



Farmakokinetické a farmakodynamické lékové interakce antiepileptik

Milan Grundmann¹, Ivana Kacířová^{1,2}

¹Ústav klinické farmakologie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava

²Oddělení klinické farmakologie, Ústav laboratorní medicíny, Fakultní nemocnice Ostrava

U přibližně 30 % epileptiků je ke kontrole záchvatů potřebná kombinaci dvou a více antiepileptik. Epilepsie je navíc chronické onemocnění vyžadující dlouholetou terapii, ke které je často nutné přidat další medikaci k léčbě neepileptických komorbidit. Nelze zapomenout ani na řadu volně prodejných léčiv, které pacienti užívají. Tyto faktory jsou důvodem, proč je riziko lékových interakcí u antiepileptik vysoké.

Klíčová slova: epilepsie, antiepileptika, interakce, terapeutické monitorování léčiv.

Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of antiepileptic drugs

Approximately 30 % of patients with epilepsy are refractory to monotherapy and are invariably prescribed two or more antiepileptic drugs to control seizures. Because of the long-term nature of epilepsy treatment, it is inevitable that patients will be prescribed nonepilepsy drugs to treat comorbidities. Furthermore, patients with epilepsy may use over-the-counter medications. For these reasons, the propensity of drug-drug interactions is high.

Key words: epilepsy, antiepileptic drugs, interaction, therapeutic drug monitoring.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. Milan Grundmann, CSc., milan.grundmann@osu.cz
Ústav klinické farmakologie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita
Syllabova 19, 703 00 Ostrava

Převzato z: Klin Farmakol Farm 2021; 35(1): 12–18
Článek přijat redakcí: 17. 2. 2021
Článek přijat k publikaci: 18. 3. 2021



O existenci záchvatů jsou si lidé vědomi již od pravěku, přičemž první záznamy s popisy epileptických stavů spolu s používanou terminologií se objevují v období 2500 let před naším letopočtem (1). Prvním antiepileptikem (AEP) se stal v roce 1857 bromid draselný, který byl v roce 1912 nahrazen dosud užívaným fenobarbitalem (2). V současnosti je v České republice ve skupině antiepileptik (ATC skupina N03) registrováno 23 léčivých látek, klobazam je řazen mezi psycholeptika (ATC skupina N05). Monoterapie AEP umožňuje kontrolu epileptických záchvatů asi u 70 % pacientů, u zbývajících 30 % je potřebná kombinace dvou i více léčiv. Kromě své hlavní indikace léčby epilepsie se řada AEP užívá i při jiných diagnózách, jako jsou neuropatie, neuralgie, bipolární afektivní porucha a další. Epilepsie je bohužel chronické onemocnění vyžadující dlouhodobou, často i celoživotní farmakoterapii, ke které je většinou potřeba přidat další medikaci k léčbě neepileptických komorbidit. Nelze zapomenout ani na řadu volně prodejných léčiv, potravinových doplňků a rostlinných produktů, které pacienti často užívají i bez vědomí ošetřujícího lékaře. Tyto faktory jsou důvodem, proč je riziko lékových interakcí u AEP vysoké (3). Obecně zde platí, že látka pojmenovaná jako „perpetrator“ (pachatel) pozměňuje schopnosti souběžně užívaného léčiva označeného jako „victim“ (oběť) (4). Výsledek interakce může být buď prospěšný, kdy dojde ke zlepšení terapeutického účinku, nebo škodlivý, jestliže se zvýší riziko nežádoucího účinku nebo sníží terapeutický efekt léčiva. Skutečný vliv lékové interakce je však v konkrétním případě velice obtížné predikovat vzhledem k významné interindividuální variabilitě mezi pacienty. Zde platí slova jednoho ze zakladatelů moderní farmakoterapie Sira Williama Oslera, vyřčená v roce 1903 (5): „*Variability is the law of life, and as no two faces are the same, so no two bodies are alike, and no two individuals*

react alike and behave alike under abnormal conditions which we know as disease“, (pozn. volný překlad autorů: „*Variabilita je zákonem života a tak, jako nejsou stejné dvě tváře, tak nejsou stejná dvě těla a dva jedinci nereagují stejně a nechovají se stejně za abnormálních podmínek, které jsou známy jako nemoci.*“). Kromě vlastní interakce mezi léčivy se na výsledném klinickém projevu může podílet genetický polymorfismus jak metabolizujících enzymů, tak lékových transportérů, souběžná hepatální nebo renální insuficience ovlivňující distribuci, metabolismus a exkreci léčiva, nebo změna farmakokinetiky léčiv způsobená změnou fyziologického stavu (těhotenství, kojení) či věkem (novorozenci, děti, senioři). Nelze zapomínat ani na to, že léková interakce neovlivňuje klinický stav pacienta pouze při přidání léčiva ke stávající medikaci, ale také po jeho vyjmutí, kdy může opačným způsobem dojít u zbývajících léčiv ke snížení nebo zvýšení účinnosti či zvýšení rizika toxicity. K objektivizaci vlivu uvedených faktorů na výslednou aktuální plazmatickou koncentraci AEP a pomůckou k nejvhodnější úpravě dávkování k dosažení optimální kompenzace klinického stavu konkrétního pacienta je terapeutické monitorování léčiv (TDM). Tato metoda oboru klinické farmakologie byla zavedena v padesátých a začátkem šedesátých let minulého století Buchthalem a jeho skupinou, která našla souvislost mezi plazmatickou koncentrací fenytoinu a fenobarbitalu s kontrolou záchvatů a toxicitou centrálního nervového systému (6). Od sedmdesátých let je terapeutické monitorování AEP součástí rutinní klinické praxe a je také známkou multidisciplinární spolupráce mezi farmakology, farmaceuty, toxikology, neurology a pediatri s cílem optimalizace farmakoterapie u individuálních pacientů tak, aby bylo dosaženo potlačení epileptických záchvatů s minimalizací nežádoucích účinků AEP (3). Tato metoda umožňuje posoudit nejen vliv



