

Význam interakcí antiepileptik v rutinní klinické praxi

Ivana Kacířová^{1,2}, Milan Grundmann¹

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

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

Riziko lékových interakcí je u antiepileptik vysoké. Výsledek může být buď prospěšný, kdy dojde ke zvýšení terapeutického účinku, nebo škodlivý, jestliže se zvýší riziko nežádoucího účinku nebo se sníží terapeutický efekt léčiva. Skutečný vliv lékové interakce je velice obtížné predikovat vzhledem k významné interindividuální variabilitě mezi pacienty. Terapeutické monitorování léčiv je metoda používaná jako nástroj k dosažení optimálního dávkovacího režimu u konkrétního pacienta s epilepsií.

Klíčová slova: antiepileptika, interakce, terapeutické monitorování léčiv.

Importance of antiepileptic drugs interactions in routine clinical practice

The propensity of drug-drug interactions in antiepileptic drugs is high. The outcome either may be beneficial, if the therapeutic potency of the drug is enhanced, or harmful if the interaction causes an increase in the adverse effects of the drug or if a reduction in efficacy occurs. It is difficult to predict the full extent of drug interactions because of the large interindividual variation between patients. Therapeutic drug monitoring has been used as a tool to optimize therapy regimens for individual patient with epilepsy.

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

Riziko lékových interakcí je u antiepileptik (AEP) vysoké z několika důvodů. Přibližně 30 % epileptiků vyžaduje ke kontrole záchvatů kombinaci dvou a více AEP. Epilepsie je chronické onemocnění vyžadující dlouholetou, často i celoživotní farmakoterapii, ke které je většinou potřeba přidat další medikaci k léčbě neepileptických komorbidit. Nelze zapomenout ani na řadu volně prodejných produktů, které pacienti často užívají bez vědomí lékaře (1). Farmakodynamické interakce mají za následek změnu farmakologického účinku léčiva bez ovlivnění jeho koncentrace v plazmě nebo v centrálním nervovém systému. Bohužel, tento typ interakcí lze objektivizovat mnohem hůře než interakce farmakokinetické (2). Farmakokinetické interakce jsou spojeny se změnou koncentrace léčiva a/nebo jeho metabolitů v periferním plazmatickém prostoru a u centrálně účinkujících léčiv (včetně

AEP) také v centrálním kompartmentu. Tento typ interakcí může ovlivnit kteroukoliv část farmakokinetiky, tj. absorpci, distribuci, metabolismus nebo exkreci léčiva, a lze zde využít metodu terapeutického monitorování léčiv (TDM). Většina klinicky významných interakcí AEP je spojena s jejich metabolizací cestou cytochromu P450 (CYP) a uridin 5'-difosfo-glukuronyl transferáz (UGTs), kde AEP působí jako „substráty“, „inhibitory“ nebo „induktory“ (1, 3, 4). Kromě těchto základních mechanismů se na vzniku interakcí podílí i další faktory, jejichž prezentace je cílem tohoto přehledového článku.

Lékové transportéry hrají zásadní roli v absorpci, distribuci, metabolismu a eliminaci léčiv, čímž významně ovlivňují jejich terapeutický efekt i nežádoucí účinky. Dělí se do dvou základních skupin: „solute carrier“ (SLC) a „ATP-binding cassette“ (ABC)

transportéry. SLC skupina působí většinou jako tzv. „uptake“ nebo „influx“ transportéry, tzn. zajišťují příjem malých molekul do buněk, zástupci skupiny ABC mají funkci tzv. „efflux“ transportérů, tedy opačnou. Různé isoformy SLC a ABC transportérů se vyskytují na apikální nebo bazolaterální straně epiteliálních buněk, které oddělují prostory obsahující tělní tekutiny (moč, likvor nebo žluč), u endoteliálních buněk mozku nebo buněk cirkulujících v krvi a v buňkách orgánů účastnících se absorpce léčiva, jeho příjmu do hepatocytů a renální nebo biliární exkrece (tj. střevo, játra a ledviny). Jako příklady lze uvést ABC transportéry „P-glykoprotein“ (P-gp), „breast cancer resistance protein“ (BCRP) a „multidrug resistance proteins“ (MRPs), ve skupině SLC to jsou „organic anion-transporting polypeptides“ (OATPs), „organic anion transporters“ (OATs), „organic cation transporters“ (OCTs) a „orga-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Ivana Kacířová, Ph.D., ivana.kacirova@fno.cz

