

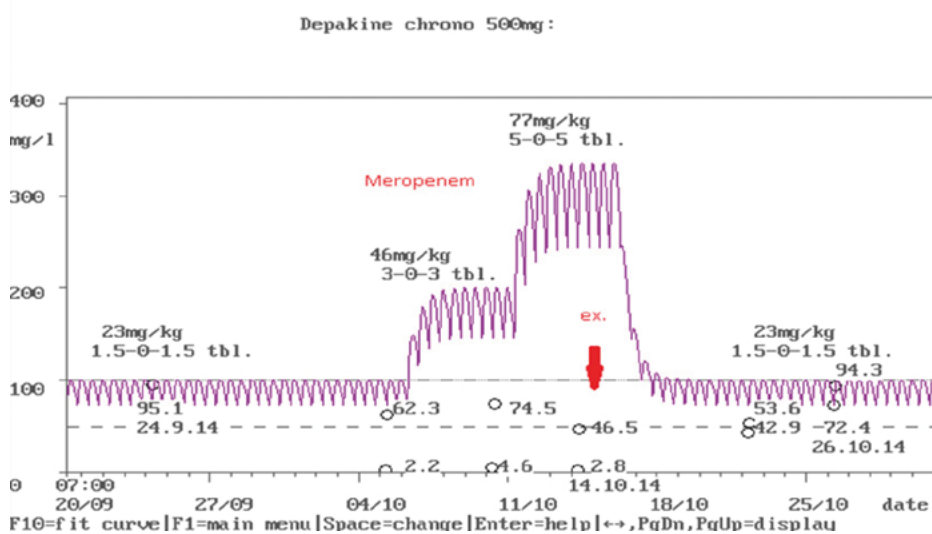
nic cation/carnitine transporters (OCTNs)“. Mnoho léčiv působí jako substráty, inhibitory nebo induktory různých transportérů, takže v případě užívání polyterapie (včetně AEP) může dojít ke klinicky významným lékovým interakcím, vedoucím ke zvýšení terapeutického účinku, toxicitě nebo naopak k terapeutickému selhání. V současnosti patří mezi nejvíce prozkoumané transportéry P-glykoprotein, který se podílí na transportu xenobiotik ven z buněk apikální membrány různých orgánů. Přítomnost P-gp v buňkách gastrointestinálního traktu snižuje absorpci léčiv po perorálním podání, v játrech a ledvinách napomáhá jejich vylučování žlučí nebo močí, a tím dochází k ovlivnění distribuce ve tkáních s důsledkem snížení terapeutického účinku léčiv, které jsou „substráty“ P-gp (tabulka 1). Při užívání s „induktory“ P-gp může dojít k dalšímu snížení plazmatické koncentrace i terapeutického účinku „substrátů“ P-gp, naopak při kombinaci se silnými „inhibitory“ P-gp (tabulka 1) může nastat vzestup koncentrace P-gp „substrátů“ v plazmě nebo ve tkáních s následkem zvýšení jejich terapeutického efektu nebo až rizika toxicity. V placentě zabraňuje P-gp přesunu léčiv z mateřského organismu a snižuje tak riziko jejich kumulace v organismu vyvíjejícího se plodu. P-gp také snižuje přenos některých AEP (fenytoin, fenobarbital, topiramát, karbamazepin-10,-11-epoxid, eslikarbazepin a lamotrigin) přes hematoencefalickou bariéru, čímž může dojít ke snížení koncentrace těchto AEP v mozkové tkáni a k vývoji tzv. refrakterní epilepsie. Ke zvýšení koncentrace AEP v mozku vedoucí k jejich efektivnějšímu terapeutickému účinku již bylo zkoušeno podání specifických antagonistů P-gp, bohužel klinické použití této lékové interakce s exogenními léčivy nebylo úspěšné z důvodu výskytu závažných nežádoucích účinků vyplývajících z nemožnosti zajistit tkáňovou specifitu. P-gp je nyní považován za rozhodující faktor v mechanismu vzniku farmakorezistentní epilepsie a urgentní se stává potřeba provedení studií vedoucích k nalezení endogenních molekul schopných regulovat expresi P-gp v hematoencefalické bariéře. Co se týká obecného působení transportérů na vznik klinicky významných lékových interakcí, jejich vliv je považován za srovnatelný s metabolizujícími enzymy (CYP

P450, UGTs), avšak s výrazně menším množstvím informací. I zde je uváděn důrazný apel na provedení dalších klinických studií, které by pomohly získat důležité znalosti umožňující zlepšení účinnosti a zvýšení bezpečnosti farmakoterapie, a to nejen epilepsie (5, 6, 7).

V některých případech je léková interakce výsledkem několika různých mechanismů. Ukázkovým příkladem je přidání karbapenemových antibiotik ke kyselině valproové (VPA), což vede k rychlému a výraznému snížení plazmatických koncentrací VPA s rizikem ztráty kontroly záchvatů (graf 1, vlastní výsledky z rutinního TDM). Přestože přesný mechanismus této lékové interakce

není dosud znám, uvádí se kombinace snížené střevní absorpce VPA při perorálním podání, indukce hepatální glukuronizace VPA, inhibice hydrolýzy valproát-glukuronidu (VPA-G) s následkem snížení enterohepatální recirkulace, zvýšení distribuce VPA do erytrocytů a zvýšení renální clearance VPA-G. Snížení plazmatické koncentrace VPA není závislé na dávce a může se objevit již během prvních 24 hodin společného podávání obou léčiv. Návrat k původním koncentracím VPA je velice obtížný a může trvat od 3 dnů až do 3 týdnů po ukončení antibiotické léčby i přes zvyšování dávky VPA. Toto snížení a pomalá obnova plazmatické koncentrace VPA se může objevit

**Graf 1.** Pacientka 38 let, 65 kg, dg. sekundární epilepsie se záchvaty sekundárně generalizovanými do tonicko-klonických křečí, při dávce Depakine chrono (kyselina valproová) 500 mg 1,5-0-1,5 tbl koncentrace po užití 95,1 mg/l. Pro rozvoj sepse s multiorgánovým selháním nasazen meropenem (karbapenemové antibiotikum), došlo ke snížení koncentrace kyseliny valproové před podáním na 2,2–4,6 mg/l i přes navýšení dávky na Depakine chrono 500 mg 5-0-5 tbl a k dekompenzaci epilepsie. Po vysazení (ex.) meropenemu se asi za 2 týdny vrátila koncentrace kyseliny valproové po podání do původních hodnot (94,3 mg/l) při užívání v původní dávce Depakine chrono 500 mg 1,5-0-1,5 tbl.



**Tab. 1.** Substráty, inhibitory a induktory P-glykoproteinu (5, 6, 7)

	substráty	inhibitory	induktory
<b>antiepileptika</b>	eslikarbazepin, fenobarbital, fenytoin, karbamazepin-epoxid, lamotrigin, topiramát		fenobarbital, fenytoin, karbamazepin
<b>ostatní léčiva</b>	amiodaron, blokátory kalciových kanálů, cyklosporin, dabigatran, digoxin, domperidon, doxycyklin, irinotekan, itraconazol, ketokonazol, klaritromycin, methotrexát, ondansetron, paclitaxel, posakonazol, propafenon, proteázové inhibitory, rifampicin, simvastatin, takrolimus, tamoxifen	amiodaron, atorvastatin, azitromycin, cyklosporin, diltiazem, dronedaron, felodipin, indinavir, itraconazol, karvedilol, ketokonazol, klaritromycin, lopinavir, ritonavir, tikagrelor, verapamil	