

Jussi Mäkinen, Jukka Peltola ja Sirpa Rainesalo

## Vaikuttaako entsyymi-induktio karbamatsepiinin asemaan epilepsian ensisijaislääkkeenä?

Kolmen viime vuosikymmenen aikana markkinoille on tullut toistakymmentä uutta epilepsialääkettä. Siitä huolimatta sytokromi P<sub>450</sub> (CYP) -järjestelmän toimintaa kiihdyttävät lääkkeet ovat säilyttäneet asemansa epilepsian ensisijaislääkkeinä. Suomessa entsyymi-induktoreista käytetään lähinnä karbamatsepiinia. Entsyymi-induktorien aloitukseen ja lopetukseen liittyy monimutkaisia ja vaikeasti enustettavia yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa. Lisäksi entsyymi-induktio vaikuttaa elimistön sisäisiin aineenvaihduntareitteihin ja voi johtaa ainakin kolesteroli-, D-vitamiini- ja sukupuolihormonipitoisuuksien muutoksiin. Nämä muutokset saattavat nopeuttaa valtimotautien ja osteoporoosin kehittymistä sekä aiheuttaa sukupuolitoimintojen häiriöitä.

**E**pilepsian hoidon tavoitteena on koh-  
tauksettomuus ilman merkittäviä lääke-  
haittoja. Epilepsia on yleisimpiä vakavia  
neurologisia sairauksia ja edellyttää pitkäkes-  
toista, usein läpi elämän kestäväää lääkehoitoa. Arviolta neljännes epilepsiaa sairastavista tar-  
vitsee enemmän kuin yhden epilepsialääkkeen  
kohtausten hallitsemiseksi. Epilepsian ilmaan-  
tuvuus on suurin vanhusväestössä erityisesti  
aivoverenkiertohäiriöiden mutta myös muiden  
aivosairauksien yleisyyden vuoksi.

Epilepsiaa sairastavien kuolleisuus on  
2–3-kertainen kaikissa ikäryhmissä taustavä-  
estöön verrattuna, mutta nuorten aikuisten  
äkkikuolemariski on yli 20-kertainen saman-  
ikäiseen taustaväestöön nähden. Tärkein kuoli-  
nsyy on yllättävä epileptinen äkkikuolema,  
ja vaikean epilepsian yhteydessä riski liittyy  
erityisesti tajuttomuus-kouristuskohtauksiin.  
Nykyisin epilepsian hoitoon on käytettävissä  
yli 20 eri lääkeainetta.

Lääkeaineet muuttuvat elimistössä mo-  
nimutkaisien prosessin seurauksena vesiliu-  
koiseen muotoon, jolloin ne voivat poistua  
elimistöstä esimerkiksi munuaisten kautta.  
Prosessia katalysoivat metaboliset entsyymit,  
jotka ovat keskeisiä lääkeaineiden eliminaati-  
ossa ja yleensä farmakokinetiikassa. Sytokromi  
P<sub>450</sub> eli CYP-entsyymit ovat tärkein elimistön

lääkeaineita metaboloiva järjestelmä. Suuri osa  
lääkkeiden merkittävistä yhteisvaikutuksista  
johtuu CYP-entsyymien estosta tai induktiosta.  
Epilepsialääkkeistä karbamatsepiini, fenytoiini,  
fenobarbitaali ja primidoni ovat voimakkaita  
entsyymi-induktoreita ja valproiinihappo ainoa  
tunnettu entsyymien estäjä.

Karbamatsepiinin teho ja siedettävyyys on  
dokumentoitu varsin hyvin lasten ja aikuisten  
paikallisalkuisen epilepsian hoidossa. Karba-  
matsepiinin tehoa on verrattu useisiin muihin  
epilepsialääkkeisiin, mutta mikään niistä ei ole  
osoittanut sitä tehokkaammaksi. Niinpä  
karbamatsepiini on vakiinnuttanut asemansa  
vertailulääkkeenä lääketutkimuksissa. Karba-  
matsepiinin siedettävyyys on myöskin todettu  
hyväksi verrattuna useisiin muihin epilepsia-  
lääkkeisiin. Sitä suositellaankin paikallisalkui-  
sen epilepsian ensilinjan lääkkeeksi sekä kan-  
sainvälisessä kirjallisuudessa että kotimaisessa  
Käypä hoito -suosituksessa (1,2).

