

Lékové interakce antiepileptik

Část 3 – interakce s hormonální antikoncepcí

Blanka Kořístková^{1,2}, Milan Grundmann¹

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

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

Kromě rizika selhání antikoncepce, které hrozí u eslikarbazepinu, felbamátu, fenobarbitalu, fenytoinu, karbamazepinu, oxcarbazepinu, perampanelu, primidonu, rufinamidu a vyšších hladin topiramátu, má klinický význam rovněž vliv antikoncepce na hladinu lamotriginu a případně topiramátu. Estrogenní komponenta výrazně snižuje hladinu lamotriginu s nutností navýšit dávky. V týdnu bez antikoncepce pak stoupá riziko nežádoucích účinků spojených s vysokou hladinou lamotriginu. Podání čistě progestinové antikoncepce při léčbě lamotriginem může způsobit selhání antikoncepce z důvodu mírného zvýšení clearance progestinu.

Vliv na hormonální antikoncepci nemají klonazepam, etosuximid, gabapentin, kys. valproová, lacosamid, levetiracetam, pregabalin, retigabin, tiagabin, vigabatrin, zonisamid. Nebylo hodnoceno a nepředpokládá se u klobazamu. U stiripentolu a sulthiamu je předpokládán vzestup hladiny kontraceptiva a možná potřeba redukce dávky.

Klíčová slova: lékové interakce, antiepileptika, koncentrace, hormonální antikoncepce, hormonální substituční terapie.

Drug interactions of antiepileptic drugs. Part 3: interaction with hormonal contraception

The metabolism of contraceptives is enhanced and thereby contraceptive failure might occur in combination with carbamazepine, eslicarbazepine, felbamate, phenobarbital, phenytoin, oxcarbazepine, perampanel, primidone, rufinamide or higher levels of topiramate. Estrogen component considerably declines lamotrigine level with the necessity to increase the dose. Lamotrigine concentrations consequently significantly increase during the hormonal contraceptive washout week and may be associated with intermittent lamotrigine-related toxicity. Lamotrigine produces a modest reduction in the progesterone level which might result in contraceptive failure in patients using the progesterone-only pill.

The metabolism of hormonal contraceptives is not affected with: clonazepam, ethosuximide, gabapentin, lacosamide, levetiracetam, pregabalin, retigabine, tiagabine, vigabatrin, valproic acid, zonisamid. The effect has not been evaluated in clobazam. A pharmacokinetic interaction would not be anticipated. It is not known whether stiripentol or sulthiame affect hormonal contraception, but they can increase plasma level of hormonal contraceptives and thus necessitate lower doses to be prescribed.

Key words: drug-drug interactions, antiepileptics, concentration, hormonal contraception, hormone replacement therapy.

Poslední část naší série je věnována lékovým interakcím antiepileptik s hormonální antikoncepcí.

Kromě rizika selhání antikoncepce má klinický význam vliv antikoncepce na hladinu lamotriginu a případně topiramátu (1).

Riziko selhání antikoncepce

Riziko selhání antikoncepce hrozí u eslikarbazepinu, felbamátu, fenobarbitalu, fenytoinu, karbamazepinu, oxcarbazepinu, perampanelu, primidonu, rufinamidu. Opatrnosti je třeba u vyšších dávek topiramátu (1).

K interakci nedochází

Vliv na hormonální antikoncepci nemají klonazepam, etosuximid, gabapentin, kys. valproová, lacosamid, levetiracetam, pregabalin, retigabin, tiagabin, vigabatrin, zonisamid (1).

Není známo

U klobazamu nebylo hodnoceno, ale interakce se nepředpokládá. U stiripentolu a sulthiamu vliv není znám, avšak je předpokládán spíše vzestup hladiny kontraceptiva a možná potřeba redukce dávky (1).

Lékové interakce s hormonální antikoncepcí – přehled

Eslikarbazepin

Vliv na clearance kontraceptiv se zdá být dávkově závislý – eslikarbazepin v dávce 800 mg zvýšil clearance estradiolu o 45 % a snížil AUC o 25 %. Clearance levonorgestrelu zvýšil o 21 %, AUC klesla o 11 %. Dávka eslikarbazepinu 1200 mg zvýšila clearance estradiolu o 70 %, AUC klesla o 32 %. Clearance levonorgestrelu byla zvýšena o 62 % a AUC snížena o 25 % (1).

Felbamát

Snižuje AUC gestodenu o 42 % a AUC ethinylestradiolu o 13 %, pravděpodobně ovlivněním metabolismu na CYP3A4 (1, 2).

Fenobarbital

AUC ethinylestradiolu a levonorgestrelu jsou nižší o 40 % vlivem indukce CYP3A4 (1).

Fenytoin

Fenytoin snižuje hladinu perorálních kontraceptiv (3). Vlivem indukce CYP3A4 snižuje AUC ethinylestradiolu a levonorgestrelu o 50 % (1).

