

Lékové interakce antiepileptik.

Část 1. – vzájemné interakce mezi antiepileptiky

Blanka Kořístková^{1,2}, Milan Grundmann¹

¹Ústav klinické farmakologie, Lékařská fakulta, Ostravská Univerzita, Ostrava

²Oddělení klinické farmakologie, Ústav laboratorní diagnostiky, Fakultní nemocnice Ostrava

Farmakokinetické interakce antiepileptik jsou spojeny s enzymatickou indukcí nebo inhibicí. Významnými inhibitory jsou felbamát, klobazam, lamotrigin, stiripentol a sulthiam. Felbamát zvyšuje hladinu klonazepamu, lamotriginu, mesuximidu, kyseliny valproové a aktivního S(+)-enantiomeru vigabatrinu. Klobazam zvyšuje hladinu stiripentolu, karbamazepinu a karbamazepin-10,11-epoxidu. Stiripentol zvyšuje hladinu etosuximidu, fenobarbitalu, karbamazepinu, klobazamu a N-desmethyloklobazamu, primidonu a valproátu. Acetazolamid, felbamát, fenytoin, mesuximid, oxcarbazepin, rufinamid, sulthiam zvyšují hladinu fenobarbitalu a fenytoinu. Hladinu fenytoinu dále zvyšují eslikarbazepin, klobazam, stiripentol a topiramát. Fenobarbital a lamotrigin zvyšují AUC retigabinu. Kyselina valproová zvyšuje hladinu fenobarbitalu, lamotriginu, rufinamidu, snižuje hladinu felbamátu, topiramátu. Snižuje, zvyšuje i neovlivňuje hladinu etosuximidu, fenytoinu a karbamazepinu.

Enzymatické induktory jsou eslikarbazepin, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, mesuximid, oxcarbazepin, primidon a vigabatrin. Pokles hladin vlivem indukce může nastat u eslikarbazepinu, etosuximidu, fenytoinu, felbamátu, fenobarbitalu, klobazamu, klonazepamu, lacosamidu, lamotriginu, levetiracetamu, oxcarbazepinu vč. metabolitu, perampanelu, pregabalinu, primidonu, retigabinu, rufinamidu, stiripentolu, sultiamu, tiagabinu, topiramátu valproátu, zonisamidu. Pregabalin zvyšuje clearance tiagabinu, topiramátu. Retigabin snižuje AUC fenobarbitalu.

Interakce v oblasti absorpce, distribuce nebo exkrece jsou méně časté: acetazolamid snižuje absorpci primidonu. Fenobarbital zvyšuje volnou frakci valproátu, valproát fenytoinu a oxcarbazepinu. Gabapentin snižuje exkreci felbamátu.

Nežádoucí farmakodynamické interakce se týkají vedlejších účinků: současná terapie látkami účinkujícími přes sodíkový kanál zvyšuje riziko neurotoxicity. Při podávání lamotriginu s valproátem se může vyskytnout třes, stoupá riziko kožního rashe a Stevens-Johnsonova syndromu. Incidence encefalopatie po valproátu stoupá při kombinaci s topiramátem, levetiracetamem a při trojkombinaci oxcarbazepin+lacosamid. Současné podávání inhibitorů karboanhydrázy zvyšuje riziko nefrolitiázy. Při kombinaci sulthiamu s primidone se u dětí mohou vyskytnout závratě, nejistá chůze, ospalost. Fenobarbital oddaluje nástup účinku vigabatrinu.

Klíčová slova: lékové interakce, antiepileptika, koncentrace.

Antiepileptic drug interactions. Part 1: Mutual interactions between antiepileptic drugs

Pharmacokinetic interactions between antiepileptic drugs are associated with enzymatic induction or inhibition. Felbamate, clobazam, lamotrigine, stiripentol, and sulthiame are significant inhibitors. Felbamate increases the levels of clonazepam, lamotrigine, mesuximide, valproic acid, and the active S(+)-enantiomer vigabatrin. Clobazam increases the levels of stiripentol, carbamazepine, and carbamazepine-10,11-epoxide. Stiripentol increases the levels of ethosuximide, phenobarbital, carbamazepine, clobazam and N-desmethyloclobazam, primidone, and valproate. Acetazolamide, felbamate, phenytoin, mesuximide, oxcarbazepine, rufinamide, and sulthiame increase the levels of phenobarbital and phenytoin. The level of phenytoin is also increased by eslicarbazepine, clobazam, stiripentol, and topiramate. Phenobarbital and lamotrigine increase the AUC of retigabine. Valproic acid increases the levels of phenobarbital, lamotrigine, and rufinamide, while reducing the levels of felbamate and topiramate. It may decrease, increase as well as not affect the levels of ethosuximide, phenytoin, and carbamazepine.

