

Lékové interakce antiepileptik a antiparkinsonik

MUDr. Jiří Slíva

Ústavy farmakologie 2. a 3. LF UK, Praha

Riziko lékových interakcí může velmi významně limitovat naši každodenní lékařskou péči. Jejich případný výskyt vede nejenom ke zdravotním komplikacím u nemocného, ale sekundárně je provázen i nárůstem nákladů na poskytovanou zdravotní péči. Autor článku se zaměřuje na nejdůležitější lékové interakce ze skupiny antiepileptik a antiparkinsonik.

Klíčová slova: lékové interakce, antiepileptika, antiparkinsonika.

Drug interactions of antiepileptic and antiparkinsonism drugs

The risk of drug interactions may very significantly tie our common medical praxis. Their eventual occurrence leads not only to the clinical complications in patient, however, it is associated with the increase of burden. The author depicts the most important drug interactions of both anticonvulsants and antiparkinsonian drugs.

Key words: drug interactions, antiseizure drugs, antiparkinsonian drugs.

Neurol. pro praxi 2010; 11(2): 117–120

Seznam zkratk

FK – farmakokinetický
Cal – blokátory vápníkových kanálů
COMT – katechol-O-metyltransferáza
HRT – hormonální substituční terapie
CNS – centrální nervový systém
EKG – elektrokardiografie
FD – farmakodynamický
ATB – antibiotika
SSRI – antidepresiva III. generace

1. Antiepileptika

Antiepileptika (též antikonvulziva, A) jsou léčivými přípravky bohatě využívanými především v léčbě epilepsie, avšak s některými z nich je možné se setkat rovněž v kardiologii pro svůj antiarytmický účinek, v psychiatrii (doplňková léčba některých stavů závislosti či patických nálad) nebo v algeziologii (léčba neuropatické bolesti, profylaktická léčba migrény apod.). Ve své podstatě se jedná o skupinu značně heterogenní, neboť jednotlivé látky se liší nejenom svými farmakokinetickými vlastnostmi, ale současně i mechanismem účinku. Ten spočívá v potlačení aktivity napěťově řízených sodíkových či vápníkových kanálů, potlačení účinku excitačních aminokyselin a nebo naopak zesílení inhibičních účinků kyseliny gama-aminomáselné.

V následujícím textu bude poukázáno zejména na nejčastější a nejdůležitější možné lékové interakce, a to jak z pohledu známého nebo alespoň předpokládaného mechanismu, tak i z hlediska jejich klinického dopadu. Velkou část interakcí antiepileptik přitom představují interakce farmakokinetické, které jsou dány

zejména indukčním působením na biotransformaci řady (tj. barbituráty, carbamazepin či fenytoin) jiných současně podaných léčiv, jejichž plazmatická hladina tak klesá (jedná se např. o antidepresiva, antipsychotika, benzodiazepinová anxiolytika, kortikosteroidy či hormonální kontraceptiva a nebo např. látky využívané u kardiovaskulárních onemocnění, jako jsou verapamil, digoxin, lipofilní beta-blokátory, simvastatin, atorvastatin aj.). Antiepileptika mohou navíc interagovat i navzájem (viz. zejména fenytoin, carbamazepin, valproát či lamotrigin podrobněji v textu).

S cílem omezit riziko lékových interakcí je doporučeno sledování terapeutických hladin antiepileptik (event. včetně cirkadiálních profilů hladin), a to především při zahajování léčby, u těhotných a nebo u polymedikovaných nemocných.

1.1. Interakce antiepileptik obecně

Farmakokinetické (FK) interakce

A. + aciclovir

Popisovány bývají ojedinělé případy snížené hladiny fenytoinu či valproátu, což je logicky provázeno vyšší pravděpodobností výskytu křečí. Předpokládá se, že aciclovir, byť neznámým způsobem, omezuje absorpci obou látek ze zažívacího traktu.

A. + Cal

Blokátory vápníkových kanálů (Cal) jsou s výhodou užívány u celé řady onemocnění, zejména pak v kardiologii. Lékové interakce

v tomto případě probíhá dvojím směrem. Na straně jedné je zvýšena plazmatická koncentrace antikonvulziv, a tedy i riziko jejich nežádoucích účinků, v důsledku Cal vyvolané (zejm. verapamil a diltiazem) inhibice jejich metabolismu v játrech. Současně je však nutné si uvědomit, že antikonvulziva (zejm. carbamazepin, fenobarbital či fenytoin) působí jako induktory jaterních enzymů, a je tedy třeba očekávat i urychlenou eliminaci Cal z organismu.