Muut paikallisalkuisen epilepsian hoitoon  
suositellut ensisijaislääkkeet ovat levetirase-  
taami ja okskarbatsepiini (2). Vaihtoehtoisia  
lääkkeitä ovat gabapentiini, lamotrigiini, topi-  
ramaatti, tsonisamidi ja valproiinihappo (2).  
Uusista epilepsialääkkeistä on markkinoille  
tulonsa jälkeen kertynyt tutkimustietoa 20–40  
vuotta vähemmän kuin karbamatsepiinista.

**TAULUKKO.** Tärkeimpien lääkeainevaihduntaan osallistuvien CYP-isoentsyymien voimakkaita induktoreita ja isoentsyymien kautta metaboloituvia lääkkeitä.

CYP						
1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	3A4
<b>CYP-isoentsyymien voimakkaita induktoreita</b>						
Karbamatsepiini Fenytoiini Fenobarbitaali Omepratsoli Rifampisiini	Karbamatsepiini Fenytoiini Fenobarbitaali Rifampisiini	Karbamatsepiini Rifampisiini	Karbamatsepiini Fenytoiini Fenobarbitaali Rifampisiini	Karbamatsepiini Fenytoiini Rifampisiini	Ei indusoidu	Karbamatsepiini Fenytoiini Fenobarbitaali Rifampisiini
<b>CYP-isoentsyymien avulla metaboloituvia lääkkeitä</b>						
Duloksetiini Klotsapiini Olantsapiini Titsanidiini Tsolmitriptaani R-varfariini	Bupropioni Ketamiini Metadoni Selegiliini	Loperamidi Montelukasti Paklitakseli Pioglitatsoni Repaglinidi	Fenytoiini Ibuprofeeni S-naprokseeni Losartaani Fluoksetiini Fluvastatiini Tamoksifeeni S-varfariini	Diatsepaami Essitalopraami Klopidogreeli Omepratsoli Propranololi Sitalopraami	Aripipratsoli Donepetsiili Fluoksetiini Haloperidoli Kodeiini Metoklopramidi Metoprololi Nortriptyliini Ondansetroni Paroksetiini Risperidoni Tramadoli Venlafaksiini	Alpratsolaami Atorvastatiini Estradioli Fentanylili Kalsiumkanavan salpaajat Karbamatsepiini Midatsolaami Dronedaroni Glukokortikoidit HIV-proteaasin estäjät Itrakonatsoli Makrolidit Progesteroni Sertraliini Sildenafilili Simvastatiini Tikagrelori Tsolpideemi

Epilepsian lisäksi karbamatsepiinia käytetään muista neurologisista sairauksista yleisesti ai-noastaan kolmoishermoston hoitoon, jossa sen asema ensilinjan lääkkeenä on vankka.

## Entsyymi-induktio ja yhteisvaikutukset

Entsyymi-induktio on prosessi, jossa vieras molekyyli (esimerkiksi lääkeaine) vaikuttaa CYP-entsyymien ilmentymiseen. Toisin sanoen entsyymi-induktio vaikuttaa uusien CYP-entsyymien synteesiin, ja tyypillinen seuraus on CYP-entsyymien kautta metaboloituvien lääkeaineiden aineenvaihdunnan kiihtyminen, joka johtaa plasman lääkepitoisuuden pienene-miseen ja saavutetun tehon heikkenemiseen suhteessa odotettuun (3). Ainakin viiden-toista CYP-isoentsyymien tiedetään osallistu-

van eri lääkeaineiden aineenvaihduntaan (4). CYP 3A4 on tärkein lääkeainemetabolinen CYP-isoentsyymi, ja muutokset sen aktiivisuu-dessa aiheuttavat merkittävän osan tärkeimmistä yhteisvaikutuksista (5).

Entsyymi-induktion käytännön merkitys ko-rostuu käytettäessä sellaisia lääkkeitä, joilla on kapea terapeuttinen alue, esimerkiksi epilepsia-läkkeitä, solunsalpaajia ja antikoagulantteja. Entsyymi-induktion taustamekanismien ym-märtäminen auttaa ennakoimaan ongelmallisia tilanteita ja tarvittaessa muuttamaan lääkitystä kliinisen tilanteen niin edellyttäessä. Huomion-arvoista kuitenkin on, että lääkkeiden aineen-vaihdunnan muutoksista johtuvissa yhteisvaiku-tuksissa esiintyy merkittävää yksilöllistä vaihte-lua (5). Tärkeimpien CYP-isoentsyymien kaut-ta metaboloituvia lääkkeitä ja isoentsyymien voimakkaita induktoreita esitetään **TAULUKOSSA**.