Karbamazepin

Karbamazepin snižuje AUC ethinylestradiolu o 45 % a AUC levonorgestrelu o 44 % (1).

Tab. 1. Vztah mezi dávkou topiramátu, hladinou ethinylestradiolu a clearance topiramátu

dávkování topiramátu	$c_{\max}$ ethinylestradiolu	AUC ethinylestradiolu	clearance topiramátu
0–100 mg/den		↓ 0–12 %	
2 × 100 mg	↓ 15 %	↓ 18 %	↑ 15 %
2 × 200 mg	↓ 18 %	↓ 21 %	↑ 18 %
2 × 400 mg	↓ 25 %	↓ 30 %	↑ 33 %

Lamotrigin

Vliv lamotriginu na antikoncepci

Lamotrigin neovlivňuje estrogenní komponentu, způsobuje však mírný 12% pokles koncentrace progesteronu. V případě progestinové antikoncepce může dojít až k selhání terapie (1, 2).

Vliv hormonální antikoncepce na hladinu lamotriginu

Antikoncepce snižuje hladinu lamotriginu o 40–65 % (1, 2). Pokles je způsoben estrogenní komponentou (4). Mechanismem je indukce UGT1A4 ethinylestradiolem, kterým se obě látky metabolizují. V porovnání s kontrolou byl průměrný C/D poměr lamotriginu v plazmě o 56 % vyšší, poměr N-2-glukuronid/lamotrigin v moči byl o 82 % vyšší. Při změně za placebo poměr N-2-glukuronidu k lamotriginu poklesl o 31 % (5). V průběhu týdne bez medikace naopak může dojít až k dvojnásobnému zvýšení hladiny lamotriginu, což může mít na následek rozvoj nežádoucích účinků. Výrobce proto doporučuje zvážit užívání antikoncepce jejíž režim nezahrnuje týden bez medikace, jako léčba první volby např. kontinuální hormonální antikoncepce, nebo nehormonální metody (6). Pokud je lamotrigin podáván v kombinaci s kys. valproovou, vliv hormonální antikoncepce na hladinu lamotriginu je eliminován (7).

Hladinu lamotriginu rovněž snižuje hormonální substituce v klimakteriu. Pokles hladin o 25–30 % byl popsán při léčbě přípravkem

Prempro®, který obsahuje 0,625 mg konjugovaného estrogenu a 2,5 mg medroxyprogesteronu (1).

Oxkarbazepin

Oxkarbazepin snižuje AUC ethinylestradiolu a levonorgestrelu o 47 %. Pravděpodobným mechanismem účinku je ovlivnění UGT1A4 (1, 2).

Perampanel

V dávce 12 mg/den snižuje $c_{\max}$ a AUC levonorgestrelu o 40 %, $c_{\max}$ ethinylestradiolu o 18 %. Dávky 4–8 mg/den byly bez efektu (1).

Primidon

Snižuje AUC ethinylestradiolu a levonorgestrelu o 40 % (1).

Rufinamid

Rufinamid v dávce 1,6 g podávané 1x denně snížil $c_{\max}$ ethinylestradiolu o 31 %, AUC o 22 %, $c_{\max}$ noretindronu o 18 % a AUC o 14 %. Mechanismem je zřejmě indukce CYP3A4 a/nebo UGT (1, 2). Podávaná dávka byla však nižší než běžně užívaná, význam v praxi může být proto větší (2).

Topiramát

Vliv topiramátu na kinetiku ethinylestradiolu je dávkově závislý, viz tabulka 1. U vyšších dávek topiramátu je proto doporučeno použít antikoncepci s úvodní dávkou ethinylestradiolu vyšší než 35 µg. Ethinylestradiol v kombinaci s norethindronem zvyšuje clearance topiramátu (1, 2), viz tabulka.

LITERATURA

1. Patsalos PN. Drug interactions with the newer antiepileptic drugs (AEDs)–Part 2: pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between AEDs and drugs used to treat non-epilepsy disorders. Clin Pharmacokinet 2013; 52: 1045–1061.
2. Patsalos PN. Antiepileptic drug interactions. A clinical guide. 2nd ed. London, UK: Springer, 2013: 437.
3. Komárek V. Epileptické záchvaty a syndromy. Galén. Praha 1997.
4. Reimers A, Helde G, Brodtkorb E. Ethinyl estradiol, not progestogens, reduces lamotrigine serum concentrations. Epilepsia. 2005; 46: 1414–1417.
5. Ohman I, Luef G, Tomson T. Effects of pregnancy and contraception on lamotrigine disposition: new insights through

- analysis of lamotrigine metabolites. Seizure. 2008; 17: 199–202.
6. SPC Lamictal. www.sukl.cz, datum poslední revize textu 26. 10. 2020.
7. Tomson T, Luef G, Sabers A, Pittschieler S, Ohman I. Valproate effects on kinetics of lamotrigine in pregnancy and treatment with oral contraceptives. Neurology. 2006; 67: 1297–1299.