

# Farmakologija protiepileptičnih zdravil v obdobju novorojenčka in dojenčka

## Pharmacology of antiepileptic drugs in the neonatal period and early childhood

Katarina Esih,<sup>1,2</sup> Petja Fister,<sup>3</sup> Zvonka Rener-Primec<sup>1,2</sup>

### Izvleček

Namen prispevka je poudariti, da se odmerjanje protiepileptičnih zdravil (PEZ) pri novorojenčkih in dojenčkih zaradi rasti in razvojnih posebnosti bistveno razlikuje od odmerjanja pri starejših otrocih in odraslih. PEZ imajo različne mehanizme delovanja, ki jih lahko razdelimo v tri glavne skupine. Farmakokinetika PEZ se z razvojem otroka spreminja tako na stopnji absorpcije, porazdelitve, presnove kot izločanja. Pri presnovi zdravil imajo velik pomen citokromi P450, ki se različno izražajo tako v odvisnosti od razvoja kot v odvisnosti od genetskega zapisa za te encime. Na tem mestu si pomembno pot utira mlajša veda – farmakogenetika, ki bo v prihodnosti imela vedno večjo vlogo pri izbiri ustreznega odmerka zdravila. Priporočila za zdravljenje na podlagi genetskih različic so že podana, vendar pa pri nas še niso v redni klinični uporabi. Z upoštevanjem tako razvojnih posebnosti novorojenčkov in dojenčkov ter vseh lastnosti delovanja PEZ se lahko najbolje približamo optimalnemu učinku zdravila in s tem dosežemo manj neželenih učinkov.

### Abstract

The aim of this review article is to elucidate the profound effect of developmental characteristics of newborns and infants on the dosing regimen of antiepileptic drugs (AEDs). AEDs have different mechanisms of action that can broadly be grouped in three categories. The pharmacokinetics of AEDs are largely affected by developmental changes in absorption, distribution, metabolism and excretion. The cytochrome P450 enzymes represent an important component of the drug metabolism and vary widely with the child's development and genetics. In the light of this, an important path is paved by a new science—pharmacogenetics, the study of drug response in relation to specific genes, which is becoming increasingly important in adjusting the drug dosage. Some recommendations regarding the genetic profile have already been approved but are not yet implemented into daily clinical practice. Considering both, the developmental changes and AED characteristics, an optimal dosage with minimal adverse effects may be achieved.

### Uvod

Epileptični napad (*angl.* epileptic seizure) je opredeljen kot prehoden pojav simptomov in znakov zaradi nenormalne prekomerne ali preveč sinhronne aktivnosti nevronov v možganih. Epileptični status (ES) je glede na novejša priporočila vsak napad, ki ne preneha

spontano in traja dlje od 5 minut ali ponavljajoči se napadi, pri katerih se bolniku med napadi zavest ne povrne popolnoma (1). Mednarodna skupina ILAE za terminologijo je predlagala opredelitev ES v intervalu dveh časovnih točk: časovna točka 1 predstavlja čas, ko konvul-

<sup>1</sup> KO za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo, Pediatrična klinika, UKC Ljubljana

<sup>2</sup> Katedra za pediatrijo, MF Ljubljana

<sup>3</sup> KO za neonatologijo, Pediatrična klinika, UKC Ljubljana,

### Korespondenca/ Correspondence:

Zvonka Rener-Primec,  
e: zvonka.rener@mf.uni-lj.si

### Ključne besede:

krči; konvulzije;  
epileptični napad;  
epileptični status;  
razvojna farmakologija;  
novorojenček; dojenček;  
otrok; protiepileptična  
zdravila; neželeni učinki

### Key words:

seizures; epileptic  
status; developmental  
pharmacology; newborn;  
infant; child; antiepileptic  
drugs; adverse effects

### Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn. 2016;  
85: 577–89

Prispelo: 23. jul. 2016,  
Sprejeto: 11. nov. 2016

zivna aktivnost vztraja zaradi neučinkovitih mehanizmov za prekinitev napada ali zaradi povečane aktivnosti mehanizmov, ki vodijo v nenormalne podaljšane epileptične napade. Po časovni točki 2 ima ES lahko dolgoročne posledice: poškodbo in odmiranje nevronov in spremembo kortikalnega nevrnskega mrežja, odvisno od trajanja in vrste napadov. V primeru tonično-kloničnega napada se časovna točka 1 pojavi 5 minut in časovna točka 2 po 20 minutah po začetku ES (1). V strokovni literaturi ni enotne definicije za ES novorojenčka; največkrat je opredeljen kot konvulzivna aktivnost v trajanju 30 minut oz. ponavljajoči se krči v trajanju 30 minut, med katerimi je zavest spremenjena (2). Za prepoznavo epileptogene narave epizodičnih zgibkov-mioklonizmov, toničnih, kloničnih ali prikritih napadov novorojenčka, pri katerih je trajanje še posebno težko opredeliti, je praviloma potrebno video EEG spremljanje.

V novorojenčkovem obdobju so epileptični napadi oz. krči\* (konvulzije, *angl.* neonatal seizures) najpogostejši klinični znak motenega delovanja osrednjega živčevja s pojavnostjo med 1,8 in 3,9/1000 novorojenčkov oz. 10 do 15/1000 nedonošenčkov, pri nedonošenčkih z zelo nizko porodno težo pa celo 19 do 57/1000 (3-6). Tveganje za krče je v celotnem življenju najvišje prav v prvih nekaj dneh po rojstvu. Kar 80 % novorojenčkovih krčev se pojavi v prvih dveh dneh oz. v prvem tednu. Čeprav je intrinzična hiperekscitabilnost nezrelih možganov sicer na eni strani nadvse pomembna lastnost za sinaptogenezo, plastičnost nevronov in procese učenja, pa na drugi strani povečuje tveganje za konvulzije (7). Konvulzivna aktivnost lahko vpliva na procese nastajanja in delovanja

sinaps, izražanja receptorjev in nevrnske povezave ter vodi v trajne okvare, kar so pokazali poskusi na živalih (8).

**Vzroki krčev** so pri novorojenčku zelo raznoliki, večina je simptomatskih (9). Najpogosteje je vzrok akutna možganska okvara: hipoksično ishemična encefalopatija, akutna okužba (meningoencefalitis), arterijska ali sinovenenska tromboza in posledično ishemična možganska kap, možganska krvavitev, prirojena možganska nepravilnost, hipoglikemija ali motnje elektrolitov. Redkeje so vzroki novorojenčkovih krčev prirojene napake presnove. Le v manjšini primerov so vzrok neonatalni epileptični sindromi, kot so benigne družinske ali nedružinske neonatalne konvulzije, zgodnja mioklonična encefalopatija in sindrom Ohtahara (3,10-14). Ne glede na vzrok krčev pa 10–50 % otrok kasneje razvije epilepsijo (15). V slovenski raziskavi je ta delež znašal 18 % in pri večini teh otrok je bila diagnoza epilepsije postavljena že v prvem letu starosti (10,16).