Kotimainen tutkimus on ollut avainasemassa CYP-järjestelmän toimintaa selvitetyssä. Rifampisiinia lukuun ottamatta kaikki CYP 3A4:ää indusoivat lääkeaineet ovat epilepsialääkkeitä, jotka kiihdyttävät tiettyjen lääkkeiden aineenvaihduntaa siten, että plasman lääkepitoisuus jää vain muutamaan prosenttiin tavanomaisesta pitoisuudesta. Esimerkiksi viiden vuorokauden rifampisiinilääkitys romahdutti suun kautta otetun midatsolaamin ja buspironin pitoisuudet plasmassa noin 5 %:iin tavanomaisesta (6,7). Midatsolaamin osalta vastaava löydös on todettu myös karbamatsepiini-, fenytoiini- ja fenobarbitaalilääkitysten aikana (8). On ilmeistä, että nämä havainnot voidaan yleistää koskemaan useita muitakin lääkeaineita, joilla on runsas CYP 3A4 -isoentsyymien ensikierron aineenvaihdunta (5). Mikäli potilas lopettaa CYP 3A4 -induktorin (rifampisiini) käytön ja aloittaa CYP 3A4:n estäjän (itrakonatsoli), saattavat muiden samaan aikaan käytössä olevien lääkkeiden pitoisuudet nousta jopa 400-kertaisiksi (9). Useimmiten vaikutukset eivät liene yhtä suuria, mutta joidenkin lääkeaineiden pitoisuudet muuttuvat erittäin merkittävästi entsyymien induktion ja eston seurauksena (5).

Entsyymi-induktorin aloittaminen ja lopettaminenkin vaativat tarkkuutta, koska kummassakin tilanteessa muiden lääkkeiden pitoisuudet voivat muuttua suuresti. Indusoivan lääkkeen aloittamisen jälkeen entsyymisynteesi lisääntyy (induktio), ja lääkityksen lopettamisen jälkeen entsyymien määrä palautuu normaaliksi (deinduktio). Karbamatsepiinin aiheuttama induktio saavuttaa maksiminsa ja poistuu noin kahden viikon kuluessa, mutta pääosa vaikutuksesta ilmenee jo ensimmäisen viikon aikana (10).

Nykyisin erilaiset lääkkeiden yhteisvaikutuksia analysoivat tietokannat helpottavat klinikon arkea varoittaessaan mahdollisista yhteisvaikutuksista esimerkiksi entsyymi-induktoria aloitettaessa. Ongelmana on kuitenkin, ettei ole minkäänlaisia luotettavia tietokantoja huomauttamaan indusoivan lääkityksen lopettamiseen liittyvistä erityiskysymyksistä. Lisäksi on hyvä pitää mielessä, että induktorin aloittanut lääkäri ei välttämättä lopeta sitä, vaan joku toinen lääkäri saattaa lopettaa sen esimerkiksi akuutti-

tilanteessa tai lääkitys voi päättyä hoitomyöntyvyysongelmien vuoksi. Jo muutaman päivän karbamatsepiinitauko saattaa johtaa muiden samaan aikaan käytössä olevien lääkkeiden pitoisuuksien suurenemiseen toksisiksi (11).

Karbamatsepiini indusoi eli kiihdyttää myös omaa aineenvaihduntaansa (autoinduktio) pääosin indusoimalla CYP 3A4 -isoentsyymiä. Autoinduktio tapahtuu tavallisesti ensimmäisten 3–5 hoitoviikon aikana. Autoinduktion vuoksi karbamatsepiinin puoliintumisaika lyhenee merkittävästi, 18–55 tunnista 6–18 tuntiin. Käytännössä tämä tarkoittaa sitä, että seerumin karbamatsepiinipitoisuus pienenee merkittävästi (noin 50 %) ensimmäisten hoitoviikkojen aikana, mikä puolestaan saattaa johtaa epileptiseen oirehdintaan autoinduktion aikana. Autoinduktiokin vaihtelee yksilöllisesti, mikä vaikeuttaa muutosten ennakkointia.

## CYP-entsyymien induktio ja lääkeyhteisvaikutukset

Erityisesti iäkkäiden ihmisten lääkkeiden käyttö on yleistynyt kahden viime vuosikymmenen kuluessa. Kuopio 75+ -tutkimus toteutettiin vuosina 1998 ja 2003 (12). Vuosina 1998–2003 vähintään kuutta lääkettä käyttävien osuus 75 vuotta täyttäneistä lisääntyi 54 %:sta kahteen kolmasosaan. Vuonna 2003 vähintään kymmentä lääkettä käytti yli neljännes (28 %) tutkituista. Tavallisimpia lääkeaineryhmiä olivat keskushermostoon vaikuttavat ja sydän- ja verisuonitautien lääkkeet. Sairaudet ja vanhuus lisäävät lääkkeiden yhteisvaikutusten riskiä ja saattavat voimistaa yhteisvaikutusten kliinisiä ilmentymiä.