Eslicarbazepine, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, mesuximide, oxcarbazepine, primidone, and vigabatrin are enzymatic inducers. A reduction in levels due to induction may occur with eslicarbazepine, ethosuximide, phenytoin, felbamate, pheno-

barbital, clobazam, clonazepam, lacosamide, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine including its metabolite, perampanel, pregabalin, primidone, retigabine, rufinamide, stiripentol, sulthiame, tiagabine, topiramate, valproate, and zonisamide. Pregabalin increases the clearance of tiagabine and topiramate. Retigabine reduces the AUC of phenobarbital.

Interactions involving absorption, distribution, or excretion are less frequent: acetazolamide reduces the absorption of primidone. Phenobarbital increases the free fraction of valproate, while valproate increases that of phenytoin and oxcarbazepine. Gabapentin decreases the excretion of felbamate.

Adverse pharmacodynamic interactions involve side effects: concomitant treatment with agents acting at the sodium channel increases the risk of neurotoxicity. During the administration of lamotrigine with valproate, tremor can occur and the risk of skin rash and Stevens-Johnson syndrome increases. The incidence of encephalopathy after valproate increases when it is combined with topiramate, levetiracetam, and in triple combination with oxcarbazepine and lacosamide. Concomitant administration of carbonic anhydrase inhibitors increases the risk of nephrolithiasis. When sulthiame and primidone are combined, children can develop dizziness, unsteady gait, and drowsiness. Phenobarbital delays the onset of action of vigabatrin.

Keywords: drug interactions, antiepileptic drugs, concentration.

Ve třetí části naší série věnované terapeutickému monitorování antiepileptik se zaměříme na lékové interakce mezi antiepileptiky, které mohou významným způsobem ovlivnit klinický efekt.

Na úrovni farmakokinetiky jsou lékové interakce antiepileptik spojeny především s enzymatickou indukcí nebo inhibicí. Méně časté jsou interakce v oblasti absorpce, vazby na plazmatické bílkoviny nebo exkrece. Farmakodynamické interakce se týkají jak žádoucího synergismu v oblasti antikonvulzivní, tak incidence vedlejších účinků. Nová antiepileptika mají nižší interakční potenciál – řada z nich se vylučuje renálně nebo extrahepatálně (např. gabapentin, lacosamid, levetiracetam, topiramát, vigabatrin). K enzymatické indukcii pak nedochází vůbec nebo zcela minimálně. Z nových látek je interakční potenciál nejvyšší u lamotriginu, felbamátu, oxcarbazepinu a rufinamidu (1).

Mechanismy účinku a eliminace antiepileptik, na kterých může docházet jak k farmakodynamickým, tak k farmakokinetickým interakcím, byly předmětem našich předchozích review (2, 3). Zapojení jednotlivých eliminačních mechanismů je stručně shrnuto v tabulce 1, jejich ovlivnění ve smyslu indukce nebo inhibice jednotlivými antiepileptiky je uvedeno v tabulce 2.

Farmakodynamické interakce

Za farmakodynamické jsou pokládány lékové interakce, které se projeví beze změny farmakokinetických parametrů, čili dochází k nim při nezměněných hladinách antiepileptik.