Oddělení klinické farmakologie, Ústav laboratorní medicíny

Fakultní nemocnice Ostrava, 17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2021; 35(1): 19–23

Článek přijat redakcí: 18. 2. 2021

Článek přijat k publikaci: 18. 3. 2021

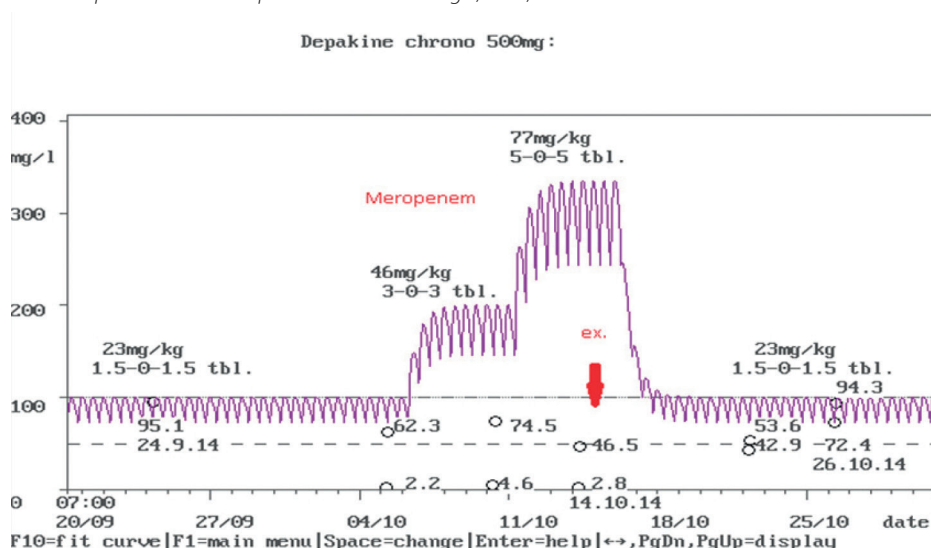
nic cation/carnitine transporters (OCTNs)“. Mnoho léčiv působí jako substráty, inhibitory nebo induktory různých transportérů, takže v případě užívání polyterapie (včetně AEP) může dojít ke klinicky významným lékovým interakcím, vedoucím ke zvýšení terapeutického účinku, toxicitě nebo naopak k terapeutickému selhání. V současnosti patří mezi nejvíce prozkoumané transportéry P-glykoprotein, který se podílí na transportu xenobiotik ven z buněk apikální membrány různých orgánů. Přítomnost P-gp v buňkách gastrointestinálního traktu snižuje absorpci léčiv po perorálním podání, v játrech a ledvinách napomáhá jejich vylučování žlučí nebo močí, a tím dochází k ovlivnění distribuce ve tkáních s důsledkem snížení terapeutického účinku léčiv, které jsou „substráty“ P-gp (tabulka 1). Při užívání s „induktory“ P-gp může dojít k dalšímu snížení plazmatické koncentrace i terapeutického účinku „substrátů“ P-gp, naopak při kombinaci se silnými „inhibitory“ P-gp (tabulka 1) může nastat vzestup koncentrace P-gp „substrátů“ v plazmě nebo ve tkáních s následkem zvýšení jejich terapeutického efektu nebo až rizika toxicity. V placentě zabraňuje P-gp přesunu léčiv z mateřského organismu a snižuje tak riziko jejich kumulace v organismu vyvíjejícího se plodu. P-gp také snižuje přenos některých AEP (fenytoin, fenobarbital, topiramát, karbamazepin-10,-11-epoxid, eslikarbazepin a lamotrigin) přes hematoencefalickou bariéru, čímž může dojít ke snížení koncentrace těchto AEP v mozkové tkáni a k vývoji tzv. refrakterní epilepsie. Ke zvýšení koncentrace AEP v mozku vedoucí k jejich efektivnějšímu terapeutickému účinku již bylo zkoušeno podání specifických antagonistů P-gp, bohužel klinické použití této lékové interakce s exogenními léčivy nebylo úspěšné z důvodu výskytu závažných nežádoucích účinků vyplývajících z nemožnosti zajistit tkáňovou specifitu. P-gp je nyní považován za rozhodující faktor v mechanismu vzniku farmakorezistentní epilepsie a urgentní se stává potřeba provedení studií vedoucích k nalezení endogenních molekul schopných regulovat expresi P-gp v hematoencefalické bariéře. Co se týká obecného působení transportérů na vznik klinicky významných lékových interakcí, jejich vliv je považován za srovnatelný s metabolizujícími enzymy (CYP

