

Riesgos de Accidente Cerebrovascular relacionados a Epilepsia.

María Francisca Fajre Caamaño¹, Evelyn Benavides Simón²

ABSTRACT

There is a known relationship between stroke and epilepsy. Both neurological diseases are considered a public health problem, due to their incidence in mortality and reduction of quality of life (QoL). On literature, post-stroke epilepsy is widely described, but post-epilepsy stroke is less reported. However, several epidemiological studies suggest that patients diagnosed with epilepsy have a higher risk of stroke compared to the general population. This review describes different elements that could influence the predisposition of an epileptic patient to present a posterior stroke, in order to identify risk factors to consider in the control of patients with epilepsy.

RESUMEN

Existe una relación conocida entre el accidente cerebrovascular (ACV) y la epilepsia, ambas enfermedades neurológicas consideradas problemas de salud pública, por su incidencia en la mortalidad y reducción de la calidad de vida. En la literatura, se encuentra ampliamente descrita la epilepsia post-ACV, pero existen pocos reportes en relación con el ACV posepilepsia. Sin embargo, varios estudios epidemiológicos sugieren que los pacientes con diagnóstico de epilepsia tienen un mayor riesgo de ACV que la población general. En esta revisión, se describen distintos elementos que podrían influir

en la predisposición de un paciente epiléptico a presentar un ACV posterior, buscando identificar posibles factores de riesgo a considerar en el control de pacientes con epilepsia.

INTRODUCCIÓN

El ACV es una de las principales causas de muerte en el mundo, representando el 11.8% de las defunciones y un 4.5% de las causas de discapacidad ajustadas por año de vida en el registro del Global Burden of Stroke de 2013 (1). En Chile, es actualmente la primera causa de muerte. El único estudio poblacional existente mostró una incidencia de 140 por 100.000 habitantes, con una letalidad de 33% y discapacidad de 20% a los 6 meses (2). Por otro lado, la epilepsia afecta a más de 50 millones de personas en el mundo, y en Chile su prevalencia es de 10-17,7 por 1000 habitantes, según lo publicado en el programa de epilepsia del año 2016 (3). La relación entre ambas enfermedades está bien descrita en la epilepsia post-ACV, no así en el caso del ACV posepilepsia. Sin embargo, varios estudios epidemiológicos sugieren que los pacientes con diagnóstico de epilepsia tienen un mayor riesgo de ACV que la población general.

En 1982, se describió por primera vez la relación entre un ACV y diagnóstico previo de epilepsia (4). Posteriormente, varios estudios han reportado un aumento del riesgo de ACV (de 2 a 5 veces mayor) en pacientes epilépticos (5), y se reconoce a las enfermedades cardiovasculares como la comorbilidad más prevalente en ellos (6). Se ha descrito una mayor mortalidad en pacientes epilépticos con ACV, al compararlos con no epilépticos; y otros reportes revelan

1. Residente de Neurología, Universidad de los Andes.

2. Neurología, Clínica Universidad de los Andes, Clínica Dávila.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Recibido:30-09-2018. Aceptado: 26-10-2018.

que una de las principales causas de muerte en pacientes epilépticos es el ACV (5). Al comparar los factores de riesgo cardiovasculares clásicos, se ha visto que pacientes con epilepsia tienen menos hipertensión y diabetes, pero mayor dislipidemia, con una probabilidad de utilizar estatinas 60% mayor que la población general. Además, se han observado mayores niveles de colesterol en pacientes que utilizan fármacos antiepilépticos (FAEs) inductores enzimáticos (7). Se han propuesto distintas causas de aumento del riesgo vascular en estos pacientes, los que serán presentados en esta revisión.

AUMENTO DEL RIESGO VASCULAR ASOCIADO A FAEs

Debido a que la epilepsia es una enfermedad crónica, la mayoría de los pacientes requieren terapia farmacológica de largo plazo o de por vida. Se ha observado un aumento del riesgo de ACV en pacientes que utilizan FAEs, en comparación con aquellos que no los utilizan (8). Además, algunos estudios muestran una relación dosis-dependiente y tiempo-dependiente con respecto al uso de FAEs y el riesgo de ACV, donde la población joven con epilepsia (20–39 años) tiene un aumento significativo de riesgo comparado con la población sana de la misma edad. Esto, debido a que muchos tienen epilepsia desde temprana edad, y han utilizado FAEs durante largos períodos (9).

