

LÉKOVÉ INTERAKCE ANTIPILEPTIK



MUDR. JIŘÍ SLÍVA, PH.D.

ÚSTAVY FARMAKOLOGIE 2. A 3. LF UK, PRAHA

Antiepileptika (též antikonvulziva, A) jsou ve své podstatě značně heterogenní skupinou, neboť jednotlivé látky se liší nejen svými farmakokinetickými vlastnostmi, ale současně i mechanismem účinku.

Velkou část interakcí antiepileptik přitom představují interakce farmakokinetické, které jsou dány zejména indukčním působením na biotransformaci řady jiných současně podaných léčiv (tj. barbituráty, carbamazepin či fenytoin), jejichž plazmatická koncentrace tak klesá (jedná se např. o antidepresiva, antipsychotika, benzodiazepiny, kortikosteroidy či hormonální kontraceptiva, nebo např. látky využívané u kardiovaskulárních onemocnění, jako jsou verapamil, digoxin, lipofilní beta-blokátory, simvastatin, atorvastatin aj.). Antiepileptika mohou navíc interagovat i navzájem (viz zejména phenytoin, carbamazepin, valproát či lamotrigin – podrobněji v textu).

Obecně je třeba upozornit na interakce antiepileptik jako celku a interakce jednotlivých zástupců. V obou případech mohou být podstaty kinetické i dynamické. Z první skupiny jde např. o interakce s acyklovirem (ojedinělé případy snížené koncentrace fenytoinu či valproátu z důvodu omezení absorpce obou látek z gastrointestinálního traktu), blokátory kalciových kanálů (CaI) (zvýšená plazmatická koncentrace antikonvulziv, a tedy i riziko jejich nežádoucích účinků, v důsledku CaI vyvolané – zejména verapamil a diltiazem – inhibice jejich metabolismu v játrech; na straně druhé lze očekávat i urychlenou eliminaci CaI z organismu z důvodu některých jaterních enzymů některými antikonvulzivy), cytostatiky (z důvodu poškození střevní výstelky pozměněná absorpce antikonvulziv), disulfiramu (inhibiční účinek na jaterní enzymy), kyseliny listové (její současná aplikace je dnes doporučována), makrolidy (např. klarithromycin může v důsledku své vysoké afinity k cytochromu P450 3A4 výrazně omezit metabolismus

carbamazepinu), NSA (možné zvýšení koncentrace fenytoinu při současném užívání kyseliny acetylsalicylové), pyridoxinu (vysoké dávky pyridoxinu [200 mg/den] mohou vést ke 40–50% poklesu sérové koncentrace fenytoinu či fenobarbitalu z důvodu akcentovaného jaterního metabolismu obou léčiv) či tamoxifenu (nárůst sérové koncentrace fenytoinu, a tedy i jeho toxicity).

Z farmakodynamických interakcí jde o současné užívání acetazolamidu (rozvoj osteomalacie či dokonce křivice, a to konkrétně při užití fenytoinu, fenobarbitalu či primidonu; současně je zmiňován i vliv acetazolamidu na pokles plazmatické koncentrace primidonu či naopak na zvýšené koncentrace karbamazepinu – farmakokinetické interakce), aspartamu (případy častějšího výskytu křečí, avšak příčina zůstává neobjasněna; týká se zejména fenytoinu) či chinolonů (snížení prahu pro vznik epileptických křečí).

