

odborné společnosti klinické farmacie ČLS JEP uvedené na webových stránkách: <https://www.coskf.cz/spolecnost/pracovni-skupiny/pracovni-skupina-pro-podani-leciv-sondou/doporuceni-coskf-pro-podani-leciv-sondou>.

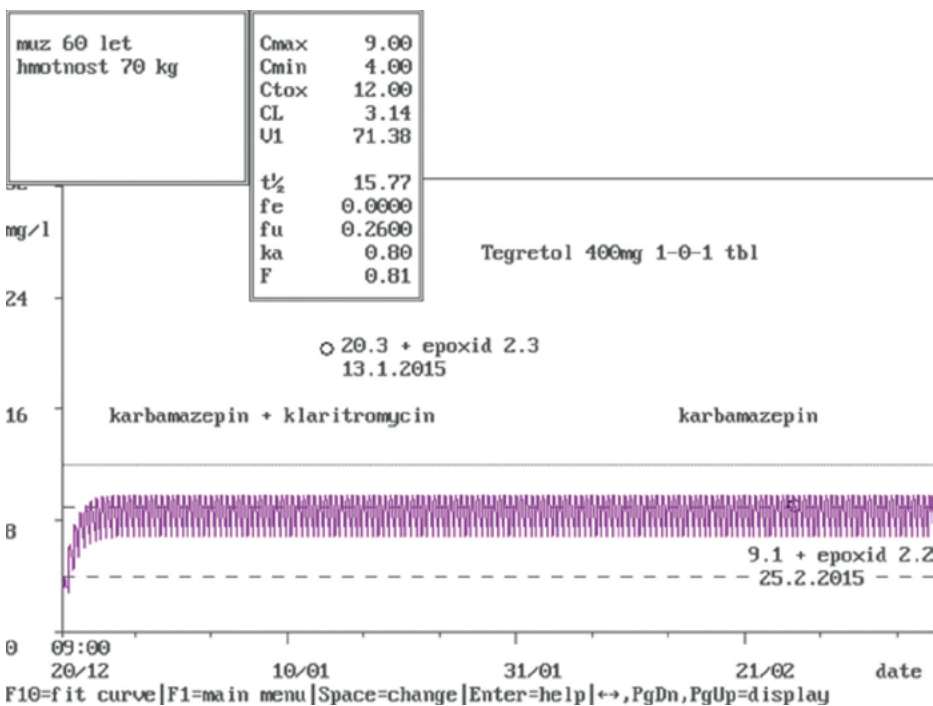
Distribuce

Po dosažení systémové cirkulace se léčiva v různé míře vážou na plazmatické bílkoviny, nejčastěji albumin (tabulka 1). V případě kombinace léčiv (včetně AEP) dochází k soutěžení o tato vazebná místa, což může vyústit ve 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 anti-epileptik. 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

Graf. 1. Objektivizace lékové interakce karbamazepinu s klaritromycinem pomocí TDM (23)



60letý muž, 70 kg, byl léčen karbamazepinem (substrát CYP3A4) v dávce 2 x 400 mg tbl v kombinaci s klaritromycinem (inhibitor CYP3A4), pro zhoršení stavu s projevy intoxikace karbamazepinem (závrťe, ataxie) byla za týden společného užívání stanovena údolní koncentrace karbamazepinu vysoce nad horní hranicí referenčního rozmezí (kاربamazepin 20,3 mg/l, v součtu s karbamazepin-epoxidem 22,6 mg/l). Při kontrolním odběru za více než měsíc po vysazení klaritromycinu byla údolní koncentrace karbamazepinu při stejné dávce na horní hranici referenčního rozmezí (kاربamazepin 9,1 mg/l, v součtu s karbamazepin-epoxidem 11,3 mg/l) a pacient byl bez dříve uváděných potíží.

Tab. 2. Vliv anti-epileptik na metabolizující enzymy souběžně užívaných léčiv (20)

| antiepileptikum | vliv na metabolizující enzymy |
|-----------------|--|
| brivaracetam | středně silný inhibitor epoxid-hydrolázy |
| eslikarbazepin | slabý induktor CYP3A4, UGTs; slabý inhibitor CYP2C9, CYP2C19 |
| fenobarbital | induktor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP3A4, UGTs, epoxid-hydrolázy, P-glykoproteinu |
| fenytoin | induktor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, UGTs, epoxid-hydrolázy, P-glykoproteinu |
| kanabidiol | inhibitor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A9, UGT2B7, metabolit 7-karboxy-kanabidiol inhibitor UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6 |
| kاربamazepin | induktor CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, UGT1A1, UGT2B7, UGT2B15, epoxid-hydrolázy, P-glykoproteinu |
| klobazam | slabý induktor CYP3A4; slabý inhibitor CYP2C19, CYP2D6 |
| lamotrigin | slabý induktor UGTs |
| perampanel | slabý induktor CYP3A4 |
| primidon | induktor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP3A4, UGT, epoxid-hydrolázy |
| rufinamid | slabý induktor CYP3A4, UGTs; slabý inhibitor CYP2E1 |
| stiripentol | inhibitor CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 |
| sultiam | inhibitor CYP2C19 |
| topiramát | slabý induktor CYP3A4, beta-oxidace, UGT1A4; slabý inhibitor CYP2C19 |
| valproát | inhibitor CYP2C9, UGT1A4, UGT2B7, epoxid-hydrolázy |
| vigabatrin | slabý induktor CYP2C9 |

AEP za zvláště významné: CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4. Isoenzymy systému UGTs se uplatňují zejména u eslikarbazepinu, lamotriginu a kyseliny valproové (tabulka 1). Farmaka, která jsou daným isoenzymem metabolizo-

vána, 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 („inhi-