Pri dojenčku so vzroki krčev oz. epileptičnih napadov podobni, prav tako zelo številni: poleg stanj po akutni možganski okvari v neonatalnem obdobju (glej zgoraj) so pogosto vzrok prirojene strukturne spremembe možganske skorje kot npr. kortikalne displazije in polimikrogirije, nevrokutani sindromi, predvsem tuberozna skleroza, kromosomopatije, prirojene napake presnove in številne genetske epileptične encefalopatije itn. (3,5,17).

V dojenčkovem obdobju se pojavljajo nekateri epileptični sindromi, kot npr. Westov sindrom, pri katerem so vzroki prav tako zelo številni (17). Kot odraz genetske nagnjenosti h krčem se pri dojenčku ob povišani temperaturi lahko že pojavijo tudi vročinski krči.

\* Izraz krči pri novorojenčku se v slovenščini v klinični praksi praviloma uporablja za različne oblike epileptičnih napadov oz. konvulzij novorojenčka (*angl.* neonatal seizures). V tem primeru termin izključuje druge oblike krčev, kot so npr. trebušni krči.

**Klinično se krči pri novorojenčku** kažejo kot klonični, mioklonični, tonični ali prikriti napadi (18-20). Klonični krči so ritmični gibi mišic na obrazu, rokah, nogah ali trupu in jih najlažje prepoznamo. Mioklonični napadi so z gibki krajšega trajanja od kloničnih. Tonični napadi se izražajo kot več sekund trajajoča napetost v mišicah vratu, rok ali nog ali kot odklon zrkel. Prikriti napadi se lahko kažejo kot nistagmus, mežikanje, cmokanje, sesanje, pedaliranje, premori dihanja ali vazomotorne spremembe. Poleg klinične prepoznavne epileptičnih napadov je v diagnostiki v veliko pomoč snemanje električne aktivnosti možganske skorje (elektroencefalogram; EEG). Pomembno je vedeti, da le tretjino epileptičnih napadov, ki jih ugotovimo z EEG v neonatalnem obdobju, spremljajo tudi klinično prepoznavni krči oz. napadi (21).

Pri obravnavi krčev se v akutni fazi najprej osredotočimo na vzročno zdravljenje – normaliziranje serumske glukoze, elektrolitov, zdravljenje okužbe ali vrojene presnovne motnje, če jo je mogoče zdraviti, kot npr. biotinidazo pomanjkanje ali piridoksinsko odvisnost. Za ugotavljanje slednje damo novorojenčku s krči 50–100 mg piridoksina i.v. Če ni učinka po piridoksinskem poskusu, sledi odločitev o protiepileptičnem zdravilu (PEZ). Pri zdravljenju krčev novorojenčka je zdravilo prve izbire še vedno fenobarbital (Tabela 1) (22). Pri trdovratnih krčih se kot zdravilo druge izbire uporablja fenitoin oz. fosfenitoin, na tretjem mestu so benzodiazepini, predvsem midazolam in lorazepam (22-25). Pri zelo trdovratnih krčih nekateri svetujejo lidokain (20), v peroralni obliki pa je na voljo še topiramata (25-27). Tudi v novejši obsežni raziskavi o zdravilu prve izbire pri neonatalnih krčih je fenobarbital še vedno na prvem mestu, pred fenitoinom in levetiracetamom (28).

V zadnjih letih se pojavljajo poročila o uspešni rabi levetiracetama kot zdravila prve izbire. Njegova prednost je predvsem varen profil, saj ne vstopa v presnovne poti, se ne veže na plazemske proteine (manj kot 10%), ne povzroča sedacije in je primeren za intravenozno dajanje (25). Nekaj izkušenj z zdravljenjem z levetiracetamom imamo tudi pri nas. V teku so randomizirane prospektivne raziskave o učinkovitosti in varnosti levetiracetama (29).

**Pri zdravljenju krčev v obdobju dojenčka** je algoritem zdravljenja za akutne napade in ES enak kot za večje otroke in mladostnike (30). Pri izbiri PEZ za dolgotrajno zdravljenje epilepsije pa se odločamo v skladu z veljavnimi smernicami glede na vrsto napada oz. epilepsije ali epileptičnega sindroma. Za prekinjanje vročinskih krčev je v rabi diazepam rektalno po 5 mg in 10 mg ali midazolam bukalno (10 mg/ml).

Ključno vlogo pri dolgotrajnem zdravljenju ima poleg izbire pravega zdravila tudi določitev odmerka PEZ. Porazdelitev in presnova PEZ se namreč pri novorojenčkih in dojenčkih zaradi nezrelosti presnovnih poti, rasti in razvojnih sprememb bistveno razlikujeta od tistih pri starejših otrocih in odraslih. Zato v pediatrični populaciji pri določanju odmerka zdravil uporabljamo formule, ki na podlagi starosti, telesne mase ali telesne površine glede na priporočeni odmerek za odraslega človeka, predvidevajo količino zdravila, ki je potrebna za želeni terapevtski učinek. Vendar pa človeški razvoj ni linearen in tako poenostavljena pravila ne upoštevajo razvoja posameznih organskih sistemov, ki ključno vplivajo na farmakokinetiko in farmakodinamiko učinkovin (31,32). Poleg tega na odgovor organizma na zdravilo dodatno vplivajo tudi genski polimorfizmi v genih, ki nosijo zapise za encime, vpletene v presnovo PEZ, prenašalce in receptorje za

zdravila (33). S poznavanjem omenjenih fizioloških in genetskih lastnosti organizma lahko natančneje določimo vrsto in količino zdravila za optimalen terapevtski učinek in zmanjšamo neželene učinke (31).

## Razvojne posebnosti pri delovanju protiepileptičnih zdravil

PEZ imajo različne mehanizme delovanja. Nekatera zdravila vplivajo neposredno na ionske kanalčke, druga posredno na sintezo, presnovo ali delovanje neurotransmitorjev ali receptorjev, ki nadzorujejo odpiranje in zapiranje ionskih kanalčkov (Tabela 2). Najpomembnejši inhibicijski neurotransmitor v osrednjem živčevju je gama-aminomaslena kislina (*angl.* gamma-aminobutyric acid, GABA), ki deluje na kloridne kanalčke v membranah nevronov, najpomembnejši ekscitacijski pa glutamat, ki deluje preko več podtipov receptorjev (34). Vendar je v neonatalnem obdobju tudi delovanje GABA sprva še ekscitacijsko, s tem je povečana ekscitabilnost zaradi zaostajanja v zorenju GABA-B posredovane inhibicije. V tem zgodnjem obdobju poteka tudi aktivno razvejanje dendritov, s čimer se poveča gostota ekscitacijskih sinaps, kar tudi poveča nevronska hipersinhronost (35,36). Znane so razvojne razlike glutamatergičnega sistema, ki prispevajo k večji ekscitabilnosti (37).