P450, UGTs), avšak s výrazně menším množstvím informací. I zde je uváděn důrazný apel na provedení dalších klinických studií, které by pomohly získat důležité znalosti umožňující zlepšení účinnosti a zvýšení bezpečnosti farmakoterapie, a to nejen epilepsie (5, 6, 7).

V některých případech je léková interakce výsledkem několika různých mechanismů. Ukázkovým příkladem je přidání karbapenemových antibiotik ke kyselině valproové (VPA), což vede k rychlému a výraznému snížení plazmatických koncentrací VPA s rizikem ztráty kontroly záchvatů (graf 1, vlastní výsledky z rutinního TDM). Přestože přesný mechanismus této lékové interakce

není dosud znám, uvádí se kombinace snížené střevní absorpce VPA při perorálním podání, indukce hepatální glukuronizace VPA, inhibice hydrolýzy valproát-glukuronidu (VPA-G) s následkem snížení enterohepatální recirkulace, zvýšení distribuce VPA do erytrocytů a zvýšení renální clearance VPA-G. Snížení plazmatické koncentrace VPA není závislé na dávce a může se objevit již během prvních 24 hodin společného podávání obou léčiv. Návrat k původním koncentracím VPA je velice obtížný a může trvat od 3 dnů až do 3 týdnů po ukončení antibiotické léčby i přes zvyšování dávky VPA. Toto snížení a pomalá obnova plazmatické koncentrace VPA se může objevit

Graf 1. Pacientka 38 let, 65 kg, dg. sekundární epilepsie se záchvaty sekundárně generalizovanými do tonicko-klonických křečí, při dávce Depakine chrono (kyselina valproová) 500 mg 1,5-0-1,5 tbl koncentrace po užití 95,1 mg/l. Pro rozvoj sepse s multiorgánovým selháním nasazen meropenem (karbapenemové antibiotikum), došlo ke snížení koncentrace kyseliny valproové před podáním na 2,2–4,6 mg/l i přes navýšení dávky na Depakine chrono 500 mg 5-0-5 tbl a k dekompenzaci epilepsie. Po vysazení (ex.) meropenemu se asi za 2 týdny vrátila koncentrace kyseliny valproové po podání do původních hodnot (94,3 mg/l) při užívání v původní dávce Depakine chrono 500 mg 1,5-0-1,5 tbl.



Tab. 1. Substráty, inhibitory a induktory P-glykoproteinu (5, 6, 7)

	substráty	inhibitory	induktory
antiepileptika	eslikarbazepin, fenobarbital, fenytoin, karbamazepin-epoxid, lamotrigin, topiramát		fenobarbital, fenytoin, karbamazepin
ostatní léčiva	amiodaron, blokátory kalciových kanálů, cyklosporin, dabigatran, digoxin, domperidon, doxycyklin, irinotekan, itraconazol, ketokonazol, klaritromycin, methotrexát, ondansetron, paclitaxel, posakonazol, propafenon, proteázové inhibitory, rifampicin, simvastatin, takrolimus, tamoxifen	amiodaron, atorvastatin, azitromycin, cyklosporin, diltiazem, dronedaron, felodipin, indinavir, itraconazol, karvedilol, ketokonazol, klaritromycin, lopinavir, ritonavir, tikagrelor, verapamil	