Tuoreen kotimaisen tutkimuksen mukaan iäkkäiden epilepsiapotilaiden tavallisimpia liitännäissairauksia olivat kohonnut verenpaine, rasva-aineenvaihdunnan häiriö ja iskeeminen aivoverenkiertohäiriö (13). Kahdella kolmasosalla vastikään sairastuneista iäkkäistä epilepsiapotilaista todettiin vähintään yksi mahdollinen kliinisesti merkittävä lääkeyhteisvaikutus karbamatsepiinin kanssa. Tavallisimmin karbamatsepiinin kanssa yhteisvaikutuksia aiheuttavia lääkkeitä olivat kalsiumkanavan salpaajat, statiinit, varfariini ja psyykenlääkkeet (13).

Joidenkin yhteisvaikutusten osalta indusoivan epilepsialääkkeen vaihtoa ei-indusoivaan joudutaan harkitsemaan perusteellisesti. Esimerkiksi liitännäissairaudet saattavat edellyttää solunsalpaaja-, immunosuppressiivista tai glukokortikoidilääkitystä. Kohtauksettoman potilaan epilepsialääkkeen vaihtoon liittyy kuitenkin kohtausten aktivoitumisriski.

## Entsyymi-induktio ja elimistön aineenvaihdunta

CYP-järjestelmä ”löydettiin” 1960-luvulla, ja aluksi arveltiin, että se toimisi ainoastaan vierasaineiden poistamiseksi elimistöstä. Sitten on todettu, että tämän lisäksi CYP-järjestelmä osallistuu merkittävästi myös elimistön sisäisiin aineenvaihduntaprosesseihin (14,15). CYP-entsyymit katalysoivat kolesterolisynteesin tärkeitä vaiheita (16). Lisäksi entsyymit vaikuttavat D-vitamiinin ja steroidien aineenvaihduntaan (17–19). Indusoivat epilepsialääkkeet saattavat tämän vuoksi vaikuttaa monimutkaisten yhteisvaikutusten lisäksi laajemminkin potilaan yleiseen terveydentilaan.

## Vaskulaariset riskitekijät

CYP-järjestelmä osallistuu kolesterolin synteesiin. Indusoiden epilepsialääkkeiden on todettu vaikuttavan lukuisiin serologisiin valtimotautien riskitekijöihin, joihin kuuluvat kolesteroli-, homokysteiniini- ja lipoproteiini (a) -pitoisuudet (20–22). Tulosten perusteella on mahdollista, että indusoivat epilepsialääkkeet lisäävät valtimotautien riskiä. Epidemiologisten tutkimusten mukaan epilepsiapotilaiden valtimotautisairastavuus ja -kuolleisuus on muuta väestöä suurempi.

Kaulavaltimon seinämän sisimmän kerroksen paksaus on itsenäinen valtimotautien riskitekijä, jonka on osoitettu olevan suurentunut erityisesti entsyymi-induktoria käyttävillä mutta myös muilla epilepsiapotilailla (23). Kolesteroliarvojen on havaittu pienentyvän, kun karbamatsepiini vaihdetaan ei-indusoivaan lääkkeeseen (24). Tämä viittaa siihen, että kolesteroliarvojen suurentuminen johtui nimenomaan indusoidusta lääkityksestä. Hiljattain

## Ydinasiat

- ▶ Epilepsian hoidon tavoitteena on kohtauksien ja lääkehaittojen välttäminen.
- ▶ Ensimmäisen epilepsialääkkeen valinta on yksi keskeisimmistä päätöksistä epilepsian lääkehoidossa.
- ▶ Karbamatsepiinin teho ja siedettävyys lasten ja aikuisten paikallisalkuisen epilepsian hoidossa on varsin hyvin dokumentoitu.
- ▶ Paitsi entsyymi-induktorin aloittaminen, myös sen lopettaminen vaatii tarkkuutta.
- ▶ Sytokromi P<sub>450</sub> (CYP) -järjestelmä osallistuu myös elimistön sisäisiin aineenvaihduntaprosesseihin.

julkaistun katsausartikkelin mukaan entsyymi-induktorien karbamatsepiinin ja fenytoiinin käyttö vaikutti epäedullisesti kolesteroliarvoihin, mikä korostaa epilepsiapotilaiden optimaalista vaskulaaririskitekijöiden hoitoa (25).