Mehanizem delovanja PEZ lahko razdelimo v tri kategorije: prvi mehanizem je zmanjšanje ponavljajočega se sproženja nevronov s spodbujanjem neaktivnega stanja napetostno odvisnih Na<sup>+</sup> kanalčkov. Drugi mehanizem delovanja je povezan s pre- ali postsinaptično posredovano inhibicijo GABA sinaptičnega prenosa. Tretji mehanizem je inhibicija napetostno odvisnih Ca<sup>2+</sup> kanalčkov,

ki so odgovorni za Ca<sup>2+</sup> tokove (38). Osnovni mehanizmi delovanja PEZ, ki se uporabljajo v obdobju novorojenčka in dojenčka, so zbrani v Tabeli 2.

## Neželeno delovanje protiepileptičnih zdravil pri novorojenčku in dojenčku

Ker so krči pri novorojenčku večinoma simptomatski in gre pogosto za urgentna stanja, je uvedba učinkovitega polnega terapevtskega odmerka zdravila običajno takojšnja, saj skušamo krče čimprej prekiniti. Ob tem PEZ pričakovano vplivajo na novorojenčkovo čuječnost in odzivnost v smislu somnolence. Drugače je pri načrtovanju zdravljenja epilepsije ali epileptičnega sindroma, pri čemer je uvajanje PEZ praviloma postopno, da se tako v največji možni meri izognemo neželenim učinkom.

Pri farmakoterapiji epilepsij želimo, da bi imela kombinacija PEZ, če jo bolnik potrebuje, aditivne ali sinergistične terapevtske učinke, a brez neželenih učinkov. Idealno PEZ bi bilo učinkovito za prekinitvev napadov kot monoterapija, brez neželenih učinkov oz. toksičnosti, odmerjanje pa bi bilo 1- krat dnevno. Za približevanje temu cilju se danes večkrat odločamo za zdravljenje z novjšimi PEZ, ki imajo manj interakcij ali ne vstopajo v presnovne poti; ali pa uporabljamo kombinacije PEZ, ki imajo različen mehanizem delovanja. Pri spremljanju bolnika je velika pozornost usmerjena v zgodnjo prepoznavo neželenih učinkov in njihovo preprečevanje. Pri novorojenčku in dojenčku je pravočasna prepoznavna neželenih učinkov v primerjavi z večjimi otroki in odraslimi veliko težja. Pogosto je posamezne spremembe vedanja, gibanja ali odzivnosti težko razlikovati, ali gre za bolezensko stanje ali neželeni učinek. Starši kot dobri opazovalci

so nam lahko v veliko pomoč, opozorimo jih na možne spremembe vedenja, odzivanja, odklanjanje hrane, čezmerno zaspanost, pojav sprememb na koži (39), bruhanje itn., nabor znanih neželenih učinkov je odvisen od PEZ, ki ga uvajamo.

Idiosinkratične reakcije so povsem nepredvidljive in od odmerka neodvisne. Najpogostejši tarčni organi idiosinkratičnih reakcij so koža (izpuščaj, Stevens–Johnsonov sindrom), jetra, kostni mozeg in trebušna slinavka. Tretja oblika neželenih učinkov PEZ je njihova kumulativna toksičnost (npr. okvara retine ob vigabatrinu) (34,40). Podroben pregled

vseh neželenih učinkov PEZ presega namen tega prispevka.

## Farmakokinetika protiepileptičnih zdravil pri novorojenčku in dojenčku

### Absorpcija

Večino PEZ dajemo peroralno oziroma enteralno, nekatera intravensko, intramuskularno ali rektalno. Peroralno dana PEZ se skoraj popolnoma absorbirajo v kri (31). Na absorpcijo vplivajo pH in gibljivost želodca in črevesja ter s

**Tabela 1:** Odmerki protiepileptičnih zdravil v novorojenčkovem obdobju pri zdravljenju prolongiranih napadov in epileptičnih statusov (ES) (22,53,58).

Protiepileptično Zdravilo	Polnilni odmerek	Vzdrževalni odmerek
Prva in druga izbira		
Fenobarbital	15–20 mg/kg IV, max 40 mg/kg IV	3–4mg/kg/dan, 1x odmerjanje
Fenitoin	15–20 mg/kg IV v 30 min	5 mg/kg/dan: 2
Lorazepam	0,05–0,1 mg/kg IV	p.p. na 8 ur
Midazolam	0,05–0,2 mg/kg IV v 10 min	0,06–0,4 mg/kg/h, max 1 mg/kg/h
Klonazepam	0,1 mg/kg	0,03–0,1 mg/kg: 3
Tretja izbira: trdovratni ES		
Levetiracetam	25–50 mg/kg IV	5 mg/kg/dan
Topiramamat	5 mg/kg, 1x na dan	do 5 mg/kg/dan
Lidokain	2mg/kg IV v 10 min	6mg/kg/h za 4 ure, zniževati po shemi
Lamotrigin	4,4 mg/kg kot enkratni odmerek	—
Valproat	10–25 mg/kg IV	10 mg/kg/dan:2
Vigabatrin	Ni dovolj podatkov	
Redko uporabljana*		
Karbamazepin	5–10 mg/kg PO	5–8 mg/kg na 8–12 ur
Klobazam	0,5–1mg/kg/dan:2	1 mg/kg/dan: 3

Legenda: IV– intravensko, PO – peroralno

\*redko v rabi v neonatalni dobi in za ES, uvajanje z nižjimi odmerki pri zdravljenju epilepsije pri dojenčkih in malčkih.



tem čas prehajanja preko prebavnega sistema, zrelost in nasičenost transportnih proteinov in receptorjev, konjugacija in transport žolčnih soli ter prekrvljenost prebavil. Dodaten vpliv imajo dejavniki okolja, kot na primer kolonizacija prebavil z mikroorganizmi, in prisotnost mleka/hrane v prebavilih (25). Novorojenčki imajo v primerjavi z dojenčki nekoliko višji pH želodca –  $\text{pH} > 4$ . Stopnjo kislosti odraslih dosežejo pri 2 letih starosti. V manj kislem okolju se šibke baze bolje absorbirajo, kisline pa slabše. Šibki kislini sta fenobarbital in fenitoin (33), zato je pri novorojenčku za enak terapevtski učinek potreben višji odmerek zdravila kot pri starejšem otroku ali odraslem (31). Posebnost v absorpciji se kaže pri gabapentinu, ki je sicer redko indiciran v zgodnjem otroškem obdobju. Absorbira se preko transportnega sistema za aminokislino, z višanjem odmerka pa pride do nasičenosti prenašalca in slabše absorpcije. Na absorpcijo lipofilnih snovi vpliva njihova topnost, ki se poveča s konjugacijo z žolčnimi kislinami v zgornjem delu prebavnega sistema. Konjugacija je pri otrocih še nezrela, prav tako še ni povsem razvit transport žolčnih kislin (31). Peristaltika je pri novorojenčkih neredna, zato je čas praznjenja želodca podaljšan, kar onemogoči zadostno absorpcijo fenitoina in karbamazepina (27,32,33). V prvem tednu po rojstvu se gibljivost prebavil in s tem krčenje antruma želodca postopno povečata, kar omogoči hitrejše praznjenje želodca, nakar se poveča še motorična aktivnost tankega in debelega črevesa.