i po podání jediné dávky karbapenemu. Z tohoto důvodu je třeba se pokud možno vyvarovat současného podávání karbapenemů u pacientů stabilizovaných na VPA. V nedávné době se již v odborné literatuře objevily popisy případů, kdy byla tato léková interakce úspěšně využita k léčbě akutní intoxikace VPA, kdy podání meropenemu vedlo k rychlému poklesu plazmatické koncentrace VPA bez nutnosti zavedení invazivního způsobu léčby, jako je například dialýza (8, 9, 10).

Preklinické a klinické studie napovídají o tom, že nejen léčiva, ale také velké množství různých molekul obsažených v nápojích, potravě, potravinových doplňcích a rostlinných produktech (včetně tradiční čínské medicíny), jejíž součástí bývá řada aditiv, kontaminujících látek, nedeklarovaných přísad a nečistot, může interagovat jak s metabolizujícími enzymy, tak s lékovými transportéry. Bohužel, znalostí o tom, jak takovéto „food-drug“ nebo „herb-drug“ interakce fungují, je velice málo. Informace týkající se interakcí užívaných léčiv se složkami potravy by měly být součástí edukace pacienta, a to nejen pokyny týkající se příjmu alkoholu nebo kofeinu, ale také další doporučení vedoucí k optimalizaci času příjmu medikace ve vztahu k době jídla, skladby pokrmů a zvýšeného příjmu nebo naopak vyhýbání se určitým bioaktivním složkám potravy (11). Zatím lze v odborné literatuře najít podrobnější informace týkajících se těchto nelékových interakcí u karbamazepinu (CBZ). V přehledovém článku autorů Fong a spol. (12) jsou podrobně uvedeny interakce rostlinných produktů, výživových doplňků a složek potravy, které snižují nebo zvyšují plazmatickou koncentraci CBZ (tabulka 2). Mezi nejznámější rostlinné původce interakcí s léčivem patří třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*, anglicky St. John's wort), která je rozšířená v přírodě i volně dostupná v lékárně jako součást různých přípravků. Je známá jako induktor CYP3A4 a CYP2C9, čímž může snížit plazmatickou koncentraci a následně i kontrolu záchvatů zejména u pacientů užívajících kanabidiol, u karbamazepinu a fenytoinu jsou výsledky dosud provedených studií kontroverzní. Látky obsažené v grapefruitové šťávě naopak působí jako inhibitory CYP3A4 a při jejím souběžném příjmu se substráty tohoto isoenzymu (zejména karbamazepin a diaze-

pam) může dojít ke zvýšení plazmatické koncentrace a rizika toxicity těchto AEP. U nápojů typu Coca-cola je uváděna možnost zvýšení absorpce karbamazepinu a fenytoinu vedoucí ke zvýšení jejich biologické dostupnosti a plazmatické koncentrace s potenciálem zvýšení antiepileptického účinku až rizika intoxikace. Současně však tyto nápoje obsahují kofein, který může snižovat antikonvulzivní efekt zejména u karbamazepinu bez změny jeho plazmatické koncentrace (13). Zvláštní pozornost si zaslouží stiripentol, který by měl být vždy podáván s jídlem, protože v kyselém prostředí prázdného žaludku je velmi rychle odbouráván. Neměl by však být podáván současně s mlékem nebo mléčnými výrobky (jogurt, čerstvé sýry atd.), perlivými nápoji ani ovocnými šťávami. Nevhodná je také kombinace s jídlem obsahujícím teofylin (např. čoko-