Epilepsiapotilailla esiintyy tunnetusti enemmän sydän- ja verisuonitauteja verrattuna muuhun väestöön. Lisäksi tiedetään, että karbamatsepiini suurentaa useiden yleisesti tunnettujen vaskulaaristen riskitekijämarkkerien pitoisuutta seerumissa, mutta epidemiologista näyttöä nimenomaan karbamatsepiinin osuudesta ei ole.

Indusoiden epilepsialääkkeiden aiheuttama hyperkolesterolemia saatetaan todeta sattumalta rutiinimaisessa terveystarkastuksessa. Mikäli arvot ovat merkittävästi suurentuneet, lääkehoidon saattaa tulla kyseeseen ilman, että kliinikolla on tietoa epilepsialääkkeen mahdollisesta osallisuudesta löydöksiin. Indusoiden epilepsialääkkeitä käyttävillä potilailla määrätäänkin Yhdysvalloissa 50 % enemmän statineja kuin muita epilepsialääkkeitä käyttävillä (26).

## Luuston terveys

Epilepsiaa sairastavien murtumariski on arvioitu 2–6 kertaa suuremmaksi kuin muun väestön, mikä johtuu sekä epilepsiasta että käytetystä lääkityksestä, erityisesti entsyymi-induktois-

ta (18,27). CYP-järjestelmä osallistuu käytännössä kaikkiin D-vitamiinin aineenvaihdunnan vaiheisiin (27). Indusoivien epilepsialääkkeiden käyttö on joissakin tutkimuksissa yhdistetty D-vitamiinipitoisuuksien pienenemiseen (18,28,29). Vallitsevan hypoteesin mukaan indusoivat epilepsialääkkeet kiihdyttävät D-vitamiinin aineenvaihduntaan osallistuvien entsyymien toimintaa, mikä puolestaan johtaa D-vitamiinin muuntumiseen inaktiiviseksi aineenvaihduntatuotteiksi. Tästä seuraavat D-vitamiinin pääasiallisen varastoitusmuodon, 25-OH-D<sub>3</sub>-vitamiinin eli kalsidiolin, muuttuminen aktiiviseen muotoon, sekundaarinen hyperparatyreoosi ja lopulta luuston heikentyminen (28).

Toisaalta on myös julkaistu useita tutkimuksia, joissa hormonaalisen toiminnan ongelmia ei ole esiintynyt. Esimerkiksi merkittävää vaikutusta poikien murrosikään tai kasvuun ei todettu, vaikka kasvun ja kehityksen aika on erittäin herkkä poikkeavuuksille (30). Vaikutuksia lasten D-vitamiinipitoisuteenkaan ei havaittu (31). Lisäksi myös joidenkin ei-indusoivien epilepsialääkkeiden käyttöön saattaa liittyä luuston heikentymistä (32). Karbamatsepiinin tiedetään pienentävän D-vitamiinipitoisuutta ja vaikuttavan luuntiheyteen. D-vitamiinipitoisuuden pienentymisen yhteyttä karbamatsepiinia käyttävien potilaiden murtumiin ei kuitenkaan ole tutkittu.

## Sukupuolihormonit ja seksuaali-toimintojen häiriöt

CYP-järjestelmä vaikuttaa keskeiseltä niin steroidigeneesissä kuin steroidien endogeenisessä aineenvaihdunnassakin (14). CYP-entsyymien induktio vaikuttanee steroidihormonipitoisuuksiin. Indusoidua epilepsialääkitystä käyttävien potilaiden testosteronipitoisuus on merkittävästi pienempi kuin ei-indusoivan lääkkeen käyttäjien (17,33). Seerumin testosteronipitoisuuden on havaittu korreloivan seksuaalitoimintoihin. Indusoivan epilepsialääkkeen käyttäjien testosteronipitoisuus olikin pienentynyt ja seksuaalitoiminnot heikentyneet verrattuna lamotrigiinin käyttäjiin tai niihin, joilla ei ollut lainkaan epilepsialääkitystä (17). Toisaalta toi-

nessa tutkimuksessa havaintoa ei kyetty toistamaan (34).