Ob nujnih stanjih, kot so ponavljajoči se epileptični napadi in ES, je potrebno krče čimprej prekiniti, zato dajemo zdravila intravensko; fenobarbital lahko damo tudi intramuskularno. Pri rektalnem dajanju zdravil je pomembno vedeti, da se spodnje in srednje rektalne vene izlivajo neposredno v spodnjo veno

kavo, zato se rektalno aplicirano zdravilo izogne presnovi v jetrih (23,27). Diazepam se dobro absorbira preko rektalne sluznice, vendar zaradi podaljšanega razpolovnega časa v novorojenčkovem obdobju ni v rutinski rabi.

### Porazdelitev ali distribucija

Koncentracija zdravila je obratno-sorazmerna volumnu distribucije, ki je odvisen od fizikalno-kemijskih lastnosti posameznega PEZ (33). Z večanjem gestacijske starosti upada delež vode v telesu in se manjša skupna telesna maščoba. Fenobarbital se večinoma porazdeljuje v vodni fazi. Z večanjem starosti se zmanjšuje volumen distribucije, kar vodi do velike variabilnosti v njegovi plazemski koncentraciji (25,31).

Številna zdravila se v krvi vežejo na plazemske proteine, kar lahko vpliva na farmakokinetične interakcije. Pri novorojenčkih je vezava zdravil na plazemske proteine manjša zaradi nižje koncentracije albumina in celokupnih proteinov ter njihove manjše vezavne zmogljivosti (25). Manjša vezavna zmogljivost je posledica prisotnosti fetalnega albumina, ki ima manjšo afiniteto za šibke kisline, in povečanih količin endogenih substanc, kot sta bilirubin in proste maščobne kisline, ki izpodrivajo vezavna mesta na albuminu, na katera se veže zdravilo. Omenjeni fiziološki posebnosti novorojenčkov povzročata višje plazemske koncentracije zdravil, ki se pretežno vežejo na plazemske proteine – fenitoin, valproat in karbamazepin (31). Sočasno pa ta PEZ tekmujejo za vezavna mesta na albuminu in spodrinejo bilirubin, kar lahko poviša koncentracijo prostega bilirubina. Sposobnost vezave na plazemske proteine se približa vrednostim odraslih med 10. in 12. mesecem starosti. Do interakcij pride v primeru, ko bolniku, ki prejema fenitoin, dodamo še valproat –

le-ta izpodrine fenitoin z vezavnih mest na albuminu in koncentracija prostega fenitoina se izrazito poveča, lahko tudi do toksičnih vrednosti (31).

Pomembno vlogo pri distribuciji zdravil ima glikoprotein P. Sodeluje pri vstopu zdravil v osrednje živčevje, njegovo izražanje pa naj bi bilo pri otrocih manjše kot pri odraslih. Tudi pasivna difuzija zdravil v osrednje živčevje je pogojena s starostjo. Raziskave na živalih so pokazale naraščajoče razmerje koncentracij fenobarbitala med možgani in plazmo od 28. do 39. tedna gestacijske starosti, kar naj bi nakazovalo večanje prepustnosti osrednjega živčevja z večanjem gestacijske starosti (31).

## Presnova

Nekatera zdravila se ne presnavljajo in se izločijo nespremenjena preko ledvic. Pri nekaterih, ki jih dajemo v obliki predzdravila, kot na primer fosfenitoin, pa je presnova potrebna za nastanek farmakološko aktivne oblike in je nujna, da zdravilo učinkuje. Najpomembnejši

organ, ki sodeluje v presnovi zdravil, so jetra, kjer potekajo ključne encimske reakcije hidroksilacije in konjugacije (Tabela 3) (33,41).

**Encimi 1. faze.** Najpomembnejši encimi prve faze so citokromi P<sub>450</sub> (CYP). Najbolj razširjen med njimi je CYP3A<sub>4</sub>, saj sodeluje pri presnovi več kot 50 % zdravil (33,41). Ob rojstvu je aktivnost CYP manjša in znaša le okrog 30 % aktivnosti odraslih. Zato je tudi presnova zdravil počasnejša. V starosti dveh do treh let naj bi bila aktivnost encimov družine CYP celo večja kot pri odraslih (31). Če nosečnica jemlje zdravila, to lahko vpliva na aktivnost encimov pri plodu in novorojenčku (25,31,41).

Večina PEZ se presnavlja preko encimov CYP1A<sub>2</sub>, CYP2C<sub>9</sub> in CYP3A<sub>4</sub>. Aktivnost CYP2C<sub>9</sub> je pri otrocih, mlajših od dveh let, večja kot pri odraslih (32). Fenitoin se s CYP2C<sub>9</sub> presnavlja v 90 %, v manjši meri pa s CYP1A<sub>2</sub> (42). Presnova fenitoina poteka v skladu z Michaelis-Mentenovo kinetiko: v območju referenčnih koncentracij v krvi se ne presnavlja v odvisnosti od koncentracije,

**Tabela 2:** Mehanizem delovanja protiepileptičnih zdravil, ki se uporabljajo v obdobju novorojenčka (v okrepjenem tekstu) in dojenčka (vsa navedena) (38).

Protiepileptično zdravilo	Mehanizem delovanja
Fenobarbital	Poveča učinek sinaptične inhibicije preko receptorja GABA <sub>A</sub> .
Fenitoin, karbamazepin, okskarbazepin, valproat, lamotrigin	Omejijo ponavljajoče se proženje akcijskih potencialov, s tem da upočasnijo prehod napetostno odvisnega Na <sup>+</sup> kanalčka iz neaktivnega v aktivno stanje.
Topiramet	Zmanjša tok Na <sup>+</sup> ionov preko napetostno odvisnega Na <sup>+</sup> kanalčka.
Levetiracetam	Veže se na protein sinaptičnega vezikla (SVZA).
Etosukcimid	Inhibira tok Ca <sup>2+</sup> -ionov (T-tip) v nevronih talamusa.
Vigabatrin	Nepovratno zavre transaminazo GABA (encim, ki razgrajuje GABA).
Benzodiazepini (klonazepam, klobazam)	Vežejo se na benzodiazepinski receptor, ki je del receptorja GABA <sub>A</sub> in povečajo frekvenco odpiranja GABA-aktiviranih Cl <sup>-</sup> kanalčkov.
Gabapentin	Učinkuje preko proteina α2δ-1, vendar ni jasno, kako ta protein uravnava ekscitabilnost nevronov.

pač pa le določen del na časovno enoto. Razpolovni čas fenitoina je podaljšan pri nedonošenčkih, pri novorojenčkih pa skrajšan. Pri dveh tednih starosti znaša 8 ur. Po dveh tednih po rojstvu se presnavlja tako kot pri odraslih (32).