lékových interakcí, ale také intra- a interindividuální variabilitu farmakokinetiky AEP, případnou toxicitu a pacientovu adherenci k léčbě. U většiny AEP je uváděno referenční rozmezí, které definuje sérové koncentrace, při kterých je u většiny pacientů očekáváno dosažení optimální klinické odpovědi. Přesto však může část pacientů vyžadovat koncentrace mimo tato referenční rozmezí. Proto by v těchto případech měla být terapie vedena na základě „individuální terapeutické koncentrace“, tedy koncentrace, při které je dosažen stav bez záchvatů s dobrou snášenlivostí medikace, případně jako nejlepší kompromis mezi zlepšením kontroly záchvatů a na koncentraci závislými nežádoucími účinky. TDM tak přispívá k personalizaci farmakoterapie epilepsie (7). Téma lékové interakce antiepileptik je velice rozsáhlé a autoři přehledových publikací se proto většinou zaměřují zejména na problematiku metabolizujících enzymů (3, 8). Proto jsme se pokusili přidat také nejnovější informace týkající se dalších částí farmakokinetiky (např. lékové interakce na úrovni absorpce nebo lékových transportérů) i interakcí antiepileptik se složkami potravy. Lékové interakce lze rozdělit na dva základní typy, a to interakce farmakokinetické a farmakodynamické.

Farmakokinetické interakce

Farmakokinetické interakce jsou spojeny se změnou koncentrace léčiva a/nebo jeho metabolitů v periferním plazmatickém prostoru a v případě centrálně účinkujících léčiv (včetně AEP) také v centrálním kompartmentu (např. v mozkomíšním moku nebo v extracelulární tekutině v místě působení léčiva). Tento typ interakcí se může vyskytnout v jakékoliv části farmakokinetiky, tj. v průběhu absorpce, distribuce, metabolismu nebo exkrece.

Absorpce

Lékové interakce AEP nejsou během absorpce časté. Jako příklad bývá některými autory uváděn vliv současně užívaných antacid, která mohou snižovat absorpci některých AEP (např. fenytoinu, fenobarbitalu, karbamazepinu a gabapentinu) v důsledku snížení acidity žaludku a tvorby nerozpustných komplexů (9). Známá je také interakce AEP s enterální výživou, obvykle podávanou nasogastrickou sondou, jejímž výsledkem může být snížení plazmatické koncentrace AEP vedoucí k redukci jeho terapeutického účinku a zvýšení rizika vzniku záchvatů. Tyto případy jsou popisovány zejména u fenytoinu (10), přičemž japonští autoři spojují pokles plazmatické koncentrace tohoto AEP zejména s podáváním enterální výživy obsahující vlákninu a doporučují nejprve podat fenytoin a až za 2 hodiny poté aplikovat enterální výživu (11, 12). Tato farmakokinetická interakce s enterální výživou obsahující vlákninu je nově popisována na zvířecím modelu i u karbamazepinu (13). Stejný výsledek, tj. snížení absorpce vedoucí ke snížení plazmatické koncentrace a dekompenzaci klinického stavu prokázala také zatím jediná kazuistika u pacienta, kterému byla souběžně podávána kyselina valproová tentokrát s proteinovým doplňkem do perkutánní endoskopické gastrostomie (14). Vhodnou pomůckou pro podávání léčiv sondou je doporučení Pracovní skupiny České odborné společnosti klinické farmacie ČLS JEP uvedené na webových stránkách: <https://www.coskf.cz/spolecnost/pracovni-skupiny/pracovni-skupina-pro-podani-leciv-sondou/doporuceni-coskf-pro-podani-leciv-sondou>.

Distribuce

Po dosažení systémové cirkulace se léčiva v různé míře vážou na plazmatické bílkoviny, nejčastěji albumin (tabulka 1). V případě kombinace léčiv (včetně AEP) dochází k soutěžení o tato vazebná místa, což může vyústit ve



vytlačení AEP z vazby na plazmatický albumin a tím ve zvýšení tzv. volné (neboli nevázané) frakce léčiva. Tato volná část je poté schopná interagovat jak s buněčnými receptory (je tedy farmakologicky aktivní), tak s hepatálními metabolizujícími enzymy, přičemž její výsledná koncentrace závisí na dávce léčiva a jeho hepatální clearance. Z tohoto důvodu je u AEP silně vázaných na plazmatické bílkoviny vhodné monitorovat nejen celkovou, ale také volnou koncentraci. Nejtypičtějším příkladem je kombinace fenytoinu (DPH) s kyselinou valproovou (VPA), kdy VPA nejenže vytlačuje DPH z vazby na plazmatický albumin, ale také inhibuje jeho saturabilní metabolismus. Výsledkem této kombinované interakce může být snížení celkové plazmatické koncentrace DPH, která však nevyžaduje úpravu dávky, protože nevázaná (farmakologicky aktivní) koncentrace není ovlivněna. V některých případech však přidání VPA k již nastavené dávce DPH může vést ke zvýšení jak celkové, tak volné koncentrace DPH a k intoxikaci. Jestliže se u pacienta objeví známky toxicity, měla by být dávka DPH snížena. Zvláštní pozornost si navíc zaslouží pacienti s hypoalbuminemií různého původu (15).