Las interacciones farmacocinéticas han sido reconocidas como factores complejos en el manejo de pacientes con epilepsia, pues FAEs ampliamente utilizados se reconocen por su habilidad de inducir o inhibir enzimas como el citocromo P450 (CYP450) y la UDP-glucuroniltransferasa (UGT) (10). Se destacan aquellos FAEs conocidos como *inductores enzimáticos*, que estimulan la acción del CYP450 hepático, tales como fenitoína (FNT), fenobarbital (FB), carbamazepina (CBZ), oxcarbamazepina (OXC) y primidona (PRM); los *inhibidores enzimáticos*, que impiden la acción del

CYP450, como el ácido valproico (AVP); y los *no inductores*, que no interactúan con CYP450, e incluyen a levetiracetam (LVT), lamotrigina (LTG), y topiramato (TPM). Los inductores enzimáticos, además de ser metabolizados por el CYP450, estimulan su acción sobre el metabolismo de ácidos grasos, prostaglandinas y esteroides, por lo que un incremento en su actividad se asocia a un aumento de la síntesis de colesterol (11).

En el estudio de Chen et al., publicado en 2016, se realizó un registro de pacientes con epilepsia, excluyendo aquellos casos con comorbilidades previas. El seguimiento reveló que, dentro de las nuevas patologías desarrolladas, la de mayor incidencia fue la enfermedad cerebrovascular. Del total de casos que cursaron con un ACV, un 87% utilizaba FAEs inductores enzimáticos (12). Estudios posteriores han observado que el uso prolongado de nuevos FAEs, que tienen menor interacción enzimática, podría aumentar de igual manera el riesgo vascular en pacientes con epilepsia (13).

Dentro de los mecanismos conocidos que podrían explicar el mayor riesgo de ACV asociado a uso de FAEs, se encuentran: alteraciones del perfil lipídico, aterosclerosis, aumento de peso, resistencia a la insulina, hiperhomocitemia, y elevación de la proteína C reactiva. Dichos mecanismos serán descritos a continuación.

Alteraciones del perfil lipídico

Dentro del grupo de inductores enzimáticos, el uso de FNT, CBZ y/o FB ha demostrado relación con un aumento del colesterol total (CT), colesterol LDL (LDL-c) y triglicéridos (TG). Por otra parte, las consecuencias de la acción de estos fármacos sobre el colesterol HDL (HDL-c) se han mostrado inconsistentes (5). La OXC, en tanto, se considera un *inductor débil*, con efectos sobre el perfil lipídico similares a los mencionados anteriormente, pero con resultados menos significativos (13).

El AVP es un inhibidor enzimático, y se ha asociado a disminución de LDL-c y CT; sin embargo, otros estudios han sugerido efectos contradictorios, por lo que el resultado se considera incierto (5). Dentro de los FAEs de nueva generación, LVT, LTG y TPM se consideran no inductores, sin ejercer mayores efectos en el perfil lipídico (5). De éstos, solo LVT se ha relacionado con un aumento del LDL-c (13), mientras que los inductores enzimáticos siguen siendo los mayores responsables de las anomalías en el perfil lipídico. Una revisión sistemática realizada por Vyas et al. (Tabla 1) concluye que CBZ, FNT y AVP son los principales FAEs asociados con dislipidemia en pacientes con epilepsia (14).

FAEs y Estatinas

Una forma indirecta de evaluar el aumento de colesterol en pacientes usuarios de FAEs, ha sido su relación con la indicación de uso de estatinas. En pacientes epilépticos tratados con FAEs inductores enzimáticos, se ha reportado una diferencia significativa al compararlos con usuarios de FAEs no-inductores, siendo un 46% más probable la indicación de estatinas en los pacientes del primer grupo (15). A su vez,

al analizar a los pacientes usuarios de FAEs y estatinas, se ha observado que quienes utilizan inductores enzimáticos asocian un LDL-c promedio >100 mg/dL, y requieren un aumento en la dosis de estatinas en comparación con quienes utilizan FAEs no-inductores. Este hallazgo podría traducir un menor efecto de las estatinas en el primer grupo (16).