INTERAKCE JEDNOTLIVÝCH ZÁSTUPCŮ

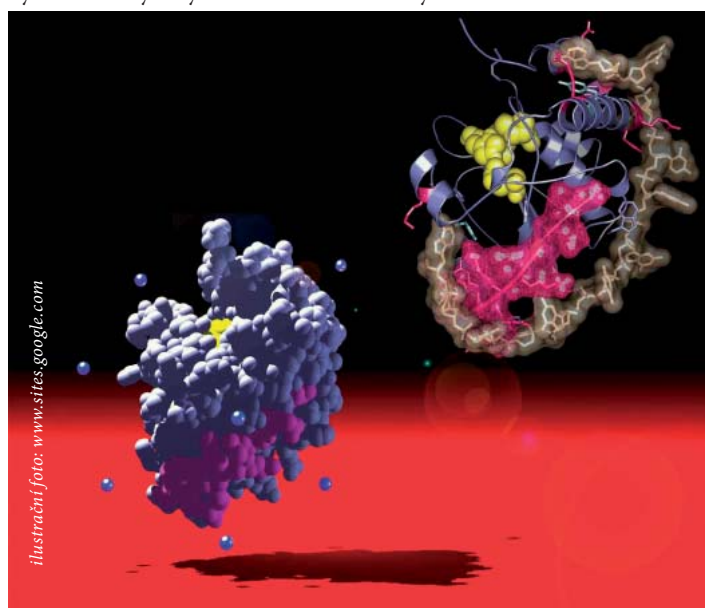
BARBITURÁTY A PRIMIDON

Farmakokinetické interakce: Při současném užití s inhibitory CYP P450 (např. H₂-blokátory, azolová antimykotika aj.) je nutné očekávat zvýšení jejich sérové koncentrace. Inhibiční vliv na metabolismus fenobarbitalu (N-glukosidace a O-glukuronidace) vykazuje např. také valproát sodný. V případech cimetidinu je navíc poukazováno na jeho poněkud omezenou absorpci. Naopak při kombinaci se stimulatory cytochromu (např. rifampicin) lze očekávat rychlejší eliminaci obou léčiv.

Farmakodynamické interakce: Při kombinaci barbiturátů s kofeinem či jinými psychostimulačně působícími látkami lze na farmakodynamickém mechanismu očekávat snížení původně hypnosedativního účinku.

KARBAMAZEPIN A OKKARBAZEPIN

Farmakokinetické interakce: Antiuraticum allopurinol např. zvyšuje sérovou koncentraci těchto léků až o třetinu, a bývá proto mnohdy nezbytné sáhnout k úpravě dávkování. Podobně jako v případě barbiturátů, i v tomto případě může aplikace H₂-blokátoru (cimetidin) zvýšit jejich koncentraci – analogický účinek lze očekávat rovněž při užití antidepresiv (zejména SSRI – fluoxetin a fluvoxamid), gemfibrozilu, isoniazidu, makrolidových antibiotik či azolových antimykotik, omeprazolu či některých antipsychotik. Analogický účinek však nebyl prokázán při kombinaci s ranitidinem, a to ani tehdy, jestliže byl cimetidin podán současně se strukturálně blízkým okkarbazepinem. Při kombinaci s valproátem je třeba očekávat pokles sérové koncentrace valproátu



ilustrační foto: www.sites.google.com

(valproát naopak může zvyšovat koncentraci karbamazepinu).

Zvýšení sérových koncentrací hlavního metabolitu karbamazepinu, 10,11-epoxy-karbamazepinu, až o 45 % lze očekávat u osob současně léčených lamotriginem, což se projevuje diploii či závratěmi.

Oxkarbazepin působí jako inhibitor CYP 2C19 a jako induktor izoformem 3A4 a 3A5, které jsou mimo jiné zodpovědné za metabolizaci dihydropyridinových derivátů ze skupiny blokátorů vápníkových kanálů, ale i perorálních kontraceptiv či některých jiných antiepileptik.

Farmakodynamické interakce: Při současném podání diuretik (hydrochlorothiazid či furosemid) bylo popsáno několik případů hyponatremie.

KLONAZEPAM

Farmakokinetické interakce: Vedle možné akcentované eliminace klonazepamu při souběžném podání s induktory jaterního metabolismu je znám potenciační účinek alkoholu ve smyslu zvýšeného rizika rozvoje jeho nežádoucích účinků.

ETHOSUXIMID

Farmakokinetické interakce: U ethosuximidu je popisován pokles jeho sérové koncentrace při kombinaci s primidonem, karbamazepinem či fenytoinem; naproti tomu však např. mephobarbital tuto koncentraci zvyšuje. Zmiňován je rovněž jeho vliv na rozvoj příznaků intoxikace fenytoinu. Při současné aplikaci s valproátem nelze vyloučit zvýšení koncentrace ethosuximidu, avšak tento účinek je předmětem diskusí.

Farmakodynamické interakce: Velmi vzácně je zmiňován rozvoj psychotických příznaků při kombinaci s isoniazidem.

GABAPENTINOIDY

Při podávání pregabalínu nebyly dosud zjištěny jakkoliv významné lékové interakce.