Současná terapie látkami účinkujícími přes napěťově řízený sodíkový kanál (eslikarbazepin,

Tab 1. Způsob eliminace antiepileptik (2, 3, 4, 12, 16, 17, 18)

Eliminační cesta	Látka
CYP1A2	karbamazepin, stiripentol
CYP2A6	karbamazepin
CYP2B/C	etosuximid
CYP2B6	karbamazepin
CYP2C19	fenobarbital, fenytoin, klobazam, kys. valproová, lacosamid*, primidon, stiripentol
CYP2C8	karbamazepin
CYP2C9	fenobarbital, fenytoin, kys. valproová, lacosamid*, primidon
CYP2E	etosuximid
CYP2E1	felbamát, fenobarbital, karbamazepin
CYP3A4	etosuximid, felbamát, karbamazepin, klonazepam, klobazam, lacosamid*, perampanel, stiripentol, tiagabin, zonisamid
UGT1A1	lamotrigin, retigabin
UGT1A3	kys. valproová, retigabin
UGT1A4	eslikarbazepin, lamotrigin, retigabin
UTG1A6	kys. valproová
UTG1A9	eslikarbazepin, retigabin
UGT2B4	eslikarbazepin
UGT2B7	eslikarbazepin, kys. valproová, lamotrigin
UGT2B17	eslikarbazepin
glukuronidace	kys. valproová – 20 % přímo
beta-oxidace	kys. valproová
hydrolyza	levetiracetam, rufinamid
močí v nezměněné formě	gabapentin, pregabalin, primidon (částečně), stiripentol (27 %), sulthiam (32 %), topiramát (20–50 %), vigabatrin, zonisamid (30 %)
CYP neidentifikován	sulthiam, topiramát (20 %)

*eliminační cesta lacosamidu prokázána pouze in vitro

Tab. 2. Vliv antiepileptik na jaterních enzymy (4)

eslikarbazepin	mírná až střední indukce: CYP 3A4, UGT1A1, střední inhibice: CYP2C9, CYP2C19
felbamát	indukce: CYP 3A4, inhibice: CYP2C19, β-oxidace
fenobarbital	indukce: CYP2C, CYP3A, UGT, epoxid hydroláza
fenytoin	indukce: CYP2C, CYP3A, UGT, epoxid hydroláza
lamotrigin	UGT – slabá indukce
karbamazepin	indukce: CYP 1A2, CYP2C, CYP3A, UGT, epoxid hydroláza
kys. valproová	inhibice: CYP2C9, epoxid hydroláza, UGT
oxkarbazepin	slabá indukce CYP3A4, UGT
primidon	indukce: CYP2C, CYP3A, UGT, epoxid hydroláza
stiripentol	inhibice: CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4
sulthiam	inhibice: CYP2C9, CYP2C19
topiramát	indukce: CYP 3A4, inhibice: CYP2C19, β-oxidace
zonisamid	inhibice: CYP 2C9, CYP2C19, CYP2A6, CYP2E1

karbamazepin, lacosamid, lamotrigin, fenytoin a oxcarbazepin) zvyšuje riziko neurotoxicity, která se projevuje jako ataxie, diplopie, závratě, ospalost. Levetiracetam zvyšuje toxicitu karbamazepinu a topiramátu. Symptomy (nechutenství, pokles hmotnosti, nervozita) odezní po snížení dávky topiramátu.

Při kombinaci fenytoinu s lamotriginem byla popsána vyšší incidence chorey. Při podávání lamotriginu s valproátem se může vyskytnout jemný třes, stoupá riziko kožního rashe a Steven-Johnsonova syndromu, zvl. pokud je lamotriginu přidán k zavedené terapii valproátem.

Topiramát zvyšuje incidenci encefalopatie po kyselině valproové (z 0,13 % na 0,57 %), s projevy jako hyperamonemie, amonemická encefalopatie, apatie, hypotermie a zvýšení transamináz při zachovalých jaterních funkcích. Na úrovni kazuistik byl popsán encefalopatický status u pacienta s valproátem a levetiracetamem, který odezněl po vysazení levetiracetamu, a hyperamonaemická encefalopatie a suprese kostní dřeně po přidání lacosamidu k dvojkombinaci oxcarbazepin + kys. valproová, která odezněla po vysazení lacosamidu a valproátu (1). Toxicitu valproátu dále zvyšuje etosuximid (4).

Kombinace sulthiamu s primidonem u dětí může způsobit závratě, nejistou chůzi, ospalost (1). Fenobarbital oddaluje nástup účinku vigabatrinu při léčbě infantilních spasmů zejména u pacientů s tuberózní sklerózou (4).