Metabolismus

Metabolismus je nejvýznamnějším mechanismem eliminace léčiv, který zodpovídá za většinu klinicky významných interakcí antiepileptik. Metabolické procesy, jako je konjugace pomocí uridin 5'-difosfo-glukuronyl transferáz (UGTs) a beta-oxidace, jsou v případě AEP relevantní, avšak nejvýznamnější roli zde má systém cytochromu P450 (CYP). Do metabolismu AEP je zapojeno deset různých isoenzymů CYP (1A1, 1A2, 2A6, 2B, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4, tabulka 1), přičemž tři z nich jsou považovány z hlediska interakcí AEP za zvláště významné: CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4. Isoenzymy systému UGTs se uplatňují zejména u es-

likarbazepinu, lamotriginu a kyseliny valproové (tabulka 1). Farmaka, která jsou daným isoenzymem metabolizována, se označují jako „substráty“. Řada léčiv jak ze skupiny AEP (tabulka 2), tak mnoha dalších terapeutických skupin (tabulka 3) je schopna funkci isoenzymů CYP P450 nebo UGTs zvýšit („induktory“) nebo snížit („inhibitory“). Výsledkem působení „induktorů“ je zvýšená metabolizace „substrátů“ vedoucí ke snížení jejich účinku, naopak vlivem „inhibitorů“ může dojít ke snížené metabolizaci „substrátů“ a intoxikaci pacienta (graf 1). V případě podávání „substrátu“ ve formě neúčinného proléčiva, které se v organismu musí nejprve metabolizovat na farmakologicky aktivní metabolit, je účinek opačný. Přidaný „induktor“ zvyšuje metabolizaci tohoto „substrátu“ na aktivní metabolit s rizikem zvýšení jeho účinku a toxicity, naopak „inhibitor“ snižuje metabolizaci proléčiva na účinnou formu a tím dochází ke snížení jeho terapeutického účinku. Tento proces je závislý na dávce (respektive koncentraci) daného léčiva a může zahrnovat několik různých isoenzymů CYP P450, UGTs nebo obou systémů současně. Některá léčiva mohou u určitého isoenzymu působit jako induktor a u jiného isoenzymu jako inhibitor. Co se týká vlastních antiepileptik, fenobarbital, primidon, fenytoin a karbamazepin působí jako hlavní induktory isoenzymů CYP P450, zatímco kyselina valproová je známým inhibitorem. Kromě indukčního vlivu na isoenzymy CYP P450 jsou uvedené AEP současně induktory isoenzymů skupiny UGTs, kyselina valproová v tomto systému působí také jako inhibitor. Karbamazepin je navíc cestou CYP3A4 schopen během prvních tří týdnů po nasazení indukovat svůj vlastní metabolismus (autoindukce). Interakce zahrnující indukci metabolizujících enzymů probíhají pomaleji než interakce inhibiční, protože indukce vyžaduje syntézu nových proteinů a může tedy trvat několik dní nebo i týdnů než

**Tab. 1.** Základní charakteristika antiepileptik – vazba na plazmatické bílkoviny a způsob eliminace (2, 3, 19)

antiepileptikum	vazba na bílkoviny plazmy	způsob eliminace
brivaracetam	35 %	amidáza, CYP2C19
diazepam	98 %	CYP: 3A4, 2C19
eslikarbazepin	44 %	esterázy, UGT: 1A4, 1A9, 2B4, 2B7, 2B17
ethosuximid	22 %	CYP: 3A, 2E1, 2B
fenobarbital	48 %	CYP: 2C9, 2C19, 2E1
fenytoin	92 %	CYP: 2C9, 2C19
gabapentin	0 %	renálně v nezměněné formě
kanabidiol	94 %	CYP: 2C19, 3A4, 2C9, 1A1, 1A2, 2D6; UGT: 1A7, 1A9, 2B7
karbamazepin	75 %	CYP: 1A2, 2C8, 3A4 (epoxid metabolizován epoxid-hydrolázou)
klobazam	90 %	CYP: 3A4, 2C19
klonazepam	90 %	CYP3A4
lakosamid	14 %	CYP: 2C19, 2C9, 3A4
lamotrigin	66 %	UGT: 1A1, 1A4, 2B7
levetiracetam	3 %	esteráza B, 70 % renálně v nezměněné formě
perampanel	98 %	CYP3A4
pregabalin	0 %	renálně v nezměněné formě
primidon	33 %	CYP: 2C9, 2C19
rufinamid	28 %	hydrolýza nezávislá na CYPs
stiripentol	96 %	CYP: 1A2, 2C19, 3A4
sultiam	29 %	částečná metabolizace v játrech neznámými enzymy
tiagabin	98 %	CYP3A4