CYP2C9 je pomemben encim tudi v presnovi valproata. Le-ta se presnavlja tudi s pomočjo  $\beta$ -oksidacije, ki ji sledi glukuronidacija. Presnovkov valproata je najmanj 30 in nekateri med njimi povzročajo neželene učinke. Poročajo, da naj bi presnovek valproata, ki je pri otrocih prisoten v večji količini, lahko prispeval k povečani hepatotoksičnosti valproata pri otrocih, mlajših od dveh let (41). Razpolovni čas valproata je pri mladih odraslih 12–15 ur, pri novorojenčkih pa je presnova počasnejša in razpolovni čas je tako daljši 40–60 ur.

CYP3A4 presnavlja diazepam, karbamazepin, etosukcimid, tiagabin in zonisamid. Očistek karbamazepina je močno odvisen od aktivnosti omenjenega encima in je pri otrocih veliko večji v primerjavi z odraslimi. Presnova midazolama poteka s CYP3A4/5, ki se pojavi in zori v prvih 9 tednih postnatalnega življenja. Njegova aktivnost se v prvih treh mesecih življenja poveča kar za petkrat (41).

**Encimi 2. faze.** Glukuronidacija je najpomembnejša konjugacijska reakcija druge faze presnove zdravil. Encimi, ki katalizirajo glukuronidacijo, so uridin-5'-difosfat glukuronoziltransferaze (UGT) in jih delimo na štiri skupine: UGT1, UGT2, UGT3 in UGT8 (43). Pri novorojenčkih je glukuronidacija šibka in se med posamezniki zelo razlikuje, saj dosega med 8 in 100 % vrednosti odraslih; polno aktivna postane po tretjem letu starosti. Pomembna je za presnovo oksakarbamazepina in lamotrigina ter nekoliko manj za valproat, fenobarbital, felbamat, topiramid in zonisamid. Razpolovni čas lorazepama je zaradi manjše glukuronidacije v jetrih pri novorojenč-

kih kar dva do trikrat krat daljši kot pri starejših otrocih (21,41).

### Pomen skladnosti presnovnih encimov in interakcij pri večtirnem zdravljenju

Znano je, da se izpuščaj pri lamotriginu pogosteje pojavlja pri otrocih kot pri odraslih. Eden možnih vzrokov je nesorazmerje aktivnosti v poteh presnove lamotrigina: presnovna aktivnost citokromov je večja kot pri odraslih, medtem ko je glukuronidacijska aktivnost približno enaka. Pri presnovi lamotrigina s citokromi P450 namreč nastaja reaktivni presnovek, ki naj bi povzročal izpuščaj. Njegovo nastajanje se zaradi večje aktivnosti citokromov poveča. Vendar pa po drugi strani že sama povečana presnovna aktivnost citokromov pri otrocih običajno zahteva višje odmerke lamotrigina za doseganje terapevtskih učinkov v primerjavi z odraslimi, zaradi česar ne moremo trditi, da je vzrok večje pogostosti izpuščaja pri otrocih ravno presnova lamotrigina (44,45).

Nekatera PEZ inducirajo (npr. fenitoin, fenobarbital, karbamazepin), druga zavrejo (npr. valproat) delovanje izoenzimov citokrom P450 in zato spremenijo farmakokinetične lastnosti tako PEZ kot tudi drugih zdravil. Pospešujejo razgradnjo lipofilnih zdravil, npr. valproata, lamotrigina in benzodiazepinov. Serumska koncentracija valproata ali lamotrigina se lahko zniža za več kot 50 % (31,46). Obratno lahko valproat, ki je zaviralec presnovnih procesov v jetrih, ob sočasnem jemanju pomembno zviša serumsko raven nekaterih PEZ (npr. lamotrigina, karbamazepina, fenobarbitala). Že pri nizkem odmerku valproata se presnova lamotrigina močno upočasni, kar serumska raven lamotrigina podvoji. Zato ob sočasnem jemanju valproata odmerke lamotrigina razpolovimo (46).



## Izločanje

Izločanje zdravil iz telesa v največji meri poteka preko ledvic. Dozorevanje ledvične funkcije je dinamičen proces, ki se začne med organogenezo in dokonča v zgodnjem otroštvu. Hitrost glomerulne filtracije se v prvih dveh tednih življenja hitro povečuje in doseže vrednosti odraslega pri 8–12 mesecih. Tudi tubulna sekrecija doseže dokončno zmogljivost v 1. letu starosti (31). Na izločanje zdravil vpliva obseg vezave zdravila na plazemske proteine. Pri otrocih je tako izločanje zdravil, ki se pri odraslih močno vežejo na plazemske proteine, povečano. Pri novorojenčku pride zaradi nezrele glomerulne filtracije do delne kompenzacije manjšega izločanja, vendar pa se večina zdravil kljub temu izloča počasneje kot pri starejših otrocih in odraslih (31,33,25).

Raziskave so pokazale, da se celokupni očistek fenobarbitala z gestacijsko starostjo večja, izločanje midazolama pa je odvisno od starosti po rojstvu in ne od gestacijske starosti. Očistek karbamazepina je pri otrocih precej večji kot pri odraslih, zato so za doseganje terapevtske plazemske koncentracije potrebni višji odmerki.

Na zmanjšano izločanje zdravil preko ledvic poleg nezrelosti ledvičnega parenhima vplivajo tudi ledvične bolezni. Pri kronični ledvični bolezni z izgubo proteinov je koncentracija PEZ v plazmi pogosto nižja, zato je odmerke PEZ potrebno dajati bolj pogosto. To je posebej pomembno pri zdravilih, ki se ne presnavljajo in njihovo odstranjevanje poteka izključno preko ledvic (25).

## Farmakogenetika protiepileptičnih zdravil

Učinek določenega zdravila se lahko zaradi razlik v genetskem zapisu dveh bolnikov razlikuje za 20–95 %. Ta razpon učinkovitosti je lahko posledica različic genskih zapisov za encime, ki so pomembni za presnovo zdravil, za prenašalce, ki omogočajo prenos zdravil preko membran, ter za receptorje in ionske kanale, ki nastopajo kot tarče zdravil in njihovih signalnih poti. Poznavanje genetskih različic nam lahko omogoči posamezniku prilagojeno zdravljenje.