Při současném podávání inhibitorů karboanhydrázy (acetazolamid, sulthiam, topiramát zonisamid) stoupá riziko nefrolitiázy (1).

Farmakokinetické interakce

Eslikarbazepin – ESL

Karbamazepin snižuje hladiny eslikarbazepinu o 12 %. Fenytoin snižuje AUC (ESL) o 31–33 %, pravděpodobně indukci glukuronidace. U topiramátu bylo popsáno snížení hladiny ESL pouze v rámci klinické studie na zdravých dobrovolnících – C_{max} o 13 % a AUC o 7 % (4).

Etosuximid – ETS

Karbamazepin, fenytoin a fenobarbital snižují vlivem indukce CYP3A4 AUC (ETS) o 49 %, primidon snižuje poměr hladiny k dávce (C/D ratio) o 33 %. U kyseliny valproové jsou informace rozporuplné – zvýšení, snížení a bez

Tab. 3. Vliv antiepileptik na hladinu fenobarbitalu a fenytoinu (1, 4)

	fenobarbital	fenytoin
eslikarbazepin		↑ 30–35 %
felbamát	↑ 24 %	↑ 34–106 %
fenytoin	↑ 50–70 %	
klobazam		↑ 25–74 %
kyselina valproová	↑ u dospělých 30–50 %, u dětí až 112 %	
mesuximid	↑ 23–57 %	↑ 47–102 %
oxcarbazepin	↑ 15 %	↑ 40 %
retigabin	↓ AUC	
rufinamid	↑ 8–13 %	↑ 7–11 %
stiripentol	↓ clearance o 30–40 %	↑ 63–79 %
sulthiam		↑ 74 %
topiramát		↑ 25 %
vigabatrin		↓ 13–32 %

efektu na hladinu. Stiripentol hladinu ETS zvyšuje (4).

Felbamát – FLB

Indukci CYP3A4 snižuje karbamazepin hladinu felbamátu o 17–28 %, fenytoin o 51 %, fenobarbital o 27 % (1, 4, 5).

Kys. valproová zvyšuje clearance FLB o 21 % a snižuje jeho hladinu o 53 % (4). Gabapentin snižuje clearance FLB na úrovni renální exkrece o 37 % (1).

Fenobarbital – PB

Vlivem inhibice CYP2C19 zvyšují hladinu fenobarbitalu: felbamát, fenytoin, mesuximid, oxcarbazepin (v dávce > 1 200 mg/den) a rufinamid (4). Retigabin snižuje AUC (PB) (1). Stiripentol snižuje clearance PB inhibicí CYP2C9 a CYP2C19. Obdobným mechanismem je zřejmě způsoben vzestup hladiny PB při kombinaci s kys. valproovou. Prudký nárůst hladiny při této kombinaci se může manifestovat až stuporem nebo kómatem (6, 7). Acetazolamid a sulthiam zvyšují hladinu PB v neuvedeném rozsahu (1).

Fenytoin – PHT

Vlivem inhibice CYP2C19 hladinu zvyšují eslikarbazepin, felbamát, klobazam, mesuximid, oxcarbazepin (v dávce > 1 200 mg/den) (1). Rozsah ovlivnění hladiny PHT viz tabulka 3. Stiripentol zvyšuje hladiny PHT patrně inhibicí CYP2C9 a CYP2C19. Topiramát inhibuje CYP2C19. Zvýšení hladiny se projeví při vyšších koncentracích PHT, kdy se CYP2C19 více zapojí do metabolismu PHT. Hladinu fenytoinu dále zvyšují acetazolamid, rufinamid, sulthiam (4).

Karbamazepin může zvyšovat, snižovat i neovlivňovat hladiny PHT vlivem inhibice CYP2C19

a indukce CYP2C9 a CYP2C19. Rovněž klonazepam, fenobarbital neovlivňují, zvyšují i snižují hladinu PHT (4). Vliv kyseliny valproové je variabilní i u téhož pacienta – může se projevit jak vzestup, tak dočasný nebo trvalý pokles hladiny. Mechanismem je vytěsnění PHT z vazebných míst na albuminu a současná inhibice CYP2C9 (4, 6).