También se plantea que el aumento de colesterol en usuarios de FAEs inhibidores no se atribuye únicamente a un incremento en su síntesis, sino que también a la influencia de FAEs en la acción de las estatinas. Muchas de las estatinas son sustratos de ciertos tipos de CYP450, y podrían inhibirse en relación con otros fármacos que actúen en este sistema. Atorvastatina, lovastatina y simvastatina se metabolizan por el CYP3A4, fluvastatina por el CYP2C9 y, aunque rosuvastatina no es extensamente metabolizada por este tipo de enzimas, se ha visto alguna interacción con CYP2C9. La FNT y FB inducen la mayoría de las enzimas CYP, lo que conlleva a una disminución de la disponibilidad de estatinas metabolizadas por este sistema. Khandwala reporta un caso de un paciente epiléptico usuario de FNT, quien, a pesar del uso de 3 hipolipemiantes, no alcanzaba

Tabla 1: FAEs y alteraciones del perfil lipídico

Relación CYP450	CT	LDL-c	HDL-c	TG
Inductores				
Fenitoína	↑*	↑*	↑*	↑*
Fenobarbital	↑*	↑*	-	-
Carbamazepina	↑*	↑*	↑*	-
Inductor débil				
Oxcarbazepina	-	↑*	-	-
Inhibidores				
Ácido Valproico	↑*/ ↓*	-	↓*	↑*
No inductores				
Levetiracetam	-	↑*	-	-
Lamotrigina	-	-	-	-
Topiramato	-	-	↓*	-

FAEs: fármacos anti-epilépticos; CT: colesterol total; LDL-c: Low density lipoprotein cholesterol; HDL: High density lipoprotein cholesterol; TG: triglicéridos.

(*): Resultado estadísticamente significativo. (-): Resultado no significativo.

la disminución esperada del LDL-c (la que sólo pudo lograr al suspender la FNT). En su trabajo, postula que la rosuvastatina podría tener un mayor efecto en la disminución del LDL-c en pacientes tratados con FNT, por su bajo metabolismo asociado a CYP (17). Sin embargo, no existen estudios actuales que lo confirmen.

Aún así, se recomienda el uso de estatinas en aquellos pacientes con epilepsia que cuentan con la indicación, pues ha demostrado reducir los niveles de LDL-c, CT, homocisteína y ácido úrico en pacientes epilépticos, sin mayores efectos adversos asociados, y sin un aumento de crisis convulsivas (18).

Engrosamiento medio-intimal de la arteria carótida

El engrosamiento de las capas íntima y media de la arteria carótida se correlaciona fuertemente con el riesgo de ACV isquémico. Un metaanálisis realizado por Lai et al., que reunió 15 estudios, mostró que el grosor medio-intimal de la carótida fue significativamente mayor en pacientes epilépticos recibiendo FAEs. CBZ fue el FAE asociado al mayor grosor medio-intimal, tanto en niños como en adultos, seguido del AVP. FNT no se asoció a un mayor engrosamiento. Solo se incluyeron 2 estudios con LTG, ambos con resultados no concluyentes (19).

Otros marcadores de riesgo cardiovascular

• Lipoproteína a (Lp(a))

La Lp(a) es una apolipoproteína unida a una partícula análoga a LDL-c, y se considera un factor de riesgo independiente para enfermedad coronaria. Varios estudios han demostrado una asociación consistente entre el aumento de Lp(a) y la utilización de CBZ (11).

• Proteína C Reactiva (PCR)

El valor basal de la PCR se encuentra elevado en pacientes que utilizan combinaciones de FAEs, comparado con controles (20). Altas

concentraciones de PCR han demostrado activar la vía extrínseca de la cascada de coagulación, y participan del proceso de aterosclerosis (5).

• Homocisteína (Hcy)

La Hcy es un aminoácido no esencial con propiedades protrombóticas, considerado como factor de riesgo independiente para el desarrollo de ACV y demencia. Se ha reportado un aumento de Hcy en usuarios de CBZ, OXC, FB, TPM y PRM; por otro lado, se han observado resultados inconsistentes para VPA y LVT, y una ausencia de cambios significativos en los pacientes tratados con LTG (5).

El incremento en Hcy se atribuye a una posible depleción de folato, vitamina B6 y B12, todos ellos cofactores en el metabolismo de Hcy. Debido a esto, algunos autores sugieren la suplementación con folato para normalizar los niveles de Hcy en pacientes tratados con inductores o TPM (11).

En la **Tabla 2** se resumen algunos datos reportados en relación con los 3 factores anteriormente mencionados.