láda) nebo nápoji s kofeinem (např. Coca-cola). Tyto látky jsou substráty CYP1A2, na který působí stiripentol jako inhibitor. Mohlo by tedy dojít ke zvýšení plazmatických koncentrací teofylinu a kofeinu s projevy toxicity (14). Klinicky významný může být i vliv ketogenní diety podávané v případě farmakorezistentní epilepsie, která může snížit plazmatické koncentrace souběžně užívaných AEP. Výsledkem může být snížení antikonvulzivního účinku zejména karbamazepinu, klobazamu a kyseliny valproové, pokud jsou užívány s ketogenní dietou bez adekvátní úpravy dávky (15). Z možného vlivu na účinek AEP zřejmě nelze vyjmout ani kouření cigaret. Tímto tématem se doposud zabývala pouze jediná studie autorů Czuczwar a spol. (16), která sledovala vliv nikotinu na zvířecím modelu a která prokázala významné snížení antikonvulzivní

Tab. 2. Farmakodynamické a farmakokinetické interakce rostlinných produktů, potravy a výživových doplňků s karbamazepinem (12)

Farmakodynamické interakce karbamazepinu (CBZ)			
antikonvulzivní účinky CBZ		nežádoucí účinky CBZ	
zvýšení účinku	snížení účinku	zvýšení rizika	bez vlivu
<i>Acorus calamus</i> (puškvorec obecný)	kofein	*Xiao-yao-san	<i>Cassia auriculata</i> (senna)
Melatonin		melatonin	<i>Cardiospermum halicacabum</i> (srdcovnice lysá)
		alkohol	

*Xiao-yao-san (v České republice znám jako „Volnost svobodného poutníka“) obsahuje: *Glycyrrhizae radix* (lékořice uralská), *Paeoniae radix alba* (pivoňka bělokvětá), *Angelicae sinensis radix* (děhel čínský), *Sclerotium poriae cocos* (pornatka kokosová), *Atractylodis macrocephalae rhizoma* (atraktylis velkoúborná), *Bupleuri radix* (prorostlík čínský), *Zingiberis rhizoma* (zázvor obecný), *Menthae haplocalycis herba* (máta jednokališná)

Farmakokinetické interakce – vliv na biologickou dostupnost karbamazepinu po perorálním podání a na jeho plazmatickou koncentraci		
zvýšení koncentrace CBZ	snížení koncentrace CBZ	bez vlivu
Piperin	septilin	<i>Hypericum perforatum</i> (třezalka tečkovaná)
Mentat	ginkgo biloba	<i>Paeoniae radix</i> (pivoňka – kořen)
<i>Polygonum cuspidatum</i> (křídlatka japonská)	Hu-gan-ning pian (tradiční čínská medicína)	<i>Cardiospermum halicacabum</i> (srdcovnice lysá)
Máslo	Ispaghula husk (psyllium – jitrocel vejčitý)	Berberin (výtažek z koptisu čínského)
Grapefruitová šťáva	<i>Cassia auriculata</i> (senna)	Xiao-qing-long-tang (tradiční čínská medicína)
<i>Platycodonis Radix</i> (platykodon – kořen)	Xiao-cha-hu-tang (tradiční čínská medicína)	Chai-hu-jia-long-gu-mu-li-tang (tradiční čínská medicína)
Šťáva z granátového jablka	Xiao-yao-san (tradiční čínská medicína)	<i>Acorus calamus</i> (puškvorec obecný)
Šťáva z karamboly	Jia-wei-xiao-yao-san (tradiční čínská medicína)	med
Šťáva z ovoce „Kinnow“ (odrůda mandarínky)	sojové boby	melatonin
Alkohol	kofein	
Coca-cola		
Nikotinamid		

Tab. 3. Korelace mezi porodní hmotností/délkou a mateřskou nebo pupečnickovou koncentrací kyseliny valproové (20)

	dávka/den	dávka/kg	mateřská koncentrace (monoterapie)	pupečnicková koncentrace (monoterapie)	mateřská koncentrace (mono+polyterapie)	pupečnicková koncentrace (mono+polyterapie)
porodní hmotnost	ns	ns	ns	ns	p = 0,0081 -0,3602*	p = 0,0447 -0,2770*
porodní délka	ns	ns	p = 0,0032 -0,5123*	p = 0,0290 -0,3925*	p = 0,0016 -0,4345*	p = 0,0114 -0,3550*

* = korelační koeficient, ns = nesignifikantní

aktivity všech sledovaných AEP (valproát, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, topiramát a lamotrigin).

