

# Význam interakcí antiepileptik v rutinní klinické praxi

Ivana Kacířová<sup>1,2</sup>, Milan Grundmann<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ústav klinické farmakologie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava

<sup>2</sup>Oddělení 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 epitelálních 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