Obesidad, Resistencia a la Insulina y Síndrome Metabólico

Dentro de los FAEs que se asocian a aumento de peso, se encuentran el AVP, CBZ, FNT, gabapentina (GBP), vigabatrina (VGB) y pregabalina (PGB). El aumento de peso se ve potenciado en pacientes con politerapia versus aquellos en monoterapia. LVT y LTG no tienen efectos sobre el peso, y una disminución de éste se ha relacionado al felbamato (FBM), TPM y zonisamida (ZNS). Con respecto al aumento de la resistencia a la insulina, se ha visto una asociación con el AVP y con FNT (5).

Es conocido que el AVP genera un síndrome metabólico, explicado por el alza de peso secundaria a disfunción de la regulación hipotálamica: el incremento de la transmisión GABA

produce aumento de apetito y preferencia por alimentos calóricos. Además, se ha observado resistencia a la insulina y a la leptina, asociado a hiperinsulinemia e hiperleptinemia. En un estudio prospectivo, se examinaron los efectos del tratamiento con AVP en niños y adolescentes, dentro de los cuales el 40,4% tuvo un aumento de peso; en dicho subgrupo, un 43,5% desarrolló un síndrome metabólico a los 2 años de seguimiento (21). Al analizar población adulta con diagnóstico reciente de epilepsia, comparando aquellos en monoterapia con AVP contra aquellos sin FAEs, se observó una asociación entre el inicio de tratamiento y un aumento de factores de riesgo para el desarrollo de síndrome metabólico (hiperinsulinemia, resistencia a la insulina y estrés oxidativo), pero con una reducción significativa del CT y del LDL-c (22). Se ha reportado que CBZ podría tener un riesgo similar que el AVP de generar un síndrome metabólico (23).

Interacción de FAEs con Anticoagulantes

La warfarina es metabolizada por CYP450, y existe evidencia de que al utilizar fármacos inhibidores de CYP, ocurre una respuesta que potencia el efecto anticoagulante (24). Se co-

nocen pocos estudios que demuestren la interacción de warfarina con inductores de CYP, y se postula que el efecto anticoagulante disminuiría en estos pacientes. En otro estudio reciente, al iniciar un FAE inductor enzimático (CBZ, OXC, FNT o FB) en pacientes usuarios crónicos de warfarina, se efectuaron mediciones 90 días antes y 90 días después del inicio del FAE. Se observó un aumento significativo en la dosis de warfarina respecto del INR (de 13 mg/INR a 18 mg/INR), al igual que la dosis promedio semanal de warfarina (de 33 mg a 37 mg). Al analizar los FAEs por separado, CBZ fue el único con una diferencia estadísticamente significativa; sin embargo, CBZ constituyó alrededor del 60% de los FAEs utilizados, por lo que se requieren investigaciones que incluyan un mayor número de usuarios de OXC, FNT y FB (25).

Con respecto a los anticoagulantes no antagonistas de vitamina K o anticoagulantes directos (DOAC, por sus siglas en inglés), se ha visto que rivaroxabán y apixabán interactúan con CYP3A4 y P-gp (proteína relacionada a la absorción intestinal y eliminación renal), mientras que dabigatrán sólo se relaciona a P-gp. La inducción de ambos sistemas de proteínas

Tabla 2: Otros marcadores de riesgo cardiovascular

Relación CYP450	Lp(a)	PCR	Hcy
Inductores			
Fenitoina	↑*	↑^	↑^
Fenobarbital	↑*	?	↑^
Carbamazepina	↑*	↑^	↑*
Inductor débil			
Oxcarbamazepina	↑*	?	↑*
Inhibidores			
Ácido Valproico	↑*/ ↓	?	↑*/ ↓
No inductores			
Levetiracetam	-	?	-
Lamotrigina	-	?	-
Topiramato	↑*	?	↑*

Lp(a): Lipoproteína a; PCR: Proteína C Reactiva; Hcy: Homocisteína.

(*): Estadísticamente significativo en revisión sistemática (14); (-): No significativo; (^): Estudios simples o reportes de corte transversal (11); (?): Sin datos.

puede disminuir los niveles de los DOACs, reduciendo su efecto anticoagulante y aumentando el riesgo de embolía. De manera inversa, la inhibición de estos sistemas puede aumentar los niveles del fármaco anticoagulante, con el consiguiente mayor riesgo de hemorragia. Los estudios disponibles han entregado poca evidencia acerca de la interacción entre anticoagulantes y FAEs inhibidores enzimáticos; los únicos reportes en humanos muestran una inducción de P-gp con CBZ y una inducción de CYP3A4 con CBZ, OXC y FNT, mostrando reducción en los niveles de dabigatrán y rivaroxabán (26).