Tab. 1. Pokračování

topiramát	20 %	neidentifikovaný CYP, močí v nezměněné formě
valproát	93 %	CYP: 2A6, 2B6, 2C9, 2C19; UGT: 1A3, 2B7; β -oxidace
vigabatrin	17 %	renálně v nezměněné formě
zonisamid	40 %	CYP3A4

je klinický efekt interakce patrný. V případě enzymatické inhibice závisí časový průběh interakce na eliminačním poločasu původního (tj. ovlivněného) léčiva, takže se po vysazení interagujícího léčiva zvýší aktivita ovlivněného léčiva tím rychleji, čím kratší je jeho biologický poločas (16). S lékovými interakcemi je spojen pojem „fenokonverze“, kterým je v odborné literatuře označován nesoulad („mismatch“) mezi genotypicky predikovanou (genotyp) a skutečnou, negenetickými faktory ovlivněnou (fenotyp) schopností jedince metabolizovat léčiva zejména pomocí cytochromu P450. Tato genotypicko–fenotypická neshoda může mít významné klinické důsledky a může vyústit v suboptimální léčbu pacienta (17).

Exkrece

Přestože jsou lékové interakce AEP na úrovni renální exkrece vzácné, nelze je u léčiv vylučovaných stejným způsobem zcela vyloučit (15).

Významnou roli v absorpci, distribuci, metabolismu i eliminaci léčiv (včetně AEP) mají tzv. lékové transportéry. V současnosti je zřejmě nejznámějším P-glykoprotein (P-gp), který umožňuje transport xenobiotik ven z buněk apikální membrány různých orgánů. Jeho přítomnost v gastrointestinálním traktu snižuje absorpci léčiv po perorálním podá-

ní, v játrech a ledvinách se podílí na vylučování léčiv žlučí nebo močí. Tím dochází k ovlivnění tkáňové distribuce léčiv, které jsou „substráty“ P-gp, s důsledkem snížení jejich terapeutického účinku. Podobně jako u metabolizujících enzymů typu CYP P450 nebo UGTs působí řada léčiv nejen jako „substráty“, ale také jako „inhibitory“ nebo „induktory“ různých transportérů, takže v případě užívání polyterapie (včetně AEP) může dojít ke klinicky významným lékovým interakcím, vedoucím ke zvýšení terapeutického účinku „substrátu“, toxicitě nebo naopak k terapeutickému selhání. Co se týká působení transportérů na vznik klinicky významných lékových interakcí, jejich vliv je považován za srovnatelný s metabolizujícími enzymy (CYP P450, UGTs), avšak s doposud výrazně menším množstvím informací. Více na toto téma v článku „**Význam interakcí antiepileptik v rutinní klinické praxi**“ autorů Kacířová I. a Grundmann M. ve stejném čísle časopisu.

Farmakokinetické interakce mezi jednotlivými AEP jsou uvedeny v tabulce 4 (3). Ve sloupečku „původní AEP“ je uvedeno prvotně užívané léčivo, ve sloupečku „přidané AEP“ vliv přidaného AEP na léčivo již užívané.

Příklad: prvotně užíván lamotrigin (viz sloupeček „původní AEP“, lamotrigin)



- po přidání fenytoinu (viz sloupeček „**přidané AEP**“, zkratka „**feny**“) dojde ke ↓ (snížení) plazmatické koncentrace lamotriginu
- po přidání valproátu (viz sloupeček „**přidané AEP**“, zkratka „**valp**“) dojde ke ↑ (zvýšení) plazmatické koncentrace lamotriginu.

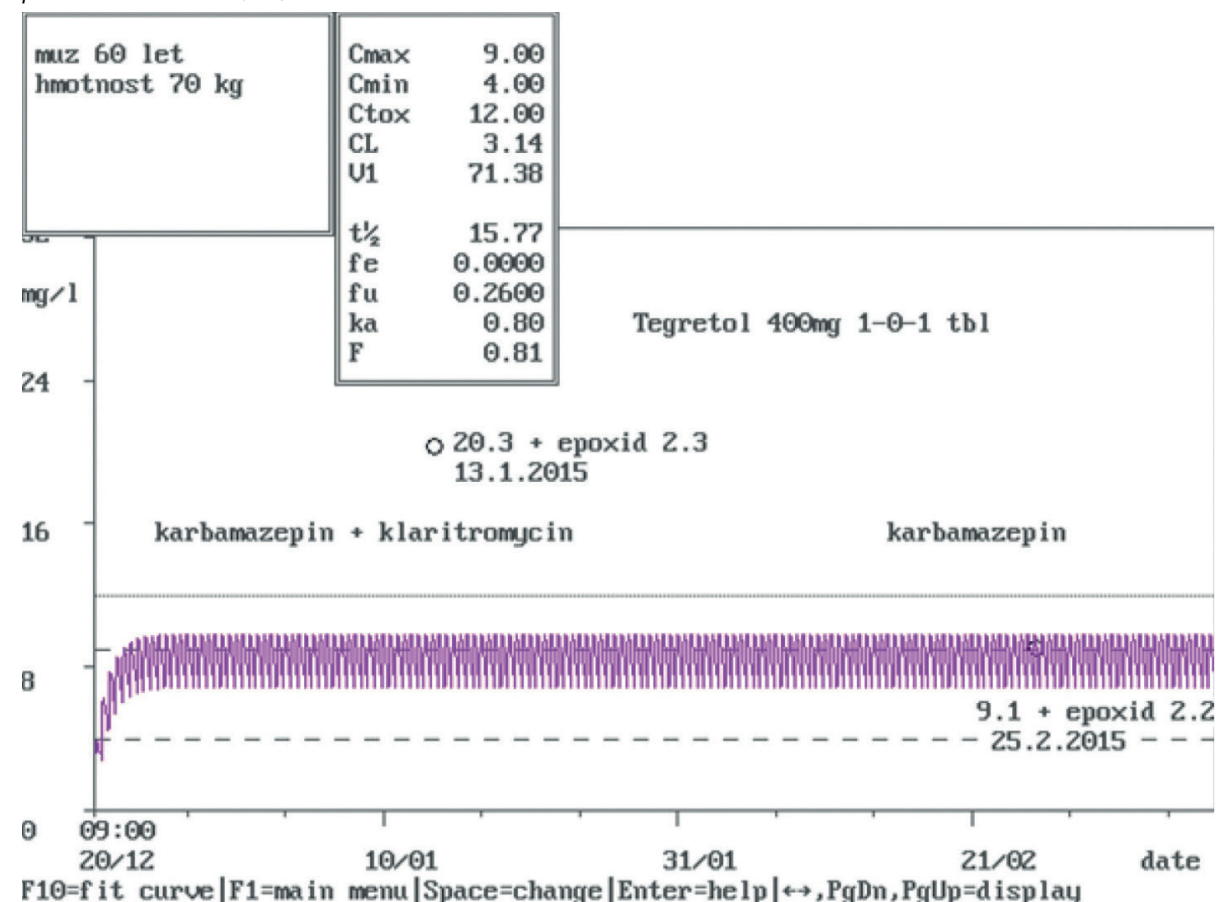
Naopak při potřebě zjistit vliv lamotriginu jako „přidaného AEP“ na „původní AEP“ fenytoin nebo valproát, je třeba si najít:

- fenytoin ve sloupečku „původní AEP“ a vliv lamotriginu ve sloupečku „přidané AEP“, zkratka „lamo“, výsledkem je „–“ (tj. lamotrigin nemá vliv na plazmatickou koncentraci fenytoinu)
- valproát ve sloupečku „původní AEP“ a vliv lamotriginu ve sloupečku „přidané AEP“, zkratka „lamo“, výsledkem je ↓ (snížení) plazmatické koncentrace valproátu

Farmakodynamické interakce

Farmakodynamické interakce mají za následek změnu farmakologického účinku léčiva bez ovlivnění jeho koncentrace v plazmě nebo v oblasti centrálního nervového systému. Tyto interakce se uskutečňují mezi léčivy, které mají podobný nebo opačný mechanismus účinku a lze je využít ke zvýšení účinnosti nebo snížení toxicity. Bohužel, tento typ interakcí lze identifikovat a objektivizovat mnohem hůře než interakce farmakokinetické. Kombinace AEP s rozdílným mechanismem účinku může v některých případech vést ke zvýšení účinnosti a snížení rizika nežádoucích účinků, jindy se však sice zvyšuje účinnost, avšak zároveň stoupá riziko toxicity. K příkladům farmakodynamických interakcí, které lze vysvětlit na základě synergického efektu ovlivňujícího účinnost nebo naopak nežádoucí účinky, patří kombinace vigabatrinu

Graf. 1. Objektivizace lékové interakce karbamazepinu s klaritromycinem pomocí TDM (23)



60letý muž, 70 kg, byl léčen karbamazepinem (substrát CYP3A4) v dávce 2 × 400 mg tbl v kombinaci s klaritromycinem (inhibitor CYP3A4), pro zhoršení stavu s projevy intoxikace karbamazepinem (závratě, ataxie) byla za týden společného užívání stanovena údolní koncentrace karbamazepinu vysoce nad horní hranici referenčního rozmezí (karbamazepin 20,3 mg/l, v součtu s karbamazepin-epoxidem 22,6 mg/l). Při kontrolním odběru za více než měsíc po vysazení klaritromycinu byla údolní koncentrace karbamazepinu při stejné dávce na horní hranici referenčního rozmezí (karbamazepin 9,1 mg/l, v součtu s karbamazepin-epoxidem 11,3 mg/l) a pacient byl bez dříve uváděných potíží.

nebo pregabalínu s blokátory sodíkových kanálů (supraaditivní protizáchvatový účinek) nebo lakosamidu v kombinaci s jinými blokátory sodíkových kanálů (infraaditivní protizáchvatový účinek a neurotoxický



Tab. 2. Vliv antiepileptik na metabolizující enzymy souběžně užívaných léčiv (20)

antiepileptikum	vliv na metabolizující enzymy
brivaracetam	středně silný inhibitor epoxid-hydrolázy
eslikarbazepin	slabý induktor CYP3A4, UGTs; slabý inhibitor CYP2C9, CYP2C19
fenobarbital	induktor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP3A4, UGTs, epoxid-hydrolázy, P-glykoproteinu
fenytoin	induktor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, UGTs, epoxid-hydrolázy, P-glykoproteinu
kanabidiol	inhibitor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A9, UGT2B7, metabolit 7-karboxy-kanabidiol inhibitor UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6
karbamazepin	induktor CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, UGT1A1, UGT2B7, UGT2B15, epoxid-hydrolázy, P-glykoproteinu
klobazam	slabý induktor CYP3A4; slabý inhibitor CYP2C19, CYP2D6
lamotrigin	slabý induktor UGTs
perampanel	slabý induktor CYP3A4
primidon	induktor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP3A4, UGT, epoxid-hydrolázy
rufinamid	slabý induktor CYP3A4, UGTs; slabý inhibitor CYP2E1
stiripentol	inhibitor CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4
sultiam	inhibitor CYP2C19
topiramát	slabý induktor CYP3A4, beta-oxidace, UGT1A4; slabý inhibitor CYP2C19
valproát	inhibitor CYP2C9, UGT1A4, UGT2B7, epoxid-hydrolázy
vigabatrin	slabý induktor CYP2C9