Zelo je pomemben vpliv genetskih polimorfizmov encimov presnove iz naddružine CYP. Multialelni polimorfizmi encimov so močno odvisni od etničnega porekla ter vodijo v različne fenoti-

**Tabela 3:** Razvrstitev encimov za presnovo zdravil glede na obdobje izražanja (41).

Skupina Encimov	Obdobje izražanja	Encimi
1.	V celotnem času razvoja ploda, v prvih dveh letih se utišajo ali izražajo v manjši meri.	CYP3A7, FMO1, SULT1A3/4, ADH1A
2.	Med razvojem ploda v enakomerni ravni, izražanje se poveča po rojstvu.	CYP2A6, 3A5, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, SULT1A1
3.	Začnejo se izražati v zadnjem trimesečju nosečnosti, povečano izražanje v prvih dveh letih.	CYP1A1, 1A2, 2A6, 2A7, 2B6, 2B7, 2C9, 2F1, 3A4, UGT, FMO3, SULT2A1, ADH1C, ADH1B, N-acetiltransferaza 2

Legenda: CYP, citokromi P450; FMO, flavin vsebujoče mono oksigenaze; SULT, sulfotransferaze, ADH, alkoholna dehidrogenaza; UGT, uridin-5'-difosfat glukuronoziltransferaze.

pe, kot so počasni, vmesni, hitri in ultra hitri presnavljalci. Za nekatera zdravila so za primere prisotnosti posameznega polimorfizma že podana priporočila. Gen *CYP2C9* je zelo polimorfen, saj ima kar 50 različnih alelov. *CYP2C9*\*1 alel ima normalno encimsko aktivnost, homozigoti za ta alel pa so hitri (normalni) presnavljalci. Dva najpogostejša polimorfna alela z zmanjšano aktivnostjo v evropski populaciji sta *CYP2C9*\*2 in *CYP2C9*\*3. Pri zdravljenju s fenitoinom priporočajo zmanjšanje začetnega odmerka za 25 % pri vmesnih presnavljalcih z genotipom *CYP2C9*\*1/\*3 ali *CYP2C9*\*1/\*2, ter za 50 % pri počasnih presnavljalcih z genotipom *CYP2C9*\*2/\*2. Na Pediatrični kliniki smo se v letu 2015 individualno že odločili za opredelitev genetskega zapisa encimov presnove- CYP P450 pri nekaj bolnikih in s tem pojasnili neobičajno visoke koncentracije fenitoina v krvi ob ustreznih teoretično priporočenih dnevni odmerkih.

Z odmerjanjem fenitoina pri novorojenčkih smo še posebej previdni, saj se izražanje in aktivnost jetrnega *CYP2C9* razvija različno hitro. Aktivnost *CYP2C9* znašajo v prvem trimesečju pri plodu le 1–2 % vrednosti odraslih in postopoma porastejo do 30 % do predvidenega roka poroda. V prvih mesecih življenja je variabilnost zelo velika in se približa vrednostim odraslih nekje med petim mesecem in drugim letom starosti. Pri otrocih do 6. leta starosti naj bi bilo izločanje fenitoina kar dvakrat večje kot pri odraslih. Prav zaradi tega je priporočila na podlagi genotipa v tej populaciji težje upoštevati. Na podlagi primerov, povezanih s toksičnostjo fenitoina, povezanih z genotipom, je tudi v pediatrični populaciji priporočeno prilagajati odmerek glede na genotip ter spremljanje koncentracije (47).

Alel HLA-B\*1502 je povezan z večjim tveganjem za nastanek sindroma Ste-

vens-Johnson in toksične epidermalne nekrolize ob fenitoinu ali karbamazepinu. Pri Evropejcih je redek, prisoten le v 0–1 %, v precej večjem deležu je zastopan pri Azijcih. Če je pri posamezniku katere koli rase ali starosti test HLA-B\*15:02 pozitiven, je priporočeno namesto fenitoina ali karbamazepina uporabiti drugo PEZ (48).

## Določanje plazemske koncentracije protiepileptičnih zdravil ter njihove interakcije

Na osnovi farmakokinetičnih lastnosti in mehanizma delovanja posameznega PEZ sklepamo o potencialni vrednosti terapevtskega spremljanja plazemske koncentracije PEZ. Pomembno je vedeti, da so podatki o referenčnih vrednostih posameznih PEZ pri novorojenčkih in dojenčkih večinoma pridobljeni z ekstrakcijo podatkov odrasle populacije (49). S spremljanjem plazemske koncentracije PEZ izboljšamo zdravljenje, saj lahko odmerke PEZ individualno prilagajamo zato, da dosežemo optimalen terapevtski učinek ob odsotnosti neželenih učinkov. Na podlagi demografskih in kliničnih podatkov lahko primeren odmerek predvidimo vnaprej, naknadno pa optimalno učinkovitost PEZ dosežemo s spremljanjem plazemske koncentracije zdravila in končnega učinka danega zdravila (50). Zdravilo, ki ima povsem specifično farmakokinetiko pri majhnih otrocih, je valproat (51). Nadalje je pomembno, katero vrsto napadov pri novorojenčku in dojenčku zdravimo, saj so za zdravljenje nekaterih vrst napadov potrebne ustrezne koncentracije določenega PEZ v krvi (49). Končno imajo PEZ lahko dolgoročne neželene učinke na nezrele možgane, katerih pri delovanju na zrele možgane ne opazimo (52). Pri novorojenčkih in dojenčkih

tudi težje klinično ocenjujemo toksičnost PEZ (49).

Ravno zaradi že opisanih fizioloških lastnosti novorojenčkov in dojenčkov so lahko odmerki PEZ, s katerimi dosežemo primerno koncentracijo v krvi, pri njih dva- do trikrat večji kot pri odraslih bolnikih. Očistek fenobarbitala in fenitoina je v prvih tednih zelo nizek, nato pa se v naslednjih tednih zelo hitro povečuje. Zato je za optimalno zdravljenje potrebno spremljanje plazemske koncentracije (49). Referenčna vrednost fenobarbitala za zdravljenje novorojenčkovih krčev je 40–60 µg/ml, fenitoina pa 10–20 µg/ml (53).

Na koncentracijo posameznega PEZ v krvi lahko vplivajo farmakokinetične interakcije z drugimi zdravili, ki jih bolnik prejema. Starejša PEZ povzročijo indukcijo (karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, primidon) oziroma inhibicijo encimov (valproat), kar ima za posledico zmanjšanje oziroma povečanje plazemske koncentracije drugih PEZ, kot tudi ostalih zdravil (antikoagulantov, protimikrobnih, onkoloških in imunosupresivnih zdravil). Nasprotno lahko plazemske koncentracije PEZ povečajo inhibitorji encimov (makrolidi in izoniazid) in zmanjšajo induktorji encimov, lahko pa zmanjšanje absorpcije ali povečanje izločanja (cimetidin in antacidi). Zato je v prej naštetih primerih pomembno spremljanje plazemske koncentracije PEZ in drugih diferentnih zdravil. Med novjšimi PEZ vstopata v farmakokinetične interakcije induktorja encimov okskarbamazepin in topiramam (54). Vsa naštetja PEZ vplivajo na farmakokinetiko lamotrigina.