Interacción de FAEs con Antiagregantes Plaquetarios

Si bien se ha demostrado una interacción farmacológica entre aspirina y AVP, no se ha descrito influencia en la acción antiplaquetaria. De hecho, es aspirina la que aumenta la fracción libre de AVP al unirse a albúmina, reportándose casos de intoxicación por AVP (27). Con respecto al clopidogrel, es un fármaco metabolizado por el sistema CYP450, por lo que podría existir una relación con los FAEs inductores enzimáticos, aunque no existen datos al respecto (28). En la actualidad, no hay evidencia que demuestre que el uso concomitante de FAEs y antiplaquetarios disminuya la acción de estos últimos.

AUMENTO DEL RIESGO VASCULAR ASOCIADO A EPILEPSIA Y CRISIS EPILEPTICAS

Se ha reportado un mayor riesgo de ACV en pacientes con epilepsia sin tratamiento respecto de la población general (8), lo que demuestra que no solo los FAEs suman un riesgo vascular, sino que la misma enfermedad generaría cierta predisposición. En pacientes que nunca han recibido FAEs, se ha descrito aumento de Hcy, engrosamiento medio-intimal de la carótida, disminución de HDL-c y disminución de glutatión peroxidasa (antioxidante). Todos re-

presentan factores que contribuyen al aumento de la aterosclerosis (29). Se postula que las crisis convulsivas podrían tener un rol en el desarrollo de ACV posterior a la epilepsia, pero se requieren mayores estudios para sustentar esta hipótesis.

Crisis convulsivas y arritmias

Se ha visto una mayor susceptibilidad a arritmias en pacientes con epilepsia, ya sea por predisposición genética y/o disfunción autonómica crónica inducida por las crisis. La asistolia y bradicardia son los hallazgos electrocardiográficos más frecuentes y se generan en su mayoría durante las crisis, particularmente en crisis focales propias de epilepsia del lóbulo temporal. Por otra parte, arritmias como la fibrilación auricular (FA) y la fibrilación ventricular (FV) se han observado durante el período posictal que sigue a una crisis convulsiva (tónico-clónica generalizada), asociándose a complicaciones tromboembólicas y muerte súbita (30). Herskovitz y Schiller reportaron 5 casos de pacientes con crisis epilépticas que desarrollaron una FA (uno de ellos tuvo un flutter auricular), advirtiendo ciertos elementos comunes en su evolución: presencia de crisis tónico-clónicas de inicio generalizado, resolución espontánea de la FA dentro de las horas siguientes a la crisis, y estudio con ecocardiograma sin evidencia de daño estructural (31).

Se han planteado 2 mecanismos de FA paroxística en ausencia de daño estructural: el primero es mediado por actividad vagal, y el segundo -menos frecuente- es derivado de la actividad adrenérgica. El primer escenario ocurre mayormente en hombres adultos, de entre 30 y 50 años, en quienes el aumento del tono vagal facilita la formación de circuitos de reentrada, tales como el flutter auricular. El tono vagal es máximo durante el sueño, y es por esto que pueden ocurrir FA paroxísticas durante el período de sueño (31). Además, se ha visto que las crisis convulsivas generan liberación de catecolaminas y aumentan la actividad simpática,

lo que posteriormente puede gatillar una FA o FV (30).

CONCLUSIÓN

El ACV posepilepsia cuenta con pocas descripciones detalladas en la literatura. Aun así, los estudios epidemiológicos han reportado un aumento del riesgo de ACV, el que es 2 a 5 veces mayor en pacientes con epilepsia (5). En este grupo de pacientes, se reconoce a las enfermedades cardiovasculares como la comorbilidad más prevalente (6) y al ACV como la principal causa de muerte (5).