**Tab. 3.** Příklady substrátů, inhibitorů a induktorů vybraných isoenzymů cytochromu P450 a UGTs (4, 21, 22)

isoforma	substráty	inhibitory	induktory
CYP1A2	amitriptylin, duloxetin, fluvoxamin, klozapin, leflunomid, lidokain, mexiletin, mirtazapin, olanzapin, propranolol, ropivakain, talidomid, teofylin, tizanidin, zolmitriptan, zolpidem	acyklovir, alopurinol, amiodaron, ciprofloxacin, ethinylestradiol, fluvoxamin, isoniazid, mexiletin, propafenon, propranolol, tiklopidin, verapamil	kouření, omeprazol, rifampicin, ritonavir, tipranavir, teriflunomid
CYP2C9	amitriptylin, diklofenak, glimepirid, glipizid, ibuprofen, indometacin, meloxikam, naproxen, nateglinid, tamoxifen, S-warfarin	amiodaron, flukonazol, fluvoxamin, isoniazid, kotrimoxazol, metronidazol, paroxetin, sertralin, vemurafenib, vorikonazol, zafirlukast	aprepitant, bosentan, dabrafenib, darunavir, enzalutamid, rifampicin, ritonavir
CYP2C19	citalopram, paroxetin, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, proguanil, propranolol, rabeprazol	esomeprazol, flukonazol, fluoxetin, fluvoxamin, lansoprazol, loratadin, modafinil, moklobemid, omeprazol, paroxetin, tiklopidin, vorikonazol	apalutamid, efavirenz, enzalutamid, lopinavir, rifampicin, ritonavir, tipranavir
CYP3A4/5	alprazolam, amiodaron, atazanavir, atorvastatin, blokátory kalciových kanálů, cyklosporin, domperidon, donepezil, eplerenon, hydrokortison, imatinib, indinavir, irinotekan, klaritromycin, midazolam, quetiapin, rivaroxaban, sildenafil, simvastatin, sufentanyl, takrolimus, tikagrelor, tolvaptan, tyrozin-kinázové inhibitory, vinkristin, R-warfarin, zolpidem	amiodaron, ciprofloxacin, diltiazem, flukonazol, imatinib, indinavir, itraconazol, ketokonazol, klaritromycin, kobicistat, metronidazol, posakonazol, ritonavir, saquinavir, verapamil, vorikonazol	aprepitant, dexametazon, metamizol, mitotan, modafinil, prednison, rifampicin, tipranavir, vemurafenib, vinblastin
UGT1A1	atazanavir, buprenorfin, estradiol, ethinylestradiol, etoposid, ezetimib, fulvestrant, furosemid, irinotekan, karvedilol, klozapin, kyselina salicylová, levofloxacin, moxifloxacin, naltrexon, paracetamol, raloxifen, raltegravir, simvastatin, thyroxin, warfarin	UGTs: atazanavir, dapagliflozin, diazepam, diklofenak, entakapon, everolimus, flukonazol, ibuprofen, indometacin, ketokonazol, ketoprofen, kodein, levotyroxin, metadon, morfin, naproxen, sertralin, takrolimus, trimetoprim, tyrozin kinázové inhibitory, zafirlukast	UGTs: dexametazon, ethinylestradiol, ganciklovir, klofibrát, kouření tabáku, rifampicin, ritonavir
UGT1A4	haloperidol, chlorpromazin, itraconazol, ketotifen, klozapin, kyselina salicylová, olanzapin, paracetamol, posakonazol, takrolimus, tamoxifen, vorikonazol		
UGT2B7	buprenorfin, dabigatran, diklofenak, dobutamin, ezetimib, flukonazol, furosemid, haloperidol, ibuprofen, indometacin, karvedilol, kodein, kyselina salicylová, lorazepam, morfin, naloxon, paracetamol, propranolol, tamoxifen, tramadol		



Tab. 4. Interakce mezi jednotlivými antiepileptiky (3)