Vigabatrin hladinu PHT snižuje (1, 4, 5).

Gabapentin

Gabapentin je vylučován v nezměněné formě ledvinami, nemá vliv na CYP ani UGT izoenzymy (1) a jeho farmakokinetika je nezávislá na komedikaci (4).

Karbamazepin – CBZ

Rozsah vlivu antiepileptik na hladinu karbamazepinu a jeho aktivního metabolitu 10,11-karbamazepin-epoxidu (CBZ-E) je uveden v tabulce 4.

Felbamát, fenobarbital, primidon snižují hladinu CBZ a zvyšují hladinu CBZ-E. Oxcarbazepin snižuje AUC (CBZ) a zvyšuje AUC (CBZ-E). Mechanismem je indukce CYP3A4 a inhibice epoxid-hydrolázy. Kyselina valproová mírně snižuje nebo neovlivňuje hladinu CBZ a zvyšuje hladinu CBZ-E (8). Fenytoin, mesuximid, rufinamid a stiripentol snižují hladinu CBZ, ale neovlivňují hladinu CBZ-E (4, 8). Při kombinaci s fenytoinem dochází k vzestupu poměru CBZ-E: CBZ (8).

Klobazam zvyšuje hladinu CBZ i CBZ-E. Stiripentol snižuje clearance CBZ inhibicí CYP3A4 s menším podílem CYP2C8, k maximální inhibici dochází při koncentraci stiripentolu 7 mg/l. Hladinu CBZ-E stiripentol neovlivňuje (9). Zonisamid zvyšuje CBZ-E inhibicí renální exkrece. U vigabatrinu bylo popsáno jak snížení, tak zvýšení hladiny CBZ (1).

Tab. 4. Vliv antiepileptik na hladinu karbamazepinu a 10,11-karbamazepin-epoxidu (1, 4)

	karbamazepin	karbamazepin-epoxid
eslikarbazepin	↓ 13 %	
felbamát	↓ 19–30 %	↑ 33–51 %
fenobarbital	↓ 33 %	↑ 24 %
fenytoin	↓ 44 %	
klobazam	↑ 15 %	↑ 85 %
kyselina valproová	↓ mírně nebo vůbec	↑ 25 %
mesuximid	↓ 23 %	
oxcarbazepin	↓ 9–13 %	↑ 33 %
perampanel	↓ < 10 %	
primidon	↓ 25 %	↑ 75 %
rufinamid	↓ 7–15 %	
stiripentol	↑ 55–80 %	↓ poměr CBZ-E/CBZ o 45–65 %
vigabatrin	↓ 18 % nebo ↑ 20–132 %	
zonisamid		↑ $C_{\max}$ o 38 %, AUC o 17 %

Tab. 5. Vliv antiepileptik na hladiny kys. valproové a lamotriginu (1, 4)

	kys. valproová	lamotigin
eslikarbazepin	↓ 12 %	↓ 12–25 %
etosuximid	↓ 28 %	
felbamát	↑ 28–99 %	↑ 13 %
fenobarbital	↓ 37 %	↑ clearance o 21 %
fenytoin	↓ 37 %	↑ clearance o 125–134 %
karbamazepin	↓ 39 %	↑ clearance o 30–50 %
kys. valproová		↑ o 50–66 %
lamotigin	↓ 25 %	
mesuximid	↓ 7–60 %	↓ 30–72 %
oxcarbazepin		↓ 29–34 %
perampanel	↓ < 10 %	↓ < 10 %
primidon	↓ 50 %	↑ clearance o 21 %
retigabin		↑ clearance o 22 %, ↓ AUC o 15 %
rufinamid		↓ 7–13 %
sulthiam		↑ hladinu
stiripentol	↑ 9–17 %	
tiagabin	↓ $C_{\max}$ o 10 % a AUC o 12 %	
topiramát	↓ AUC o 13 %	

Klobazam – CLB

Enzymatické induktory zvyšují hladinu aktivního metabolitu – N-desmethylklobazamu: karbamazepin zvyšuje podíl metabolit/CLB o 117 %, fenytoin o 294 % a fenobarbital o 90 %. Perampanel snižuje hladinu o < 10 %. Felbamát zvyšuje hladinu N-desmethylklobazamu pětinašobně inhibicí CYP2C19, přičemž podíl CLB je snížen o 57 %.