Epilepsiaa sairastavilla naisilla indusoidun epilepsialääkityksen käyttö on yhdistetty poikkeaviin sukupuolihormonien eli sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG) sekä testosteroni-, estradioli- ja dehydroepiandrosteronisulfaatin (DHEAS) pitoisuuksien pienenemisiin, mikä saattaa liittyä seksuaalitoimintojen häiriöihin (35–37). Entsyymi-induktorien käyttö saattaa vähentää oraalisen hormonaalisen ehkäisyn tehoa ja siten lisätä ei-toivotun raskauden riskiä (38).

Itse epilepsiaankin liittyy todennäköisesti hormonaalisia häiriöitä. Epileptinen purkaus saattaa vaikuttaa säätelijähormoneja erittäviin rakenteisiin ja siten lisätä näiden hormonien eritystä sekä aiheuttaa hormonaalisia muutoksia. Vaikeahoitoisessa epilepsiassa, erityisesti ohimolohkoepilepsiassa, toistuvat kohtaukset saattavat aiheuttaa pysyviä hormonijärjestelmien toimintahäiriöitä. Koska käytännössä kaikki epilepsiaa sairastavat käyttävät lääkitystä, saattaa epilepsian ja lääkityksen aiheuttamien hormonaalisten vaikutusten erottaminen toisistaan olla hyvin vaikeaa. On myös huomioitava, että monet epilepsialääkkeet vaikuttavat johonkin endokriiniseen järjestelmään (39).

## Lääkkeiden hinta

Uudet lääkkeet ovat tavallisesti vanhempia lääkkeitä kalliimpia, mikä pätee myös epilepsialääkkeisiin. Indusoivien epilepsialääkkeiden käytön perustelu lääkekustannuksilla on kuitenkin nykyisin vaikeaa. Lisäkustannuksia tulee laboratoriotutkimuksista, joita entsyymi-induktorien käytön yhteydessä suositellaan. Entsyymi-induktoreita käytävillä joudutaan muiden lääkkeiden annoksia suurentamaan, mikä lisää kustannuksia. Lisäksi useiden uusien epilepsialääkkeiden patentit ovat joko umpeutuneet tai umpeutumassa lähivuosina, mikä tavallisesti pienentää hintoja.

## Lopuksi

Karbamatsepiinilääkityksen aloittamisen ja lopettamisen yhteydessä jokaisen lääkärin tulisi

arvioida, millaisia mahdollisia muutoksia muiden lääkkeiden aineenvaihdunnassa ja vaikutuksissa saattaa tapahtua sekä kuinka potilasta tulisi seurata. Joissakin tilanteissa karbamatsepiinin aloittamista kannattaa välttää, jos käytössä on jokin toinen potilaan kannalta hyvin tärkeä lääke, mutta osalle potilaista yhteisvaikutusten hallinta annoksia muuttamalla saattaa tulla kyseeseen. Iäkkäiden lääkehoitoon liittyvät erityiskysymykset on syytä pitää mielessä.

On jopa spekuloitu, että karbamatsepiini ei välttämättä olisi hyöty-haittasuhteeltaan paras epilepsian ensisijaislääke uusille epilepsiapotilaille monimutkaisten yhteisvaikutustensa ja mahdollisten aineenvaihduntaongelmiensa

vuoksi etenkin, kun tarjolla on yhtä tehokkaiksi osoitettuja lääkkeitä (27,28,40). Indusoivaa epilepsialääkitystä käyttäville voidaan harkita mahdollisten liittännäissairauksien, kuten osteoporoosin, hyperlipidemian tai seksuaali-toimintojen häiriöiden kliinistä kartoitusta (27,28,40). Kaikissa tilanteissa eri hoitovaihtoehtojen hyödyt ja mahdolliset haitat tulee käydä perusteellisesti läpi potilaan ja tämän omaisten kanssa. ■

\* \* \*

Kiitämme professori Tapani Kerästä käsikirjoituksen kommentoinnista.