El uso de FAEs está relacionado con el aumento de ACV, encontrándose una mayor asociación con los FAEs inductores enzimáticos. Éstos son metabolizados por el CYP450, influyen en el metabolismo de ácidos grasos y en el aumento de la síntesis de colesterol (11). Al analizar los efectos sobre el perfil lipídico, se ha visto un incremento significativo de CT y LDL-c en pacientes usuarios de FNT, FB y CBZ. Los resultados con respecto a AVP son contradictorios, pues algunos autores lo han asociado a disminución de LDL-c y CT, mientras otros estudios muestran efectos opuestos (5). Sí se ha demostrado su fuerte relación con el síndrome metabólico (22), el que también se ha descrito en pacientes tratados con CBZ (23). Entre los FAEs de nueva generación, solo LVT se ha relacionado con un aumento del LDL-c, pero en menor medida que los inhibidores enzimáticos (13). Otro elemento que asocia un mayor riesgo aterotrombótico es el menor efecto de las estatinas en pacientes con FAEs inductores enzimáticos (16) al igual que el engrosamiento medio-intimal de la arteria carótida, relacionado principalmente a CBZ y AVP (19). Otros factores de riesgo metabólico vinculados con el uso de FAEs inductores enzimáticos, son el aumento de Lp(a), PCR y Hcy (11).

En pacientes anticoagulados, se ha reportado que al utilizar FAEs inductores enzimáticos se requieren mayores dosis de warfarina para lograr INR en rango (25). Con respecto a los

DOACs, se ha visto una reducción de los niveles de dabigatrán y rivaroxabán en usuarios de CBZ, OXC y FNT (26), lo que podría aumentar el riesgo embólico. Actualmente, no existe evidencia que demuestre que el uso simultáneo de FAEs y antiplaquetarios disminuya la acción de estos últimos (27). Existen pocas descripciones acerca del riesgo de ACV relacionado con las crisis epilépticas propiamente tales, pero se ha reportado el desarrollo de FA en algunos pacientes durante el período posictal (31).

Por todo lo anterior, es importante tomar conocimiento de que el paciente con diagnóstico de epilepsia tiene un riesgo cardiovascular aumentado y, por lo tanto, un riesgo mayor de ACV. El seguimiento del paciente no debe basarse exclusivamente en el control de las crisis, sino también en la reducción de los factores aterotrombóticos, control del perfil lipídico y promoción de hábitos de vida saludable. Estas consideraciones deben ser incorporadas al momento de elegir el tipo de FAE, procurando utilizar el fármaco más adecuado para la situación clínica de cada paciente.

REFERENCIAS

1. Feigin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P, Norrving B, Mensah GA, Bennett DA, et al. Update on the Global Burden of Ischemic and Hemorrhagic Stroke in 1990-2013: The GBD 2013 Study. *Neuroepidemiology*. 2015;45(3):161-76.
2. Lavados PM, Sacks C, Prina L, Escobar A, Tossi C, Araya F, et al. Incidence, 30-day case-fatality rate, and prognosis of stroke in Iquique, Chile: a 2-year community-based prospective study (PISCIS project). *Lancet Lond Engl*. 2005 Jul 25;365(9478):2206-15.
3. Lilian Cuadra Olmos, Ministerio de Salud. Programa de Epilepsia en Chile 2016. Ministerio de Salud, Chile; 2016.
4. Barolin GS. The cerebrovascular epilepsies. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*. 1982;(35):287-95.

