

opačným způsobem dojit 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 nejhodnější 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 nalezla 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 farmakologem, farmaceutem, toxikologem, neurologem a pediatrem 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 jakémkoliv 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 japonská 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

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
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