 4-krotny wzrost częstości przypadkowych ciąży (tab. 4). W związku z tym uważa się, że w trakcie terapii lekami przeciwdrgawkowymi, które mogą indukować enzymy wątrobowe, nie należy wybierać leków o niskiej zawartości estrogenów. Zaleca się, aby dawka etynyloestradolu wynosiła co najmniej 50 µg [17–19]. Doustne leki antykoncepcyjne mogą znacznie obniżać stężenia leku (nawet o 50%) u pacjentek przyjmujących lamotryginę [20].

Podczas stosowania w terapii skojarzonej leku będącego induktorem enzymatycznym należy się spodziewać obniżenia stężeń leków dotychczas podawanych. Jednak, gdy stosuje się dwa leki przeciwpadaczkowe, z których jeden jest induktorem enzymów, po odstawieniu leku indukującego może dojść do znacznych wzrostów stężeń drugiego leku. Taką sytuację obserwowano w wypadku podawania fenobarbitalu i lamotryginy. Odstawienie fenobarbitalu powodowało 2-krotny wzrost stężenia lamotryginy w surowicy. Do leków wywołujących najsilniejszą indukcję enzymatyczną należą: fenytoina, karbamazepina, fenobarbital i primidon. Wzrost aktywności enzymatycznej i przyspieszenie metabolizmu nie zawsze skutkują zmniejszeniem skuteczności leku. W przypadku, gdy lek jest metabolizowany do aktywnego metabolitu, może nastąpić wzrost stężenia aktywnego związku. Dochodzi do tego w przypadku łącznego stosowania na przykład fenytoiny i karbamazepiny. Dodanie fenytoiny po-

woduje zwiększenie stężenia aktywnej postaci karbamazepiny — epoksydu karbamazepiny.

Okskarbazepina, keto-analog karbamazepiny, to lek powodujący nieznaczną, nieswoistą indukcję enzymatyczną [21]. Wydaje się jednak, że może wywołać zmniejszenie stężenia lamotryginy poprzez indukowanie transferazy glukuronowej, a także obniżenie stężenia doustnych leków antykoncepcyjnych [21]. Lamotrygina w małym stopniu indukuje transferazę glukuronową, przez co może nasilać swój własny metabolizm, jednak nie jest to efekt na tyle silny, aby mógł być przyczyną zaburzeń w odpowiedzi klinicznej. Problem autoindukcji jest natomiast istotny w wypadku karbamazepiny. W trakcie 3–4 tygodni stosowania jej klirens może wzrosnąć 2-krotnie.

Leki przeciwpadaczkowe indukujące enzymy CYP powodują także obniżenie stężenia witaminy K. Może to stanowić problem u kobiet w ciąży z powodu wzrostu ryzyka krwawień okołoporodowych, dlatego poleca się suplementację witaminy K w III trymestrze ciąży [22].

Śród nowych leków przeciwpadaczkowych enzymów wątrobowych nie indukują: gabapentyna, tiagabina, zonisamid i lewetyracetam, który nie podlega metabolizmowi poprzez p450 ani nie ulega sprzęganiu z kwasem glukuronowym. Wydalany jest z moczem w postaci niezmienionej oraz w postaci nieaktywnego metabolitu. W związku z faktem, że nie podlega metabolizmowi wątrobowemu, jego stężenie nie zmienia się po zastosowaniu induktorów enzymatycznych [23, 24].

Proces zmniejszenia aktywności enzymów, w odróżnieniu od ich stymulacji, następuje dość szybko — zwykle w ciągu 24 godzin od podania inhibitora — i zależy od dawki. Do leków powodujących obniżenie aktywności cytochromów układu p450 zalicza się: kwas walproinowy, topirammat i felbammat. Kwas walproinowy działa głównie na cytochromy 2C19 i 2C9, nie wpływając istotnie na 3A4, co pozwala przypuszczać, że nie będzie oddziaływał na stężenie karbamazepiny. Hamuje jednak hydrolazę epoksydową, powodując wydłużenie czasu rozkładu metabolitu — epoksydu karbamazepiny, co może skutkować wystąpieniem pewnych działań niepożądanych mimo prawidłowego stężenia związku macierzystego. Ważna interakcja wiąże się także ze stosowaniem kwasu walproinowego i lamotryginy. W przypadku dodania kwasu walproinowego do leczenia lamotryginą jej stężenie może się zwiększyć nawet o połowę, wywołując działania niepożądane. Wzrost częstości zmian skórnych podczas terapii chorych tymi lekami