**JUSSI MÄKINEN, LT, neurologian erikoislääkäri**  
Lapin keskussairaala

**JUKKA PELTOLA, professori, neurologian erikoislääkäri, ylilääkäri**  
TAYS, toimialue 3, neuroalojen ja kuntoutuksen vastuualue, neurologian vastuuyksikkö  
Tampereen yliopisto, lääketieteellinen tiedekunta

**SIRPA RAINESALO, LT, dosentti, neurologian erikoislääkäri, vastuualuejohtaja, vs. ylilääkäri**  
TAYS, toimialue 3, neuroalojen ja kuntoutuksen vastuualue

**VASTUUTOIMITTAJA**  
Perttu J. Lindsberg

#### **SIDONNAISUUDET**

**Jussi Mäkinen:** Apuraha (Orion tutkimussäätiö, apuraha 2017), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Eisai), luento-/asiantuntijapalkkio (Eisai, UCB)

**Jukka Peltola:** Apuraha (Eisai, Fennomedical), luento-/asiantuntijapalkkio (Eisai, ECB, Medtronic, Orion, Livanova), muut sidonnaisuudet (osakeomistus Neuro Event Labs)

**Sirpa Rainesalo:** Luento-/asiantuntijapalkkio (UCB, Orion)

#### **SUMMARY**

##### **Should carbamazepine be considered first-line treatment for epilepsy?**

Nearly 40 years ago, enzyme induction was recognized as a pharmacologic complication of epilepsy, but awareness of its influence on the metabolism of several endogenous substrates is a much more recent finding. Due to its effects on endogenous metabolic pathways, enzyme induction can alter bone biochemistry, gonadal steroids and lipid markers, contributing to the development of number of comorbidities. It has been suggested that the enzyme-inducing antiepileptic drug carbamazepine should not be recommended as first-line therapy in newly diagnosed epilepsy due the wide range of potential metabolic disturbances and complex drug interactions, especially while multiple effective and well-tolerated drugs are currently available.

