



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