5. Jin J, Chen R, Xiao Z. Post-epilepsy stroke: A review. *Expert Rev Neurother*. 2016;16(3):341–9.
6. Gaitatzis A, Carroll K, Majeed A, W Sander J. The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population. *Epilepsia*. 2004 Dec;45(12):1613–22.
7. Vivanco-Hidalgo RM, Elosua R, Gómez González A, Moreira A, Díez L, Grau M, et al. People with epilepsy receive more statins than the general population but have no higher cardiovascular risk: results from a cross-sectional study. *Eur J Neurol*. 2017;24(2):419–26.
8. Olesen JB, Abildstrøm SZ, Erdal J, Gislason GH, Weeke P, Andersson C, et al. Effects of epilepsy and selected antiepileptic drugs on risk of myocardial infarction, stroke, and death in patients with or without previous stroke: a nationwide cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011 Sep;20(9):964–71.
9. Chang C-S, Liao C-H, Lin C-C, Lane H-Y, Sung F-C, Kao C-H. Patients with epilepsy are at an increased risk of subsequent stroke: a population-based cohort study. *Seizure*. 2014 May;23(5):377–81.
10. Fuhr U. Induction of drug metabolising enzymes: pharmacokinetic and toxicological consequences in humans. *Clin Pharmacokin*. 2000 Jun;38(6):493–504.
11. Lopinto-Khoury C, Mintzer S. Antiepileptic drugs and markers of vascular risk. *Curr Treat Options Neurol*. 2010 Jul;12(4):300–8.
12. Chen Z, Liew D, Kwan P. Excess mortality and hospitalized morbidity in newly treated epilepsy patients. *Neurology*. 2016 Aug 16;87(7):718–25.
13. Kim DW, Lee S-Y, Shon Y-M, Kim JH. Effects of new antiepileptic drugs on circulatory markers for vascular risk in patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia*. 2013 Oct;54(10):e146-149.
14. Vyas MV, Davidson BA, Escalaya L, Costella J, Saposnik G, Burneo JG. Antiepileptic drug use for treatment of epilepsy and dyslipidemia: Systematic review. *Epilepsy Res*. 2015 Jul;113:44–67.
15. Mintzer S, Maio V, Foley K. Use of antiepileptic drugs and lipid-lowering agents in the United States. *Epilepsy Behav EB*. 2014 May;34:105–8.
16. Candrilli SD, Manjunath R, Davis KL, Gidal BE. The association between antiepileptic drug and HMG-CoA reductase inhibitor co-medication and cholesterol management in patients with epilepsy. *Epilepsy Res*. 2010 Oct;91(2–3):260–6.
17. Khandwala HM. Lipid lowering inefficacy of high-dose statin therapy due to concurrent use of phenytoin. *South Med J*. 2006 Dec;99(12):1385–7.
18. Kim DW, Kim HK, Bae E-K. The effects of lifestyle modification and statin therapy on the circulatory markers for vascular risk in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav EB*. 2017;76:133–5.
19. Lai Q, Shen C, Zheng Y, Zhang Y, Guo Y, Ding M. Effects of Antiepileptic Drugs on the Carotid Artery Intima-Media Thickness in Epileptic Patients. *J Clin Neurol Seoul Korea*. 2017 Oct;13(4):371–9.
20. Tan T-Y, Lu C-H, Chuang H-Y, Lin T-K, Liou C-W, Chang W-N, et al. Long-term antiepileptic drug therapy contributes to the acceleration of atherosclerosis. *Epilepsia*. 2009 Jun;50(6):1579–86.
21. Belcastro V, D'Egidio C, Striano P, Verrotti A. Metabolic and endocrine effects of valproic acid chronic treatment. *Epilepsy Res*. 2013 Nov;107(1–2):1–8.
22. Nisha Y, Bobby Z, Wadwekar V. Biochemical derangements related to metabolic syndrome in epileptic patients on treatment with valproic acid. *Seizure*. 2018 Jun 5;60:57–60.
23. Rakitin A, Köks S, Haldre S. Metabolic syndrome and anticonvulsants: A comparative study of valproic acid and carbamazepine. *Seizure*. 2016 May;38:11–6.
24. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, et al. Systematic overview of warfarin and

- its drug and food interactions. *Arch Intern Med.* 2005 May 23;165(10):1095–106.
25. Clark NP, Hoang K, Delate T, Horn JR, Witt DM. Warfarin Interaction With Hepatic Cytochrome P-450 Enzyme-Inducing Anticonvulsants. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb.* 2018 Jan;24(1):172–8.
 26. Stöllberger C, Finsterer J. Interactions between non-vitamin K oral anticoagulants and antiepileptic drugs. *Epilepsy Res.* 2016;126:98–101.
 27. de Leon J, Kiesel JL, Fleming MW, Strobl B. Valproic Acid Toxicity Associated With Low Dose of Aspirin and Low Total Valproic Acid Levels: A Case Report. *J Clin Psychopharmacol.* 2009 Oct;29(5):509.
 28. Kazui M, Nishiya Y, Ishizuka T, Hagiwara K, Farid NA, Okazaki O, et al. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* 2010 Jan;38(1):92–9.
 29. Hamed SA, Hamed EA, Hamdy R, Nabeshima T. Vascular risk factors and oxidative stress as independent predictors of asymptomatic atherosclerosis in adult patients with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2007 May;74(2–3):183–92.
 30. van der Lende M, Surges R, Sander JW, Thijs RD. Cardiac arrhythmias during or after epileptic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016 Jan;87(1):69–74.
 31. Herskovitz M, Schiller Y. Atrial fibrillation associated with epileptic seizures. *Arch Neurol.* 2012 Sep;69(9):1197–9.