Tabela 4. Leki przeciwpadaczkowe zmniejszające skuteczność doustnych leków antykoncepcyjnych

Karbamazepina	Fenytoina
Okskarbazepina	Topirammat*
Fenobarbital	

*Powyżej 200 mg/d., według [30]

prawdopodobnie wiąże się ze wzrostem stężenia lamotryginy [25].

Interakcja między fenytoiną a kwasem walproinowym jest nieco bardziej złożona: składa się na nią wypieranie fenytoiny z połączeń białkowych, przez co może ulegać przyspieszonej eliminacji, oraz wzrost jej stężenia spowodowany zahamowaniem enzymów wątrobowych przez kwas walproinowy [26].

Ważnym zagadnieniem jest hamowanie podtypu CYP 3A4 przez dość liczną grupę leków, do których należą: niektóre leki z grupy makrolidów (np. erytromycyna, klarytromycyna), a także inne, takie jak: propoksyfen, werapamil, diltiazem, fluoksetyna. Leki te mogą wchodzić w istotne interakcje z karbamazepiną. Topiramate i okskarbazepina selektywnie hamują aktywność CYP 2C19, powodując wzrosty stężenia fenytoiny. Jednak zależy to od wyjściowego stężenia fenytoiny, ponieważ lek ten jest metabolizowany głównie z udziałem enzymu 2C9, a dopiero w wysokich stężeniach — dodatkowo z udziałem 2C19. Leki nowej generacji, na przykład gabapentyna, tiagabina, lewetiracetam, nie hamują enzymów p450 ani hydrolazy epoksydowej [27–29].

Niebezpieczeństwo istotnych interakcji dotyczy także etapu wydalania, choć w odniesieniu do leków przeciwpadaczkowych jest to rzadkie zjawisko. Oczywiście u osób z obniżonym klirensiem kreatyniny w przypadku leków wydalanych głównie z moczem może dochodzić do kumulacji w organizmie metabolitów lub postaci niezmienionej. Szczególną uwagę należy zwrócić na leki wydalone prawie wyłącznie drogą nerkową, na przykład na gabapentynę. Podobna sytuacja dotyczy lewetiracetamu. Interesujący jest fakt, że w wyniku podawania paracetamolu wzrasta szybkość wydalania lamotryginy.

Podsumowanie

Ze względu na zróżnicowany metabolizm leki przeciwpadaczkowe często wchodzi w interakcje farmakokinetyczne. Ich stosowanie, szczególnie w politerapii, jest trudne i obciążone dużym ryzykiem powikłań. Należy zwrócić uwagę zwłaszcza na starsze preparaty z tej grupy, które istotnie wpływają na metabolizm wielu leków. Nowe środki przeciwpadaczkowe cechuje zwykle korzystniejszy profil farmakokinetyczny. Znacznie rzadziej wchodzi w interakcje i w zdecydowanie mniejszym stopniu wpływają na metabolizm wątrobowy. Zmniejszenie ryzyka działań niepożądanych powoduje, że ich stosowanie jest znacznie ułatwione. Mimo bardzo dużego wpływu interakcji farmakokinetycznych na powodzenie terapii należy pamię-

tać, że o sukcesie terapeutycznym decyduje kompleksowa ocena pacjenta, odpowiedni dobór leku do postaci padaczki, a także umiejętne połączenie leków pod względem ich mechanizmów działania.