Farmakokinetické interakce: U gabapentinu byla popsána interakce s antacidou obsahujícími hliník či hořčík, která mohou snížit jeho biologickou dostupnost přibližně o 20 %.

LAMOTRIGIN

Farmakokinetické interakce: Biologický poločas lamotriginu může být prodloužen přibližně na dvojnásobek při kombinaci s valproátem, který s ním vzájemně kompetuje na úrovni biodegradčních cest. Phenytoin, carbamazepin, phenobarbital a primidon urychlují metabolizaci lamotriginu. Perorální kontraceptiva mohou zvyšovat jeho clearance. Lamotrigin výrazně zvyšuje koncentrace aktivního metabolitu carbamazepinu.

Farmakodynamické interakce: U pacientů současně léčených karbamazepinem nelze vyloučit výskyt nežádoucích účinků týkajících se CNS (závrať, ataxie, diplopie, nevolnost či rozostřené vidění).

LACOSAMID

Doporučena je zvýšená opatrnost při současné aplikaci karbamazepinu, lamotriginu či pregabalínu a antiarytmik I. třídy z důvodu možného rizika změn na EKG.

LEVETIRACETAM

Farmakodynamické interakce: Ojedinele je zmiňován pravděpodobně farmakodynamicky podmíněný vliv levetiracetamu na carbamazepin ve smyslu zvýšení jeho toxicity.

FENYTOIN

Farmakokinetické interakce: Fenytoin je velmi často zmiňován společně s barbituráty jako látka se stimulačním účinkem na cytochrom P450. Právě na této úrovni lze proto očekávat i převážnou část možných lékových interakcí. Zatímco současné podání jiných stimulatorů (např. též etanolu) urychlí jeho degradaci, a tedy poněkud zvýší rizi-

ko vzniku křečí, v případě kombinace s inhibitory (např. SSRI, azolová antimykotika, cimetidin aj.) je třeba očekávat účinek zcela opačný (analogicky rovněž působí např. isoniazid), mnohdy i za současného poklesu koncentrace inhibičně působící látky (např. amiodaron). Zvýšení koncentrace fenytoinu je rovněž typické při jeho podání současně se sulfonamidy, včetně kotrimoxazolu. Při kombinaci s dikumarolem je snížen antikoagulační účinek, avšak tento účinek je naopak zvýšen při současném užití s warfarinem. Ojedinele bývá zmiňován pokles absorpce fenytoinu při kombinaci s některými antacidami či sukralfatem. Při aplikaci theofylinu dochází na jedné straně k poklesu koncentrace fenytoinu, na straně druhé může klesnout i koncentrace theofylinu. Při současném užívání s karbamazepinem je třeba pečlivějšího sledování sérových koncentrací obou léčiv, a to ve smyslu kladné i záporné výchytky (změny koncentrace fenytoinu je nutné očekávat rovněž při současném užívání fenothiazinových antipsychotik). Zvýšení sérové koncentrace fenytoinu je typické při kombinaci s chloramfenikolem, přičemž jeho koncentrace může rovněž kolísat. Pokles sérové koncentrace fenytoinu nelze vyloučit při současném užití nitrofurantoinu. Při současném užívání valproátu je třeba iniciálně počítat se zvýšením volné (a tedy aktivní) frakce fenytoinu. Vedle již výše zmíněné kombinace fenytoinu s některými zástupci SSRI je sice při kombinaci s trazodonem či imipraminem rovněž popisována zvýšená koncentrace fenytoinu, avšak u nortriptylinu či amitriptylinu tento účinek prokazován není.

RUFINAMID

Farmakokinetické interakce: V případě současného podání induktorů CYP P450 je třeba očekávat pokles plazmatické koncentrace rufinamidu. Naopak zvýšení jeho koncentrace je možné pozorovat u nemocných léčených valproátem, zejména pak u pacientů s nízkou tělesnou hmotností. Rufinamid může rovněž zvyšovat koncentraci fenytoinu, či naopak snižovat účinnost perorálních kontraceptiv.