*přidané AEP	briv	dia	esli	etho	feno	feny	gab	kan	karb	klob	klon	lako	lamo	leve
*původní AEP														
brivaracetam		–	–	–	↓	↓	–	–	↓	–	–	–	–	–
diazepam	–		–	–	↓	↓	–	–	↓	–	–	–	–	–
eslikarbazepin	–	–		–	–	↓	–	–	↓	–	–	–	–	–
ethosuximid	–	–	–		↓	↓	–	–	↓	–	–	–	–	–
fenobarbital	–	–	–	–		↑	–	–	–	–	–	–	–	–
fenytoin	–	↑	↑	–	↓↑		–	↑	↓↑	↑	–	–	–	–
gabapentin	–	–	–	–	–	–		–	–	–	–	–	–	–
kanabidiol	–	–	–	–	↓	↓	–		↓	↑*	–	–	–	–
karbamazepin	↑*	–	–	–	↓	↓	–	–		↓	–	–	–	–
klobazam	–	–	–	–	↓	↓	–	↑*	↓		–	–	–	–
klonazepam	–	–	–	–	↓	↓	–	–	↓	–		–	–	–
lakosamid	–	–	–	–	↓	↓	–	–	↓	–	–		–	–
lamotrigin	–	–	↓	–	↓	↓	–	↑	↓	–	–	–		–
levetiracetam	–	–	–	–	↓	↓	–	–	↓	–	–	–	↓	
perampanel	–	–	–	–	–	↓	–	–	↓	–	–	–	–	–
pregabalin	–	–	–	–	–	↓	↓	–	–	–	–	–	–	–
primidon	–	–	–	↑	–	↓	–	–	↓	↑	–	–	–	–
rufinamid	–	–	–	–	↓	↓	–	–	↓	–	–	–	–	–
stiripentol	–	–	–	–	↓	↓	–	↑	↓	↑	–	–	–	–
sultiam	–	–	–	–	–	–	–	–	↓	–	–	–	–	–
tiagabin	–	–	–	–	↓	↓	–	–	↓	–	–	–	–	–
topiramát	–	–	↓	–	↓	↓	–	–	↓	–	–	–	–	–
valproát	–	–	↓	↓	↓	↓	–	–	↓	↑	–	–	↓	–
vigabatrin	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
zonisamid	–	–	–	–	↓	↓	–	–	↓	–	–	–	–	–



Tab. 4. pokračování

*přidané AEP	per	pre	pri	ruf	stir	sult	tia	top	valp	vig	zoni
*původní AEP											
brivaracetam	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
diazepam	–	–	↓	–	–	–	–	–	↑ ^f	–	–
eslikarbazepin	–	–	–	–	–	–	–	↓	–	–	–
ethosuximid	–	–	↓	–	↑	–	–	–	↑	–	–
fenobarbital	–	–	–	↑	↑	↑	–	–	↑	–	–
fenytoin	–	–	–	↑	↑	↑	–	↑	↓↑	–	–
gabapentin	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
kanabidiol	–	–	–	–	↓*	–	–	–	–	–	–
karbamazepin	–	–	↓	↓	↑	–	–	–	↑*	–	↑*
klobazam	–	–	–	–	↑	–	–	–	–	–	–
klonazepam	–	–	↓	–	–	–	–	–	–	–	–
lakosamid	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
lamotrigin	–	–	↓	↓	–	–	–	–	↑	–	–
levetiracetam	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
perampanel		–	–	–	–	–	–	↓	–	–	–
pregabalin	–		–	–	–	–	–	–	–	–	–
primidon	–	–		–	↑	↑*	–	–	↑*	–	–
rufinamid	–	–	↓		–	–	–	–	↑	↓	–
stiripentol	–	–	↓	–		–	–	–	–	–	–
sultiam	–	–	↓	–	–		–	–	–	–	–
tiagabin	–	↓	↓	–	–	–		–	↑ ^f	–	–
topiramát	–	–	↓	–	–	–	–		↓	–	–
valproát	–	–	↓	–	↑	–	↓	↓		–	–



Tab. 4. pokračování

vigabatrin	–	–	–	–	–	–	–	–	–		–
zonisamid	–	–	↓	–	–	–	–	–	–	–	

↓ – snížení plazmatické koncentrace, ↑ – zvýšení plazmatické koncentrace, ^f – volná frakce, * – metabolit (karbamazepin-10,11-epoxid; fenobarbital; N-desmethyloklobazam; 7-hydroxy-kanabidiol)

^xve sloupečku „původní AEP“ je uvedena „oběť“ lékové interakce, v odpovídajícím řádku pak vliv jednotlivých AEP jako „pachatelů“ na plazmatickou koncentraci „původního“ AEP

synergismus). Klinicky výhodné kombinace jsou patrné většinou mezi AEP s různým mechanismem účinku nebo u souběžného podávání AEP s vícečetnými mechanismy; zvýšení rizika neurotoxicity a/nebo snížení antikonvulzivního efektu bylo pozorováno u AEP sdílejících stejný mechanismus účinku. Přestože jsou některá spojení AEP v určitých případech osvědčená (fenobarbital + fenytoin u tonických záchvatů, etosuximid + valproát u absencí, lamotrigin + valproát u různých typů epilepsie/záchvatů), v humánní medicíně dosud neexistuje zcela jasný důkaz o vhodnosti kombinace jednotlivých AEP a dostupné údaje jsou většinou získány z experimentálních (tj. zvířecích) modelů a preklinických studií. Definitivní důkaz o aditivním nebo supraaditivním účinku kombinací antiepileptik lze získat pouze pomocí randomizovaných kontrolovaných studií. Do té doby mohou

k predikci podstaty farmakodynamických interakcí empiricky pomocí znalosti mechanismu účinku jednotlivých AEP (18).

Závěr

Riziko lékových interakcí je u antiepileptik vysoké. Farmakodynamické interakce lze zatím odhadnout pouze empiricky pomocí znalostí mechanismu účinku jednotlivých antiepileptik. Farmakokinetické interakce je možno objektivizovat pomocí terapeutického monitorování koncentrací antiepileptik s cílem optimalizace farmakoterapie u individuálních pacientů tak, aby bylo dosaženo potlačení epileptických záchvatů s minimalizací nežádoucích účinků. Bohužel i v případě lékových interakcí podléháme jako lékaři jednomu z Murphyho zákonů: „**Lékař je tu od toho, aby nemocnému zakázal, co má nejradši, a potom ho svou léčbou dorazil**“.