Posamezne interakcije PEZ lahko razdelimo v tri stopnje, glede na klinične posledice, ki jih povzročijo spremembe koncentracij PEZ v krvi. Interakcije 1. stopnje vključujejo resne klinične posledice. Tem kombinacijam zdravil se je

potrebno izogibati. Interakcije 2. stopnje običajno pomenijo previdnost in zahtevajo morebitne prilagoditve odmerjanja. Interakcije 3. stopnje se nanašajo na interakcije, pri katerih prilagoditve odmerkov običajno niso potrebne. S poznavanjem interakcij med zdravili je možno predvideti škodljive ali neprimerne kombinacije zdravil, ki se jim velja izogibati (55). Natančnega medsebojnega vplivanja zdravil pri posameznem bolniku glede na njegove specifične presnovne poti zaenkrat ne moremo predvideti, zato je na mestu spremljanje plazemskih koncentracij PEZ zlasti pri visokih odmerkih posameznega PEZ (predvsem fenobarbitala, fenitoina in karbamazepina) ali kombinacij PEZ (49). Rutinskega spremljanja plazemskih koncentracij novjših PEZ na splošno ne izvajamo. Ob naštetih dejstvih so nujno potrebne nadaljnje sistematične raziskave, ki bodo zasnovane posebej za vrednotenje razmerja koncentracija – učinek PEZ pri novorojenčkih in dojenčkih z uporabo otroku prijazne metode spremljanja koncentracije s pomočjo posušenih krvnih madežev (56,57). V prihodnosti bo farmakogenetsko diagnosticiranje dopolnilo sedanjo klinično prakso in omogočalo individualno prilagojeno odmerjanje PEZ, ki sedaj še ni v rutinski rabi.

## Zaključek

Izbor učinkovitega PEZ s kar najmanj neželenih učinkov je cilj, ki se mu želimo približati pri zdravljenju vsakega bolnika. Optimalni učinek bi lahko dosegli le ob natančnejšem poznavanju tako učinkovine kot lastnosti bolnika, ker oboje vpliva na koncentracijo učinkovine v plazmi (31,32). Te lastnosti so odraz posameznikovih genetskih in razvojnih posebnosti, zaradi katerih bo uravnoteženost med želenimi in neželenimi učinki za vsakega bolnika dru-

gačna. Nova spoznanja farmakogenetike na posameznih področjih že omogočajo prepoznavanje posameznikov z visokim tveganjem za pojav neželenih učinkov zdravil. S tem vplivajo na odločitve pri zdravljenju novorojenčkov, dojenčkov in otrok. Farmakogenetika omogoča razvoj personalizirane medicine, pri kateri se bo sedanjemu načinu odločanja na podlagi strokovnih smernic pridružilo še poznavanje specifičnih genetskih lastnosti posameznega bolnika na podlagi

analize genov, ki vplivajo na presnovo in delovanje zdravil. S tem znanjem bo zdravnik natančneje izbral najprimernejše zdravilo v ustreznem odmerku, ki bo učinkovito in varno. To pomeni pomemben miselni preskok s sedanjega načina predpisovanja zdravil. Po priporočilih EU glede sodelovanja otrok ali ranljivih oseb v genskih študijah velja načelo delovanja v njihovem najboljšem interesu.

## Literatura

1. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015; 56 (10): 1515-23.
2. Lawrence R, Inder T. Neonatal status epilepticus. *Semin Pediatr Neurol*. 2010; 17 (3): 163-8.
3. Volpe JJ. Neonatal Seizures. *Neurology of the Newborn*. 5 ed. Philadelphia: WB Saunders; 2009.
4. Saliba RM, Annegers JF, Waller DK, Tyson JE, Mizrahi EM. Incidence of neonatal seizures in Harris County, Texas, 1992-1994. *Am J Epidemiol*. 1999; 150 (7): 763-9.
5. Neubauer D. Repetitorij otroške nevrologije. Ljubljana: Medicinski razgledi; 2004.
6. Paro Panjan D, Neubauer D. Nevrološki pregled novorojenčka. 2. izd. Ljubljana: Medicinski razgledi; 2010.
7. Wirrell EC. Neonatal seizures: to treat or not to treat? *Semin Pediatr Neurol*. 2005; 12 (2): 97-105.
8. Isaeva E, Isaev D, Savrasova A, Khazipov R, Holmes GL. Recurrent neonatal seizures result in long-term increases in neuronal network excitability in the rat neocortex. *Eur J Neurosci*. 2010; 31 (8): 1446-55.
9. Neubauer D. Krči v novorojenčkovem obdobju. *Slov Pediatr* 1994 (1): 56-60.
10. Paro Panjan D. Potek in prognoza krčev v novorojenčkovem obdobju. Ljubljana: [D. Paro Panjan]; 1997.
11. Soltirovska-Salamon A, Neubauer D, Petrovic A, Paro-Panjan D. Risk factors and scoring system as a prognostic tool for epilepsy after neonatal seizures. *Pediatr Neurol*. 2014; 50 (1): 77-84.
12. Plouin PA. Benign familial and non-familial neonatal seizures. *Epileptic syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. 4 ed. Montroque, France: John Libbey Eurotext; 2005.
13. Fister P, Soltirovska-Salamon A, Debeljak M, Paro-Panjan D. Benign familial neonatal convulsions caused by mutation in KCNQ3, exon 6: a European case. *Eur J Paediatr Neurol*. 2013; 17 (3): 308-10.
14. Strazisar BG, Neubauer D, Paro Panjan D, Writzl K. Early-onset epileptic encephalopathy with hearing loss in two siblings with TBC1D24 recessive mutations. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015; 19 (2): 251-6.
15. Garfinkle J, Shevell MI. Cerebral Palsy, Developmental Delay, and Epilepsy After Neonatal Seizures. *Pediatr Neurol*. 2011; 44 (2): 88-96.
16. Soltirovska Salamon A, Neubauer D, Paro-Panjan D. Development of epilepsy after neonatal seizures. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015; 19 (5): 612-3.
17. Nakamura K, Kato M, Osaka H, Yamashita S, Nakagawa E, Haginoya K, et al. Clinical spectrum of SCN2A mutations expanding to Ohtahara syndrome. *Neurology*. 2013; 81 (11): 992-8.
18. Sivaswamy L. Approach to neonatal seizures. *Clin Pediatr*. 2012; 51 (5): 415-25.
19. Shah DK, Boylan GB, Rennie JM. Monitoring of seizures in the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012; 97 (1): 5.
20. Neubauer D. Krči in epilepsije v novorojenčkovem obdobju in zdravljenje. *Med Razgl*. 2012; 51: 31-7.
21. van Rooij LG, Hellstrom-Westas L, de Vries LS. Treatment of neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2013; 18 (4): 209-15.
22. Nagarajan L. Neonatal seizures: Current management and future challenges. London: Mac Keith Press; 2016.
23. Boylan GB, Rennie JM, Chorley G, Pressler RM, Fox GE, Farrer K, et al. Second-line anticonvulsant treatment of neonatal seizures: a video-EEG monitoring study. *Neurology*. 2004; 62 (3): 486-8.
24. Painter MJ, Scher MS, Stein AD, Armatti S, Wang Z, Gardiner JC, et al. Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures. *N Engl J Med*. 1999; 341 (7): 485-9.
25. Jensen FE. Neonatal seizures: an update on mechanisms and management. *Clin Perinatol*. 2009; 36 (4): 881-900, vii.
26. Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. Major Probl Clin Pediatr. 1981; 22: 1-648.
27. Rey E, Radvanyi-Bouvet MF, Bodiou C, Richard MO, Torricelli A, Walti H, et al. Intravenous lidocaine in the treatment of convulsions in the neonatal period: monitoring plasma levels. *Ther Drug Monit*. 1990; 12 (4): 316-20.
28. Glass HC, Kan J, Bonifacio SL, Ferriero DM. Neonatal Seizures: Treatment Practices Among Term