STIRIPENTOL

Farmakokinetické interakce: Vzhledem k metabolizaci stiripentolu cestou izoformem CYP P450 1A2, 2D6 či 3A4 nelze zcela eliminovat riziko interakcí s přípravky, které ovlivňují jejich aktivitu (sám působí jako inhibitor izoformem CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4). V důsledku toho může stiripentol zvyšovat mj. i plazmatické koncentrace současně podaných antiepileptik (tiagabin, ethosuximid, diazepam, valproát, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, primidon aj.).

SULTIAM

Farmakokinetické interakce: Při jeho současném podání nelze vyloučit zvýšení sérové koncentrace fenytoinu či lamotriginu. Zvýšenou opatrnost je třeba věnovat rovněž nemocným současně léčeným primidonem.

TIAGABIN

Farmakokinetické interakce: Podobně jako u rufinamidu je i zde při současném užití induktorů jaterního metabolismu třeba počítat s rychlejším metabolismem tiagabinu, a tedy i jeho nižší terapeutickou účinností.

TOPIRAMÁT

Farmakokinetické interakce: Topiramát v kombinaci s fenytoinem přispívá ke zvýšení sérové koncentrace fenytoinu. Naopak fenytoin či karbamazepin snižují koncentraci topiramátu. U nemocných současně léčených digoxinem je třeba intenzivněji sledovat jeho plazmatickou koncentraci z důvodu jejího možného snížení. Při kombinaci s perorálními kontraceptivy s obsahem estrogenu je třeba předpokládat jejich nižší klinický účinek.

Farmakodynamické interakce: U pacientů s predispozicí k rozvoji nefrolitiázy je toto riziko současným užíváním topiramátu zvýšeno.

VAPLROÁT SODNÝ

Farmakokinetické interakce: Podobně jako u výše zmíněných anti-epileptik, i v případě valproátu je nutné očekávat zvýšení jeho koncentrací při současném užívání inhibitorů CYP P450, jakými jsou např. SSRI, isoniazid či cimetidin (vzhledem ke skutečnosti, že valproát je touto cestou metabolizován pouze omezenou měrou, nepředpokládá se větší klinický význam těchto interakcí). Antacida s obsahem hliníku a hořčíku mohou poněkud zvýšit jeho absorpci. Velmi vzácně (publikováno několik kazuistik) je popisována toxicita valproátu při kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou. Zvýšení koncentrace valproátu bylo popsáno u nemocných léčených chlorpromazinem (možné vyšší riziko hepatotoxicity). Valproát naopak může zvyšovat koncentraci benzodiazepinů, jakými jsou např. diazepam či lorazepam, ale i jiných antikonvulziv, jako je např. carbamazepin.

VIGABATRIN

Farmakokinetické interakce: Třebeže lékové interakce s touto látkou nejsou prakticky pozorovány, při současném podání fenytoinu byl zaznamenán pokles plazmatické koncentrace právě fenytoinu.

ZONISAMID

Farmakokinetické interakce: Lékové interakce prakticky nejsou popisovány (ve studiích *in vitro* s použitím lidských jaterních mikrosomů nebyla popsána – nebo byla popsána pouze minimální (tj. < 25 %) – inhibice isoenzymů 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 nebo 3A4 cytochromu P450, a to až při vyšších koncentracích). Zvýšenou opatrnost je třeba věnovat pacientům ve vyšším riziku urolitiázy. Při současném podání s induktory jaterního metabolismu lze očekávat zkrácení jeho biologického poločasu z původních 63 hodin přibližně na polovinu.

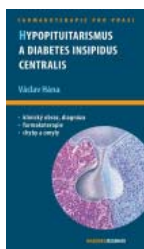
Literatura

1. Databáze AISLP (verze 2011.2).
2. Databáze Micromedex® Healthcare Series. 2011. Thomson Reuters. <http://www.thomsonhc.com>.
3. Stockley IH. *Drug interactions*. 8th edition. London: The Pharmaceutical Press.. 2007.