Stiripentol zvyšuje hladinu CLB dvojnásobně a N-desmethylklobazamu trojnásobně. Mechanismem je inhibice demetylace klobazamu na CYP3A4 a inhibice hydroxylace N-desmethylklobazamu prostřednictvím CYP2C19 (1, 4).

Klonazepam – CLZ

Karbamazepin snižuje hladinu klonazepamu o 19–37 % (4), fenytoin o 28 %, fenobarbital o 11 % (10), lamotigin o 20–38 %, primidon sni-

žuje hladinu v neuvedeném rozsahu. Felbamát zvyšuje hladinu klonazepamu o 17 % (4).

Kyselina valproová – VPA

Hladinu kys. valproové snižují etosuximid (4), fenytoin, fenobarbital (11), klobazam, mesuximid, perampanel (4), primidon (11) – rozsah viz tabulka 5. Lamotigin snižuje hladinu VPA vlivem indukce β -oxidace a glukuronidace. Tiagabin snižuje $C_{\max}$ o 10 % a AUC o 12 %. Topiramát snižuje AUC (VPA) v důsledku indukce β -oxidace (42 %), ω -oxidace (36 %) a glukuronidace (35 %). Vlivem zvýšené tvorby 2-propyl-4-pentenoové kyseliny (4-en metabolitu) tak stoupá riziko hepatotoxicity. Podíl hepatotoxických 4-en a 2–4-en metabolitů stoupá rovněž při podávání induktorů (karbamazepin, fenytoin, fenobarbital).

Stiripentol naopak snižuje hladinu 4-en metabolitu o 17–32 % a zvyšuje hladinu VPA vlivem inhi-

bice CYP2C9 a CYP2C19. β -oxidace není ovlivněna (4). Felbamát zvyšuje hladinu VPA inhibicí β -oxidace. Fenobarbital zvyšuje podíl volné frakce (12).

Lacosamid

Karbamazepin a fenytoin snižují AUC lacosamidu o 20 %, fenobarbital o 30 % (1).

Lamotigin – LTG

Rozsah vlivu antiepileptik na hladinu lamotriginu je uveden v tabulce 5. Mesuximid, oxcarbazepin a rufinamid snižují hladinu LTG vlivem indukce UGT1A4. Eslikarbazepin rovněž snižuje hladinu LTG – obě látky jsou metabolizovány UGT1A4 a UGT2B7 a vylučovány renálně (1). Karbamazepin, fenytoin, primidon, fenobarbital a retigabin zvyšují clearance LTG indukci UGT1A4 (1, 5).

Kyselina valproová zvyšuje hladinu inhibicí UGT1A4 (1, 5, 13), která je maximální již při hladinách VPA okolo 20 mg/l (13). (Terapeutické rozmezí VPA je 50–100 mg/l). Felbamát zvyšuje hladinu LTG vlivem inhibice, sulthiam rovněž zvyšuje, rozsah neuveden (1).

Levetiracetam

Karbamazepin, fenytoin a fenobarbital snižují AUC levetiracetamu o 21 %, lamotigin snižuje C/D ratio o 14 %, mesuximid o 27 %, oxcarbazepin o 35 % (4).

Mesuximid – MSM

Felbamát inhibuje metabolismus mesuximidu. Hladina aktivního metabolitu – N-desmethylnesuximidu je zvýšena o 26–46 %. Fenobarbital a fenytoin zvyšují poměr metabolit/MSM (4).

Oxcarbazepin – OXC

Karbamazepin, fenytoin a fenobarbital indukují metabolismus oxcarbazepinu a snižují AUC aktivního metabolitu – 10-hydroxykarbazepinu o 25–35 %. Lacosamid v dávce 400 mg/den snížil hladinu OXC o 15 %, avšak v dávce 200 mg/den byl bez efektu. VPA vytěšňuje OXC z vazby na plazmatické bílkoviny, která klesá z 47 % při monoterapii na 36 % při dvojkominci s VPA. Perampanel snižuje hladinu OXC o 35 % (1).