Výběr co nejvhodnější kombinace léčiv, která zajistí pokud možno co nejlepší účinnost a současně minimalizuje riziko nežádoucích účinků, je pro pacienta s epilepsií zásadní. „Tradiční“ AEP (fenobarbital, fenytoin, karbamazepin a primidon), která působí jako silné induktory hlavních metabolizujících enzymů CYP P450 a UGTs, mohou zvyšovat metabolismus a tím snižovat plazmatickou koncentraci i účinek mnoha souběžně užívaných léčiv. Naopak kyselina valproová, stiripentol a kanabidiol jako významné inhibitory CYP P450 a UGTs enzymů mohou plazmatické koncentrace a riziko toxicity řady léčiv zvyšovat. Při sestavování vhodné kombinace léčiv je třeba vzít v úvahu také četnost a závažnost specifických nežádoucích účinků jednotlivých AEP, které mohou být přidáním další medikace potencionovány. Například jak topiramát, tak zonisamid zvyšují riziko anorexie, a proto by neměly být dohromady předepisovány pacientům s nízkou tělesnou hmotností. Tato AEP také zvyšují riziko tvorby ledvinových kamenů a z tohoto důvodu by měly být u pacientů s nefrolitiázou podávány s opatrností. Pregabalin, gabapentin, vigabatrin a valproát mohou naopak tělesnou hmotnost zvyšovat a jejich kombinace není vhodná u pacientů obézních nebo diabetiků. Topiramát, zonisamid a levetiracetam mohou zhoršovat stavy úzkosti, deprese, emoční lability a psychózy, jejich kombinace by tedy měla být u pacientů s psychiatrickými chorobami pečlivě zvažována (2).

Za zvláštní pozornost stojí použití kombinace AEP během těhotenství, kdy je třeba vzít v úvahu nejen riziko snížení antikonvulzivního efektu nebo potenciace nežádoucích účinků u matky, ale také riziko teratogenního působení AEP na vyvíjející se plod. I v tomto období fyziologických změn farmakokinetiky, které se liší nejen mezi různými AEP, ale je zde patrná zejména interindividuální variabilita

u jednotlivých pacientek, se využívá k nastavení optimální dávky těhotné ženě terapeutické monitorování koncentrací AEP. Tato metoda je doporučena také k vyhodnocení transplacentárního přenosu léčiv (včetně AEP), a to pomocí stanovení poměru pupečnickové/mateřské koncentrace při porodu. Naměřená koncentrace AEP u těhotné ženy totiž neukazuje pouze koncentraci, která odráží terapeutické nebo nežádoucí účinky u matky, ale také míru expozice vyvíjejícího se plodu léčivu užívanému matkou. Tyto údaje jsou obecně vzácné pro všechna léčiva, a i v případě AEP byly skutečně analyzovány koncentrace nejen v mateřském, ale také v pupečnickovém séru pouze v malém počtu publikovaných studií. Omezené jsou i informace týkající se používání AEP během těhotenství v České republice. Proto jsme velice rádi, že se nám na našem pracovišti podařilo od roku 1991 shromáždit a analyzovat dosud celosvětově největší soubor těhotných epileptiček, ve kterém jsme se zaměřili na monitoraci dlouhodobých trendů v preskripci AEP během těhotenství a sledování transplacentárního přenosu nejčastěji předepisovaných AEP. Ve sledovaném období (r. 1991–2016, soubor 443 těhotných epileptiček) došlo k postupnému vývoji od tzv. „starých“ AEP (fenytoin, karbamazepin) přes karbamazepin s kys. valproovou k tzv. „novým“ AEP lamotriginu (LTG) a levetiracetamu. Preskripce VPA jako AEP s nejvyšším teratogenním rizikem byla postupně snižována, současně však došlo k poklesu podílu monoterapie AEP, přičemž nejčastěji je užívána kombinace lamotrigin + levetiracetam. U těchto dvou AEP dochází v průběhu těhotenství k největším změnám kinetiky a v důsledku zvýšení clearance nastává snížení jejich koncentrací. Pečlivé monitorování těchto AEP během těhotenství proto může pomoci optimalizaci farmakoterapie epilepsie v tomto období. U pacientek užívajících v době porodu lamotrigin (r. 2001–2009, 63 těhotných) bylo zjištěno, že při kombinaci s VPA došlo ke