Inzerce

Novinky nakladatelství Maxdorf

Václav Hána
**HYPOPITUITARISMUS
A DIABETES INSIPIDUS
CENTRALIS**
Maxdorf 2011, 104 str., edice
Farmakoterapie pro praxi, Sv. 44
Editor: Jan Hugo
ISBN: 978-80-7345-241-4
Cena: 195 Kč
Formát: 110×190



Terezie Pelikánová,
Vladimír Bartoš a kol.
PRAKTICKÁ DIABETOLOGIE
5. aktualizované vydání
Maxdorf 2011, 744 str.,
edice Jessenius
ISBN: 978-80-7345-244-5
Cena: 995 Kč
Formát: B5



Alexandra Jirkovská,
Robert Bém a kol.
PRAKTICKÁ PODIATRIE
Základy péče o
pacienty se syndromem
diabetické nohy
Maxdorf 2011, 140 str.
ISBN: 978-80-7345-245-2
Cena: 295,- Kč
Formát: B5



Snížená nebo zvýšená sekrece hormonů hypofýzy zasahuje do celé řady metabolických dějů v organismu a její kompletní výpadek je neslučitelný se životem. Onemocnění hypotalamu a hypofýzy představují závažná onemocnění, ale v převážné většině případů se jedná o nezhoubná a léčitelná onemocnění. Následkem onemocnění této vitálně důležité oblasti organismu bývá často porucha sekrece hypofyzárních hormonů. Správně vedená léčba základního onemocnění a optimálně nastavená substituční léčba umožňuje ve většině případů pacienty vrátit do plnohodnotného života. Moderní endokrinologie má k dispozici substituční léčbu všemi potřebnými hormony hypofýzy. Kdy pomyslet na nedostatek hypofyzárních hormonů, jak ho diagnostikovat, jak správně nastavit substituční léčbu a poukázat na interakce mezi hormony si klade za cíl tato knížka. Cílem je též upozornit na novější preparáty v substituční léčbě. Péče o pacienty s postižením hypotalamo-hypofyzární jednotky vyžaduje interdisciplinární spolupráci.

Publikace je určena zejména endokrinologům a internistům, případně neurologům, oftalmologům, neurochirurgům nebo radioterapeutům.

Publikace Praktická diabetologie slouží českým diabetologům, internistům i lékařům dalších oborů již 15. rokem. Páté vydání obsahuje řadu významných aktualizací týkajících se diagnostiky, ale zejména farmakoterapie diabetu.

Diabetes mellitus je chronickým onemocněním, které vede k vysoké morbiditě, invaliditě i mortalitě ve všech zemích světa. Každý lékař se při své praxi s diabetem v té či oné podobě setkává a vždy musí své diagnostické i léčebné postupy podle stavu diabetu modifikovat. V publikaci najdou přesné pokyny nejen internisté, ale lékaři všech oborů, ve kterých je diabetes zdrojem komplikací a rizik. Diabetes mellitus je chronickým onemocněním, které vede k vysoké morbiditě, invaliditě i mortalitě ve všech zemích světa. Diabetes svými pozdními komplikacemi, které se však někdy objevují poměrně brzy po nástupu onemocnění, zasahuje téměř do všech disciplín medicíny. Přitažlivost, ale i náročnost diabetologie spočívá v tom, že od lékaře vyžaduje na jedné straně velmi kvalitní znalosti o patofyziologii a klinice vlastní choroby, na druhé straně alespoň orientační přehled o diagnostických a léčebných možnostech celé řady dalších lékařských oborů. Navíc diabetický pacient ví, že se po celý život se svou chorobou nerozloučí, že musí ovládat on ji, ne ona jeho. Z toho plyne pro lékaře požadavek, aby měl citlivě psychologicky na pacienta působit, aby ho dokázal naučit, jak s nemocí žít bez zásadní újmy na životních radostech. Tyto cíle patřily mezi motivy, které vedly k sepsání příručky, která by ve stručnosti obsahovala vše, co by měl každý lékař ošetřující diabetického pacienta vědět.

Podiatrie je vědou zabývající se studiem nohy, její anatomii, fyziologií a patofyziologií, správnou léčbou nemocných nohou a preventivním ošetřením nemocných nohou. Hlavní doménou oboru je syndrom diabetické nohy. Publikace Praktická podiatrie seznamuje čtenáře se základy oboru, je však především manuálem pro každodenní praxi. Kniha je určena jak sestřám, které ošetřují nemocné s diabetickou nohou, resp. se specializují na podiatrii, tak lékařům, především diabetologům, internistům a chirurgům. Východiskem pro ni jsou doporučení Mezinárodní federace pro studium diabetu pro základní vzdělávání podiatrů.