- and Preterm Infants. *Pediatr Neurol.* 2012; 46 (2): 111-5.
29. Ward RM, Kern SE. Clinical trials in neonates: a therapeutic imperative. *Clin Pharmacol Ther.* 2009; 86 (6): 585-7.
  30. Perkovič Benedik M, Neubauer D. Epileptični status. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Katedra za pediatrijo, Podiplomski študij otroške nevrologije, 2005. (Knjižnica otroške nevrologije; 2005, 9).
  31. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med.* 2003; 349 (12): 1157-67.
  32. van den Anker JN. Developmental pharmacology. *Dev Disabil Res Rev.* 2010; 16 (3): 233-8.
  33. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, G. H. *Pharmacology.* 7 ed. Edinburgh, London: Churchill Livingstone; 2012.
  34. Neuropharmacology of Antiepileptic Drugs. In: Bromfield EB, Cavazos JE, Sirven JI, editors. *An Introduction to Epilepsy.* West Hartford: American Epilepsy Society; 2006.
  35. Ben-Ari Y. The GABA excitatory/inhibitory developmental sequence: a personal journey. *Neuroscience.* 2014; 279: 187-219.
  36. Nardou R, Ferrari DC, Ben-Ari Y. Mechanisms and effects of seizures in the immature brain. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2013; 18 (4): 175-84.
  37. Dunah AW, Yasuda RP, Wang YH, Luo J, Davila-Garcia M, Gbadegesin M, et al. Regional and ontogenic expression of the NMDA receptor subunit NR2D protein in rat brain using a subunit-specific antibody. *J Neurochem.* 1996; 67 (6): 2335-45.
  38. McNamara J. Pharmacotherapy of the Epilepsies. In: Brunton L, Chabner B, Knollmann B, editors. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 12 ed. New York: McGraw-Hill Education; 2011.
  39. Rener-Primec Z, V. B. Valproate-related erythrodermia with reversible encephalopathy: a rare but serious adverse reaction, case report. *Acta Dermatovenerol APA.* 2014 (23): 35-7.
  40. Riikonen R, Rener-Primec Z, Carmant L, Dorofeva M, Hollody K, Szabo I, et al. Does vigabatrin treatment for infantile spasms cause visual field defects? An international multicentre study. *Dev Med Child Neurol.* 2015; 57 (1): 60-7.
  41. Hines RN. The ontogeny of drug metabolism enzymes and implications for adverse drug events. *Pharmacol Ther.* 2008; 118 (2): 250-67.
  42. Lee SM, Chung JY, Lee YM, Park MS, Namgung R, Park KI, et al. Effects of cytochrome P450 (CYP)2C19 polymorphisms on pharmacokinetics of phenobarbital in neonates and infants with seizures. *Arch Dis Child.* 2012; 97 (6): 569-72.
  43. Mackenzie PI, Bock KW, Burchell B, Guillemette C, Ikushiro S, Iyanagi T, et al. Nomenclature update for the mammalian UDP glycosyltransferase (UGT) gene superfamily. *Pharmacogenet Genomics.* 2005; 15 (10): 677-85.
  44. Zaccara G, Franciotta D, Perucca E. Idiosyncratic adverse reactions to antiepileptic drugs. *Epilepsia.* 2007; 48 (7): 1223-44.
  45. Anderson GD. Children versus adults: pharmacokinetic and adverse-effect differences. *Epilepsia.* 2002; 43 Suppl 3: 53-9.
  46. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 2006; 61 (3): 246-55.
  47. Caudle KE, Rettie AE, Whirl-Carrillo M, Smith LH, Mintzer SE, Lee MTM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for CYP2C9 and HLA-B Genotype and Phenytoin Dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 2014; 96 (5): 542-8.
  48. Leckband SG, Kelsoe JR, Dunnenberger HM, George AL, Jr., Tran E, Berger R, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for HLA-B genotype and carbamazepine dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 2013; 94 (3): 324-8.
  49. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, et al. Antiepileptic drugs--best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommittee on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia.* 2008; 49 (7): 1239-76.
  50. Johannessen SI, Battino D, Berry DJ, Bialer M, Kramer G, Tomson T, et al. Therapeutic drug monitoring of the newer antiepileptic drugs. *Ther Drug Monit.* 2003; 25 (3): 347-63.
  51. Perucca E. Designing clinical trials to assess antiepileptic drugs as monotherapy: difficulties and solutions. *CNS drugs.* 2008; 22 (11): 917-38.
  52. Bittigau P, Sifringer M, Genz K, Reith E, Pospischil D, Govindarajulu S, et al. Antiepileptic drugs and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002; 99 (23): 15089-94.
  53. Neubauer D, Soltirovska-Salamon A, Osredkar D, Paro Panjan D. Management of refractory neonatal seizures. *Res Rep Neonatol.* 2014; 4: 17-29.
  54. Milosheska D, Vovk T, Grabnar I, Roskar R. Simple and sensitive high performance liquid chromatography method with fluorescence detection for therapeutic drug monitoring of topiramate. *Acta chim Slov.* 2015; 62 (2): 411-9.
  55. Johannessen SI, Landmark CJ. Antiepileptic drug interactions - principles and clinical implications. *Curr Neuropharmacol.* 2010; 8 (3): 254-67.
  56. Milosheska D, Grabnar I, Vovk T. Dried blood spots for monitoring and individualization of antiepileptic drug treatment. *Eur J Pharm Sci.* 2015; 75: 25-39.
  57. Milosheska D, Grabnar I, T. V. Terapevtsko spremljanje koncentracij lamotrigina in njegovega presnovka 2-N glukuronida s pomočjo posušenih krvnih madežev. *Farm Vestn.* 2015; 66.
  58. Shellhaas R. Treatment of Neonatal Seizures 2015 [Available from: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-neonatal-seizures>.]