snížení clearance LTG přibližně o 65 % a k významnému zvýšení jak mateřské, tak pupečnickové koncentrace LTG. Při případné preskripci LTG s VPA by proto mohl být teratogenní efekt LTG spojen s jeho vyšší fetální koncentrací. Studie týkající se pacientek užívajících kyselinu valproovou (r. 1991–2013, 58 těhotných) přinesla první důkaz o nepřímé závislosti mezi porodní délkou i hmotností a jak mateřskou, tak pupečnickovou koncentrací VPA, avšak bez závislosti na velikosti denní dávky nebo dávky/kg tělesné hmotnosti matky. U porodní délky byla prokázána nepřímá korelace mezi mateřskou i pupečnickovou koncentrací VPA jak v monoterapii, tak ve skupině obsahující souhrně mono- a polyterapii; v případě porodní hmotnosti byla nepřímá korelace zdokumentována pouze při souhrnném vyhodnocení mono- a polyterapie (tabulka 3). K odhadu a případnému snížení rizika vlivu VPA na plod je proto přesnější znalost mateřské koncentrace než užívané dávky. Postavení v indikaci VPA k léčbě dívek a žen ve fertilním věku se v roce 2015 dramaticky změnilo po varování z „The Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human of the European Medicines Agency“, které upozornilo na riziko malformací a vývojových problémů u dětí vystavených působení VPA in utero a na nutnost snížení preskripce VPA v této skupině (17). U pacientek užívajících v době porodu karbamazepin (r. 1990–2014, 114 těhotných; aktivní metabolit CBZ-10,11-epoxid stanoven v podskupině 83 žen v r. 1997–2014) bylo pozorováno zvýšení mateřské clearance CBZ přibližně o 50 % při kombinaci s enzym-indukujícími AEP a o téměř 70 % při kombinaci s VPA. Souběžné užívání VPA také významně zvyšovalo koncentraci CBZ-10,11-epoxidu v pupečnickovém séru. Jako důvod se nabízí inhibice epoxid-hydrolázy ve fetálních játrech způsobená souběžným užíváním VPA matkou, což může vyústit ve vyšší prenatální expozici tomuto aktivnímu metabolitu, který je některými autory považován za potenciálního

zprostředkovatele teratogenního působení CBZ (18–22).

Závěr

Klinický vliv interakcí antiepileptik navzájem či s léčivými z jiných terapeutických skupin, složkou potravy, potravinovým doplňkem, rostlinným produktem (včetně tradiční čínské medicíny) nebo jiným exogenním působkem

lze u konkrétního pacienta predikovat velice obtížně. Nelze zapomenout ani na to, že lékové interakce jsou pouze jedním z faktorů ovlivňujících intra- a interindividuální variabilitu kinetiky antiepileptik, podobně jako věk, pohlaví, genetický polymorfismus nebo souběžná onemocnění. Proto by pacienti měli být opakovaně tázáni jak na účinnost, tak na snášenlivost použité medikace a úprava

dávky antiepileptika by pokud možno měla být ideálně prováděna pomocí rutinního TDM tak, aby byl dosažen optimální dávkovací režim u každého pacienta s epilepsií. Nicméně i zde platí jeden z Murphyho zákonů: „*Za přísně kontrolovaných tlakových, teplotních a dalších fyzikálních podmínek se pozorovaný živý organismus chová, jak ho to zrovna napadne.*“