**KIRJALLISUUTTA**

1. Karceski S, Morrell MJ, Carpenter D. Treatment of epilepsy in adults: expert opinion. *Epilepsy Behav* 2005;7:1–67.
2. Epilepsiat (aikuiset). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Neurologinen Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2014. [päivitytty 03.02.2014]. [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi).
3. Pelkonen O, Raunio H. Mitä tiedämme lääkeaineiden metaboliasta. *Duodecim* 1998;114:971–7.
4. Nelson DR, Koymans L, Katamaki T, ym. P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature. *Pharmacogenetics* 1996;6:1–42.
5. Neuvonen PJ, Kivistö K. Lääkeaineiden ongelmalliset yhteisvaikutukset. *Duodecim* 1998;114:1039–48.
6. Backman JT, Olkkola KT, Neuvonen PJ. Rifampisin drastically reduces plasma concentrations and effects of oral midazolam. *Clin Pharmacol Ther* 1996;59:7–13.
7. Lamberg TS, Kivistö KT, Neuvonen PJ. Concentrations and effects of busbiron are considerably reduced by rifampisin. *Br J Clin Pharmacol* 1998;45:381–5.
8. Backman JT, Olkkola KT, Ojala M, ym. Concentrations and effects of oral midazolam are greatly reduced in patients treated with carbamazepine or phenytoin. *Epilepsia* 1996;37:253–7.
9. Backman JT, Kivistö KT, Olkkola KT, ym. The area under the plasma concentration-time curve for oral midazolam is 400-fold larger during treatment with itraconazole than with rifampicin. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54:53–8.
10. Magnusson MO, Dahl ML, Cederberg J, ym. Pharmacodynamics of carbamazepine-mediated induction of CYP3A4, CYP1A2, and Pgp as assessed by probe substrates midazolam, caffeine, and digoxin. *Clin Pharmacol Ther* 2008;84:52–62.
11. Strack DK, Leckband SG, Meyer JM. Antipsychotic prescribing practices following withdrawal of concomitant carbamazepine. *J Psychiatr Pract* 2009;15:442–8.
12. Jyrkkä J, Hartikainen S, Sulkava R, ym. Vanhusten monilääkityksen huolen aiheena. Tuloksia Kuopio 75+ tutkimuksesta. *Suom Lääkäril* 2006;61:984–6.
13. Bruun E, Virta LJ, Kälviäinen R, ym. Co-morbidity and clinically significant interactions between antiepileptic drugs and other drugs in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Behav* 2017;73:71–6.
14. Nebert DW, Russell DW. Clinical importance of the cytochromes P450. *Lancet* 2002;360:1155–62.
15. Strolin BM, Ruty B, Baltes E. Induction of endogenous pathways by antiepileptic drugs and risk of fractures: a case-control study among patients with epilepsy. *Fundam Clin Pharmacol* 2005;19:511–29.
16. Patsalos PN, Duncan JS, Shorvon SD. Effect of the removal of individual antiepileptic drugs on antipyrine kinetics, in patients taking polytherapy. *Br J Clin Pharmacol* 1988;26:253–9.
17. Herzog AG, Drislane FW, Schomer DL, ym. Differential effects of antiepileptic drugs on sexual function and hormones in men with epilepsy. *Neurology* 2005;65:1016–20.
18. Valsamis HA, Arora SK, Labban B, ym. Antiepileptic drugs and bone metabolism. *Nutr Metab* 2006;3:36.
19. Mintzer S, Boppana P, Toguri J, ym. Vitamin D levels and bone turnover in epilepsy patients taking carbamazepine or oxcarbazepine. *Epilepsia* 2006;47:510–5.
20. Nikolaos T, Stylianos G, Chrysoula N, ym. The effect of long-term antiepileptic treatment on serum cholesterol (TC, HDL, LDL) and triglyceride levels in adult epileptic patients on monotherapy. *Med Sci Monitor* 2004;10:MT50–2.
21. Apeland T, Mansoor MA, Strandjord RE, ym. Folate, homocysteine and methionine loading in patients on carbamazepine. *Acta Neur Scand* 2001;103:294–9.
22. Bramswig S, Sudhop T, Luers C, ym. Lipoprotein(a) concentration increases during treatment with carbamazepine. *Epilepsia* 2003;44:457–60.
23. Hamed SA, Hamed EA, Hamdy R, ym. Vascular risk factors and oxidative stress as independent predictors of asymptomatic atherosclerosis in adult patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 2007;74:183–92.
24. Isojärvi J, Pakarinen AJ, Lukkarinen O, ym. Liver enzyme induction and serum lipid levels after replacement of carbamazepine with oxcarbazepine. *Epilepsia* 1994;35:1217–20.
25. Vyas MV, Davidson BA, Escalaya L, ym. Antiepileptic drug use for treatment of epilepsy and dyslipidemia: systematic review. *Epilepsy Res* 2015;113:44–67.
26. Mintzer S, Maio V, Foley K. Use of antiepileptic drugs and lipid-lowering agents in the United States. *Epilepsy Behav* 2014;34:105–8.
27. Brodie MJ, Mintzer S, Pack AM, ym. Enzyme induction with antiepileptic drugs: cause for concern? *Epilepsia* 2013;54:11–27.
28. Mintzer S. Metabolic consequences of antiepileptic drugs. *Current Opin Neurol* 2010;23:164–9.
29. Hoikka V, Alhava EM, Karjalainen P, ym. Carbamazepine and bone mineral metabolism. *Acta Neurol Scand* 1984;70:77–80.
30. Goldberg-Stern H, Itzhaki T, Landau Z, ym. Endocrine effects of valproate versus carbamazepine in males with epilepsy: a prospective study. *Horm R Paediatr* 2015;83:332–9.
31. Turan MI, Cayir A, Ozden O, ym. An examination of the mutual effects of valproic acid, carbamazepine, and phenobarbital on 25-hydroxyvitamin D levels and thyroid function tests. *Neuropediatrics* 2014;45:16–21.
32. Meier C, Kraenzlin ME. Antiepileptics and bone health. *Ther Adv Musculosclelet Dis* 2011;3:235–43.
33. Löfgren E, Tapanainen JS, Koivunen R, ym. Effects of carbamazepine and oxcarbazepine on the reproductive endocrine function in women with epilepsy. *Epilepsia* 2006;47:1441–6.
34. Talbot JA, Sheldrick R, Caswell H, ym. Sexual function in men with epilepsy: how important is testosterone? *Neurology* 2008;70:1346–52.
35. Isojärvi JI. Serum steroid hormones and pituitary function in female epileptic patients during carbamazepine therapy. *Epilepsia* 1990;31:438–45.
36. Galimberti CA, Magri F, Copello F, ym. Seizure frequency and cortisol and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) levels in women with epilepsy receiving antiepileptic drug treatment. *Epilepsia* 2005;46:517–23.
37. Galimberti CA, Magri F, Copello F, ym. Changes in sex steroid levels in women with epilepsy on treatment: relationship with antiepileptic therapies and seizure frequency. *Epilepsia* 2009;50(Suppl 1):28–32.
38. Crawford P, Chadwick DJ, Martin C, ym. The interaction of phenytoin and carbamazepine with combined oral contraceptive steroids. *Br J Clin Pharmacol* 1990;30:892–6.
39. Paragliola RM, Prete A, Kaplan PW, ym. Treatment of hypopituitarism receiving antiepileptic drugs. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:132–40.
40. Mintzer S, Mattson RT. Should enzyme-inducing antiepileptic drugs be considered first-line agents? *Epilepsia* 2009;50(Suppl 8):42–50.