PIŚMIENNICTWO

1. Spina E., Perucca E. Clinical significance of pharmacokinetic interactions between antiepileptic and psychotropic drugs. *Epilepsia* 2002; 43 (supl. 2): 37–44.
2. Adkins J.C., Noble S. Tiagabine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in the management of epilepsy. *Drug* 1998; 55: 437–460.
3. Perucca E., Bialer M. The clinical pharmacokinetics of the newer antiepileptic drugs. Focus on topiramate, zonisamide and tiagabine. *Clin. Pharmacokinet.* 1996; 31: 29–46.
4. Perucca E. The clinical pharmacokinetics of the new antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1999; 40 (supl. 9): 7–13.
5. Cacek A.J. Review of alterations in oral phenytoin bioavailability associated with formulation, anacids, and food. *Ther. Drug Monit.* 1986; 8: 166–171.
6. French J.A., Gidal B.E. Antiepileptic drug interactions. *Epilepsia* 2000; 41 (supl. 8): 30–36.
7. Benetello P., Furlanut M., Fortunato M. Oral gabapentin disposition in patients with epilepsy after a high-protein meal. *Epilepsia* 1997; 38: 1140–1142.
8. Gidal B.E., Maly M.M., Budde J., Leusmeyer G.L., Pitteerle M.E., Jones J.C. Effect of high-protein meal on gabapentin pharmacokinetics. *Epilepsy Res.* 1996; 23: 71–76.
9. Blaise F.D., Bourgeois M.D. Pharmacokinetic properties of current antiepileptic drugs. *Neurology* 2000; 55 (supl. 3): 11–16.
10. Bourgeois B.F.D. Important pharmacokinetic properties of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1995; 36: 1–7.
11. Gram L. Pharmacokinetics of new antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1996; 37 (supl. 6): 12–16.
12. Dawling S., Crome P. Clinical pharmacokinetic considerations in the elderly. *Clin. Pharmacokinet.* 1989; 17: 236–263.
13. Willmore L.J. The effect of age on pharmacokinetics of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1995; 36 (supl. 5): 14–21.
14. Willmore L.J. Management of epilepsy in the elderly. *Epilepsia* 1996; 37 (supl. 6): 23–33.
15. Browne T.R. Pharmacokinetics of antiepileptic drugs. *Neurology* 1998; 51 (supl. 4): 2–7.
16. Bender A.D., Post A., Meier J.P., Higson J.E., Reichard G. Plasma protein binding of drugs as a function of age in adult human subject. *J. Pharm. Sci.* 1975; 64: 1711–1713.
17. Graves N.M. Neuropharmacology and drug interactions in clinical practice. *Epilepsia* 1995; 36 (supl. 2): 27–33.
18. Schachter S.C. Antiepileptic drug therapy: General treatment principles and application for special patient populations. *Epilepsia* 1999; 40 (supl. 9): 20–25.
19. Crawford P. Interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraception. *CNS Drugs* 2002; 16: 263–272.
20. Sabers A., Buchholt J.M., Uldall P., Hansen E.L. Lamotrigine plasma levels reduced by oral contraceptives. *Epilepsy Res.* 2001; 47: 151–154.
21. May T.W., Rambeck B., Jurgens U. Influence of oxcarbazepine and methsuximide on lamotrigine concentrations in epileptic patients with and without valproic acid comedication: results of retrospective study. *Ther. Drug Monit.* 1999; 21: 175–181.
22. Moslet U., Hansen E.S. A review of vitamin K, epilepsy and pregnancy. *Acta Neurol. Scand.* 1992; 85: 39–43.
23. Marson A.G., Chadwick D.W. New drug treatments for epilepsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2001; 70: 143–148.
24. Willmore L.J. Clinical pharmacology of new antiepileptic drugs. *Neurology* 2000; 55 (supl. 3): 17–24.
25. Yaen A.W.C., Land G., Weatherley B.C. Sodium valproate inhibits lamotrigine metabolism. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 1992; 33: 511–513.
26. Lai M.L., Huang J.D. Dual effect of valproic acid on the pharmacokinetics of phenytoin. *Biopharm Drug Disp.* 1993; 14: 365–370.
27. Deckers C.L.P., Czuczwar S.J., Hekster Y.A. i wsp. Selections of antiepileptic drug polytherapy based on mechanisms of action: the evidence reviewed. *Epilepsia* 2000; 41 (11): 1364–1374.
28. Moshe S.L. Mechanisms of action of anticonvulsant agents. *Neurology* 2000; 55 (supl. 1): 32–40.
29. Schachter S.C. The next wave of anticonvulsants. *CNS Drugs* 2000; 14 (3): 229–249.
30. Patsalos N.P., Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *Lancet Neurology* 2003; 2: 473–481.