LITERATURA

1. Patel P, Moshé SL. The evolution of the concepts of seizures and epilepsy: What's in a name? *Epilepsia Open*. 2020 Jan 10; 5(1): 22–35.
2. Landmark CJ, Johannesse SI, Tomson T. Dosing strategies for antiepileptic drugs: from a standard dose for all to individualised treatment by implementation of therapeutic drug monitoring. *Epileptic Disord*. 2016 Dec 1; 18(4): 367–383.
3. Patsalos PN, Spencer EP, Berry DJ. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Epilepsy: A 2018 Update. *Ther Drug Monit*. 2018 Oct; 40(5): 526–548.
4. Rowland A, Miners JO, Mackenzie PI. The UDP-glucuronosyltransferases: Their role in drug

- metabolism and detoxification. *Int J Biochem Cell Biol*. 2013 Jun; 45(6): 1121–1132.
5. Lesko LJ, Schmidt S. Individualization of drug therapy: history, present state, and opportunities for the future. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 92(4): 458–466.
6. Buchthal F, Svensmark O. Aspects of the pharmacology of phenytoin (Dilantin) and phenobarbital relevant to their dosage in the treatment of epilepsy. *Epilepsia* 1960; 1: 373–384.
7. Grundmann M, Kacířová I. Terapeutické monitorování hladin antiepileptik I. – obecné zásady, „stará“ antiepileptika. *Klin Farmakol Farm* 2016; 30(2): 9–15.
8. Koříšková B, Grundmann M. Lékové interakce antiepileptik. Část 1. – vzájemné interak-



ce mezi antiepileptiky. Klin Farmakol Farm 2016; 30(4): 19–23.

9. Zaccara G, Perucca E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. Epileptic Disord 2014; 16 (4): 409–432.

10. Bauer LA. Interference of oral phenytoin absorption by continuous nasogastric feedings. Neurology 1982; 32: 570–572.

11. Kitada N, Nishiyama Y, Watari M, Kuroda K, Kubo S, Nakata H, Ohnishi N, Yokoyama T. Reductions in plasma phenytoin concentrations during nasogastric enteral feeding in the patients with cerebral infarction. Jpn J TDM 2002; 3: 282–287.

12. Urashima Y, Urashima K, Ohnishi M, Matsushita K, Suzuki K, Kurachi K, Nishihara M, Katsumata T, Myotoku M, Ikeda K, Hirotani Y. Interaction between phenytoin and enteral nutrients and its influence on gastrointestinal absorption. Pharmazie 2019; 74: 559–562.

13. Nagai K, Omotani S, Shibano M, Kobayashi A, Ito A, Nishimura I, Hatsuda Y, Mukai J, Teramachi H, Myotoku M. Effects of semi-solidification of enteral nutrients on the pharmacokinetic behavior of orally administered carbamazepine in rats. Int J Med Sci. 2019; 16(9): 1283–1286.

14. VandenBerg A, Broadway J. Enteral administration of protein supplement and valproate: A potential pharmacokinetic interaction. Ment Health Clin [Internet]. 2017; 7(1): 10–12.

15. Patsalos PN, Froscher W, Pisani F, van Rijn CM. The Importance of Drug Interactions in Epilepsy Therapy. Epilepsia 2002; 43(4): 365–385.

16. Landmark CJ, Johannessen SI, Patsalos PN. Therapeutic drug monitoring of antiepilep-

tic drugs: current status and future prospects. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2020 Mar; 16(3): 227–238.

17. Klomp SD, Manson ML, Guchelaar HJ, Swen JJ. Phenoconversion of Cytochrome P450 Metabolism: A Systematic Review. J Clin Med. 2020 Sep 7; 9(9): 2890.

18. Verrotti A, Lattanzi S, Brigo F, Zaccara G. Pharmacodynamic interactions of antiepileptic drugs: From bench to clinical practice. Epilepsy Behav. 2020 Mar; 104(Pt A): 106939.

19. Morano A, Fanella M, Albini M, Cifelli P, Palma E, Giallonardo AT, Di Bonaventura C. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Current Status and Future Prospects. Neuropsychiatr Dis Treat. 2020 Feb 7; 16: 381–396.

20. Spina E, Pisani F, de Leon J. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions of antiepileptic drugs with new antidepressants and new antipsychotics. Pharmacol Res. 2016 Apr; 106: 72–86.

21. Hakkola J, Hukkanen J, Turpeinen M, Pelkonen O. Inhibition and induction of CYP enzymes in humans: an update. Archives of Toxicology 2020; 94: 3671–3722.

22. Stingl JC, Bartels H, Viviani R, Lehmann ML, Brockmöller J. Relevance of UDP-glucuronosyltransferase polymorphisms for drug dosing: A quantitative systematic review. Pharmacol Ther. 2014 Jan; 141(1): 92–116.

23. Kacířová I, Grundmann M. Terapeutické monitorování hladin antiepileptik II. – „nová“ antiepileptika, speciální skupiny pacientů. Klin Farmakol Farm 2016; 30(2): 16–22.