

## Farmakodynamické interakce

Farmakodynamické interakce mají za následek změnu farmakologického účinku léčiva bez ovlivnění jeho koncentrace v plazmě nebo v oblasti centrálního nervového systému. Tyto interakce se uskutečňují mezi léčivy, které mají podobný nebo opačný mechanismus účinku a lze je využít ke zvýšení účinnosti nebo snížení toxicity. Bohužel, tento typ interakcí lze identifikovat a objektivizovat mnohem hůře než interakce farmakokinetické. Kombinace AEP s rozdílným mechanismem účinku může v některých případech vést ke zvýšení účinnosti a snížení rizika nežádoucích účinků, jindy se však sice zvyšuje účinnost, avšak zároveň stoupá riziko toxicity. K příkladům farmakodynamických interakcí, které lze vysvětlit na základě synergického efektu ovlivňujícího účinnost nebo naopak nežádoucí účinky, patří kombinace vigabatrinu nebo pregabalínu s blokátory sodíkových kanálů

(supraaditivní protizáchvatový účinek) nebo lakosamidu v kombinaci s jinými blokátory sodíkových kanálů (infraaditivní protizáchvatový účinek a neurotoxický synergismus). Klinicky výhodné kombinace jsou patrně většinou mezi AEP s různým mechanismem účinku nebo u souběžného podávání AEP s vícečetnými mechanismy; zvýšení rizika neurotoxicity a/nebo snížení antikonvulzivního efektu bylo pozorováno u AEP sdílejících stejný mechanismus účinku. Přestože jsou některá spojení AEP v určitých případech osvědčená (fenobarbital + fenytoin u tonických záchvatů, etosuximid + valproát u absencí, lamotrigin + valproát u různých typů epilepsie/záchvatů), v humánní medicíně dosud neexistuje zcela jasný důkaz o vhodnosti kombinace jednotlivých AEP a dostupné údaje jsou většinou získány z experimentálních (tj. zvířecích) modelů a preklinických studií. Definitivní důkaz o aditivním nebo supraaditivním účinku kombinací antiepileptik

lze získat pouze pomocí randomizovaných kontrolovaných studií. Do té doby mohou k predikci podstaty farmakodynamických interakcí empiricky pomoci znalosti mechanismu účinku jednotlivých AEP (18).

## Závěr

Riziko lékových interakcí je u antiepileptik vysoké. Farmakodynamické interakce lze zatím odhadnout pouze empiricky pomocí znalostí mechanismu účinku jednotlivých antiepileptik. Farmakokinetické interakce je možno objektivizovat pomocí terapeutického monitorování koncentrací antiepileptik s cílem optimalizace farmakoterapie u individuálních pacientů tak, aby bylo dosaženo potlačení epileptických záchvatů s minimalizací nežádoucích účinků. Bohužel i v případě lékových interakcí podléháme jako lékaři jednomu z Murphyho zákonů: „*Lékař je tu od toho, aby nemocnému zakázal, co má nejradši, a potom ho svou léčbou dorazil*“.

## LITERATURA

- Patel P, Moshé SL. The evolution of the concepts of seizure and epilepsy: What's in a name? *Epilepsia Open*. 2020 Jan 10; 5(1): 22–35.
- Landmark CJ, Johannessen 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.
- 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.
- Rowland A, Miners JO, Mackenzie PI. The UDP-glucuronosyltransferases: Their role in drug metabolism and detoxification. *Int J Biochem Cell Biol*. 2013 Jun; 45(6): 1121–1132.
- Lesko LJ, Schmidt S. Individualization of drug therapy: history, present state, and opportunities for the future. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 92(4): 458–466.
- Buchthal F, Svensmark O. Aspects of the pharmacology of phenytoin (Dilantin) and phenobarbital relevant to their dosage in the treatment of epilepsy. *Epilepsia* 1960; 1: 373–384.
- Grundmann M, Kacířová I. Terapeutické monitorování hladin antiepileptik I. – obecné zásady, „stará“ antiepileptika. *Klin Farmakol Farm* 2016; 30(2): 9–15.
- Koříštková B, Grundmann M. Lékové interakce antiepileptik. Část I. – vzájemné interakce mezi antiepileptiky. *Klin Farmakol Farm* 2016; 30(4): 19–23.
- Zaccara G, Perucca E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic Disord* 2014; 16 (4): 409–432.
- Bauer LA. Interference of oral phenytoin absorption by continuous nasogastric feedings. *Neurology* 1982; 32: 570–572.
- Kitada N, Nishiyama Y, Watari M, Kuroda K, Kubo S, Nakata H, Ohnishi N, Yokoyama T. Reductions in plasma phenytoin concentrations during nasogastric enteral feeding in the patients with cerebral infarction. *Jpn J TDM* 2002; 3: 282–287.
- Urashima Y, Urashima K, Ohnishi M, Matsushita K, Suzuki K, Kurachi K, Nishihara M, Katsumata T, Myotoku M, Ikeda K, Hirofani Y. Interaction between phenytoin and enteral nutrients and its influence on gastrointestinal absorption. *Pharmazie* 2019; 74: 559–562.
- Nagai K, Omotani S, Shibano M, Kobayashi A, Ito A, Nishimura I, Hatsuda Y, Mukai J, Teramachi H, Myotoku M. Effects of semi-solidification of enteral nutrients on the pharmacokinetic behavior of orally administered carbamazepine in rats. *Int J Med Sci*. 2019; 16(9): 1283–1286.
- VandenBerg A, Broadway J. Enteral administration of protein supplement and valproate: A potential pharmacokinetic interaction. *Ment Health Clin [Internet]*. 2017; 7(1): 10–12.
- Patsalos PN, Froscher W, Pisani F, van Rijn CM. The Importance of Drug Interactions in Epilepsy Therapy. *Epilepsia* 2002; 43(4): 365–385.
- Landmark CJ, Johannessen SI, Patsalos PN. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs: current status and future prospects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020 Mar; 16(3): 227–238.
- Klomp SD, Manson ML, Guchelaar HJ, Swen JJ. Phenocconversion of Cytochrome P450 Metabolism: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2020 Sep 7; 9(9): 2890.
- 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.
- Morano A, Fanella M, Albini M, Cifelli P, Palma E, Giallonardo AT, Di Bonaventura C. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Current Status and Future Prospects. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020 Feb 7; 16: 381–396.
- Spina E, Pisani F, de Leon J. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions of antiepileptic drugs with new antidepressants and new antipsychotics. *Pharmacol Res*. 2016 Apr; 106: 72–86.
- Hakkola J, Hukkanen J, Turpeinen M, Pelkonen O. Inhibition and induction of CYP enzymes in humans: an update. *Archives of Toxicology* 2020; 94: 3671–3722.
- Stingl JC, Bartels H, Viviani R, Lehmann ML, Brockmüller J. Relevance of UDP-glucuronosyltransferase polymorphisms for drug dosing: A quantitative systematic review. *Pharmacol Ther*. 2014 Jan; 141(1): 92–116.
- Kacířová I, Grundmann M. Terapeutické monitorování hladin antiepileptik II. – „nová“ antiepileptika, speciální skupiny pacientů. *Klin Farmakol Farm* 2016; 30(2): 16–22.