LITERATURA

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Koristkova B, Grundmann M, Brozmanova H, Kacirova I. Lamotrigine drug interactions in combination therapy and the influence of therapeutic drug monitoring on clinical outcomes in paediatric patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2019; 125: 26–33.
5. Nigam SK. What do drug transporters really do? *Nat Rev Drug Discov.* 2015 January; 14(1): 29–44.
6. Liu X. Transporter-Mediated Drug-Drug Interactions and Their Significance. *Adv Exp Med Biol* 2019; 1141: 241–291.
7. Garg N, Joshi R, Medh, B.A. novel approach of targeting refractory epilepsy: Need of an hour. *Brain Res Bull.* 2020 Oct; 163: 14–20.
8. Al-Quteimat O, Laila A. Valproate Interaction With Carbapenems: Review and Recommendations. *Hosp Pharm.* 2020 Jun; 55(3): 181–187.
9. Dreucan D, Beres K, McNierney-Moore A, Gravino D. Use of meropenem to treat valproic acid overdose. *Am J Emerg Med.* 2019 Nov; 37(11): 2120.e5–2120.e7.
10. Thomas C, Priano J, Smith TL. Meropenem as an antidote for intentional valproic acid overdose. *Am J Emerg Med.* 2020 Mar; 38(3): 690.e1–690.e2.
11. Briguglio M, Hrelia S, Malaguti M, Serpe L, Canaparo R, Dell'Osso B, Galentino R, De Michele S, Dina CZ, Porta M, Banfi G. Food Bioactive Compounds and Their Interference in Drug Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Profiles. *Pharmaceutics.* 2018 Dec 14; 10(4): 277.
12. Fong S, Gao Q, Zuo Z. Interaction of Carbamazepine with Herbs, Dietary Supplements, and Food: A Systematic Review. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013; 2013: 898261.
13. Nomani H, Moghadam AT, Emami SA, Mohammadpour AH, Johnston TP, Sahebkar A. Drug interactions of cola-containing drinks. *Clin Nutr.* 2019 Dec; 38(6): 2545–2551.
14. www.sukl.cz
15. Kverneland M, Tauboll E, Molteberg E, Veierod MB, Selmer KK, Nakken KO, Iversen PO. Pharmacokinetic interaction between modified Atkins diet and antiepileptic drugs in adults with drug-resistant epilepsy. *Epilepsia.* 2019; 60: 2235–2244.
16. Czuczwar M, Kis J, Czuczwar P, Wielosz M, Turski W. Nicotine diminishes anticonvulsant activity of antiepileptic drugs in mice. *Pol J Pharmacol. Sep–Oct 2003; 55(5): 799–802.*
17. Tomson T, Marson A, Boon P, Canevini MP, Covanis A, Gailly E, Kälviäinen R, Trinka E. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia* 2015; 56(7): 1006–1019.
18. Kacířová I, Grundmann M, Koříšková B, Brozmanová H. Development of a treatment of pregnant women suffering from epilepsy in the region of Ostrava between the years 1991 and 1996. *Čes slov Farm* 2010; 59(4): 172–178.
19. Kacířová I, Grundmann M, Brozmanová H. Serum levels of lamotrigine during delivery in mothers and their infants. *Epilepsy Res* 2010; 91: 161–165.
20. Kacířová I, Grundmann M, Brozmanová H. Serum levels of valproic acid during delivery in mothers and in umbilical cord – correlation with birth length and weight. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2015; 159(4): 569–575.
21. Kacířová I, Grundmann M. Trend analysis of the utilization of antiepileptic drugs in pregnant women with epilepsy in Moravian-Silesian region of the Czech Republic. *Klin Farmakol Farm* 2016; 30(2): 23–28.
22. Kacířová I, Grundmann M, Brozmanová H. Concentrations of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide in maternal and umbilical cord blood at birth: Influence of co-administration of valproic acid or enzyme-inducing antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 2016; 122: 84–90.