Perampanel

Karbamazepin snižuje hladinu perampanelu o dvě třetiny. Fenytoin a oxcarbazepin snižují AUC (PRP) o 50 %, topiramát o 20 % (1).

Pregabalin

Karbamazepin snižuje hladinu pregabalinu o 30 %, fenytoin o 23 %, fenobarbital o 11 %, oxcarbazepin o 18 %. Gabapentin snižuje $C_{\max}$ pregabalinu o 18 % (1).

Primidon –PRM

Fenytoin snižuje hladiny primidonu a zvyšuje hladiny jeho primárních metabolitů fenobarbitalu a fenylethylmalonamidu (PEMA). Karbamazepin zvyšuje podíl PB o 59 % (4). Celková hladina PRM, PB a PEMA je při podávání s karbamazepinem, fenytoinem nebo trojkombinace vždy stejná, liší se pouze zastoupení metabolitů (14). Fenytoin snižuje hladinu PRM o 33 % a zvyšuje hladinu PB o 112 %.

Acetazolamid snižuje absorpci PRM a jeho hladiny až k hodnotám pod detekčním limitem (4). Karbamazepin snižuje poměr C/D o 17 %, ethosuximid o 7 %. Klobazam zvyšuje clearance PRM. Mesuximid zvyšuje hladinu PB o 17 % inhibicí CYP2C9, ale poměr PB/PRM neovlivňuje.

Stiripentol inhibuje metabolismus PRM i PB – hladina PB je zvýšena o >48 % vlivem inhibice CYP2C9 a CYP2C19. Sulthiam inhibuje metabolismus PB a zvyšuje jeho hladinu. VPA zvyšuje hladinu PB o 51 % pravděpodobně vlivem na CYP2C9 a CYP2C19.

LITERATURA

1. Patsalos PN. Drug interactions with the newer antiepileptic drugs (AEDs)—Part I: Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between AEDs. *Clin Pharmacokinet* 2013; 52: 927–966.
2. Grundmann M, Kacířová I. Terapeutické monitorování hladin antiepileptik I. – obecné zásady, „stará“ antiepileptika. *Klin Farmakol Farm* 2016; 30(2): 9–15.
3. Kacířová I, Grundmann M. Terapeutické monitorování hladin antiepileptik II. – „nová“ antiepileptika, speciální skupiny pacientů. *Klin Farmakol Farm* 2016; 30(2): 16–22.
4. Patsalos PN. Antiepileptic drug interactions. A clinical guide. 2nd ed. London, UK: Springer, 2013: 437.
5. Rambeck B, Specht U, Wolf P. Pharmacokinetic interactions of the new antiepileptic drugs. *Clin Pharmacokinet* 1996; 31: 309–324.
6. Bruni J, Wilder BJ, Perchalski RJ, Hammond EJ, Villarreal HJ. Valproic acid and plasma levels of phenobarbital. *Neurology* 1980; 30: 94–97.
7. Patel IH, Levy RH, Cutler RE. Phenobarbital-valproic acid interaction. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 27: 515–521.
8. Battino D, Estienne M, Avanzini G. Clinical pharmacoki-

Retigabin – RTG

Fenobarbital zvýšil AUC (RTG) o 27 %. Lamotrigin zvyšuje AUC (RTG) o 15 % zřejmě inhibicí UGT1A4, příp. kompeticí o eliminační mechanismy v ledvinách. Karbamazepin a fenytoin snižují hladiny RTG v neuvedeném rozsahu.

Rufinamid – RFM

Fenytoin, fenobarbital a primidon snižují hladiny rufinamidu o 25–46 %, karbamazepin o 19–26 % (interakce je významnější u dětí), mesuximid o 29 %, oxcarbazepin o 21 %, vigabatrin 14–30 %.

Lamotrigin snižuje clearance RFM o 9 % (1). VPA zvyšuje hladiny RFM o 45–87 % (15).

Stiripentol – STP

Fenytoin a fenobarbital snižují hladinu stiripentolu o 63 % (1). Karbamazepin a primidon zvyšují clearance STP o 300 % vlivem indukce CYP3A4 a CYP2C19 (4).

Klobazam zvyšuje hladinu STP o 25 % (1).

Sulthiam

Karbamazepin a primidon snižují hladinu sulthiamu v neuvedeném rozsahu (4).

- netics of antiepileptic drugs in paediatric patients. Part II. Phenytoin, carbamazepine, sulthiam, lamotrigine, vigabatrin, oxcarbazepine and felbamate. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29: 341–369.
9. Radulovic LL, Wilder BJ, Leppik IE, et al. Lack of interaction of gabapentin with carbamazepine or valproate. *Epilepsia* 1994; 35: 155–61; Erratum *Epilepsia* 1994; 35: 707.
10. Khoo KC, Mendels J, Rothbart M, et al. Influence of phenytoin and phenobarbital on the disposition of a single oral dose of clonazepam. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 28: 368–375.
11. Sackellares JC, Sato S, Dreifuss FE, Penry JK. Reduction of steady-state valproate levels by other antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1981; 22: 437–441.
12. Battino D, Estienne M, Avanzini G. Clinical pharmacokinetics of antiepileptic drugs in paediatric patients. Part I. Phenobarbital, primidone, valproic acid, ethosuximide and mesuximide. *Clin Pharmacokinet*. 1995; 29: 257–286.
13. Gidal BE, Sheth R, Parnell J, Maloney K, Sale M. Evaluation of VPA dose and concentration effects on lamotrigine pharmacokinetics: implications for conversion to lamotrigine monotherapy. *Epilepsy Res* 2003; 57: 85–93.

Tiagabin – TGB

Karbamazepin, fenobarbital, fenytoin snižují hladiny tiagabinu o 40–70 % vlivem indukce CYP3A4 (4). Pregabalin zvyšuje clearance TGB o 12 % (1).

Topiramát – TPR

Karbamazepin snižuje hladiny TPR o 40–46 % stimulací oxidativní cesty vedoucí k tvorbě 2,3-diol-topiramátu a 10-OH-topiramátu. Fenytoin snižuje hladinu TPR o 50–58 %, fenobarbital o 41–68 % (1), oxcarbazepin 0–32 %, pregabalin o 12 %, primidon o 68 % (4). Eslicarbazepin snižuje hladinu TPR o 8–18 % na úrovni absorpce. VPA snižuje AUC (TPR) o 0–14 % (1). Mesuximid může snižovat hladiny TPR, rozsah neuveden (4).

Vigabatrin

Felbamát zvyšuje renální exkreci vigabatrinu o 8 % přičemž stoupá plazmatická AUC farmakologicky aktivního S(+)-enantiomeru (1).

Zonisamid

Clearance zonisamidu zvyšuje karbamazepin, fenytoin a fenobarbital indukci CYP3A4. Rozsah neuveden.

14. Bobčíková P, Brozmanová H, Grundmann M. Vzájemné interakce antiepileptik a jejich vliv na koncentraci účinných metabolitů epoxy – karbamazepinu a PEMY. *Čs. fyziol.* 1998; 47: 146.
15. May TW, Boor R, Rambeck B, Jürgens U, Korn-Merker E, Brandt C. Serum concentrations of rufinamide in children and adults with epilepsy: the influence of dose, age, and comedication. *Ther Drug Monit.* 2011; 33: 214–121.
16. Chu XM, Zhang LF, Wang GJ, Zhang SN, Zhou JH, Hao HP. Influence of UDP-glucuronosyltransferase polymorphisms on valproic acid pharmacokinetics in Chinese epilepsy patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68: 1395–1401.
17. Ethell BT, Anderson GD, Burchell B. The effect of valproic acid on drug and steroid glucuronidation by expressed human UDP-glucuronosyltransferases. *Biochem Pharmacol* 2003; 65: 1441–1449.
18. Jiang D, Bai X, Zhang Q, Lu W, Wang Y, Li L, Muller M. Effects of CYP2C19 and CYP2C9 genotypes on pharmacokinetic variability of valproic acid in Chinese epileptic patients: nonlinear mixed-effect modeling. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65: 1187–1193.