A. + cytostatika

Ačkoliv mechanismus této interakce je neznámý a vyskytnout se může při užití řady cytotoxických přípravků (např. cisplatina, carmustin, vinblastin, bleomycin, metotrexat aj.), je zřejmé, že právě tyto látky, zejména s nespecifickým mechanismem účinku, vlivem poškození střevní výstelky omezují absorpci antikonvulziv. Současně však nelze vyloučit i zvýšenou plazmatickou koncentraci fenytoinu, pravděpodobně jako přímý korelát omezené kapacity jaterního metabolismu.

A. + disulfiram

Disulfiram je známý především pro svůj antabusový účinek. Literárně je však zmiňován rovněž jako látka schopná inhibičního působení na jaterní enzymy a je tudíž třeba předpokládat možné zvýšení konkomitantně podaných antikonvulziv metabolizovaných touto cestou.

A. + kyselina listová

Dříve se uvádělo, že suplementace kyselinou listovou může poněkud snižovat práh pro vznik křečí, respektive snižovat jejich kontrolu v případě již zavedené léčby. Jelikož je známo,

že její nedostatečný příjem je provázen vyšším rizikem vrozených vývojových vad, respektive vyšším kardiovaskulárním rizikem u dospělých, je její aplikace současně s antiepileptiky naopak doporučována (dříve panovala obava z jejího pozitivního vlivu na biotransformaci antiepileptik, a tedy jejich nižšího terapeutického účinku).

A. + makrolidová ATB

Erytromycin, podobně jako např. novější clarithromycin může v důsledku své vysoké afinity k cytochromu P450 3A4 výrazně omezit metabolismus carbamazepinu, což se projeví jeho zvýšenou plazmatickou koncentrací.

A. + NSA

Vzájemná interakce s nesteroidními antiflogistiky (NSA) je velmi sporadická. Přesto však jsou ojediněle popisovány případy možného zvýšení hladiny fenytoinu při současném užívání kyseliny acetylsalicylové.

A. + pyridoxin

Vysoké dávky pyridoxinu (200 mg/den) mohou vést k 40–50% poklesu sérové koncentrace fenytoinu či fenobarbitalu. Podkladem této interakce je pravděpodobně akcentovaný jaterní metabolismus obou léčiv.

A. + tamoxifen

Z některých klinických studií vyplývá, že aplikace vysokých dávek tamoxifenu může vést k nárůstu sérové koncentrace fenytoinu, a tedy i jeho toxicity. V případě carbamazepinu je tato souvislost nepotvrzena.

Farmakodynamické (FD) interakce

A. + acetazolamid

Při konkomitantním podávání obou léčiv je popisován rozvoj osteomalacie či dokonce křivice, a to konkrétně při užití fenytoinu, fenobarbitalu či primidonu. Současně je zmiňován i vliv acetazolamidu na pokles plazmatické koncentrace primidonu či naopak na zvýšené hladiny carbamazepinu (*FK interakce*). Zatímco v případě ovlivnění struktury kostí mechanismus interakce tkví v zesíleném vylučování kalcia do moči, v případě ovlivnění koncentrací obou zmiňovaných léčiv zůstává pozadí interakce neobjasněno.

A. + aspartam

Aspartam je mimo jiné využíván jakožto umělé sladidlo. V literatuře jsou popisovány případy častějšího výskytu křečí, avšak příčina

zůstává naobjasněna. Epileptici by se proto měli současného užívání aspartamu a anti-epileptik (zejm. fenytoin) pokud možno varovat.

A. + chinolonová antibiotika (ATB)

Chinolonová antibiotika zcela vzácně mohou sama o sobě snižovat práh pro vznik epileptických křečí. Jejich aplikaci u pacientů léčených antikonvulziv bychom se proto měly vystríhat. Literárně je dále navíc zmiňován např. pokles koncentrace fenytoinu při současném podání ciprofloxacinu (dlužno podotknout, že v jiné práci bylo popsáno i jeho zvýšení) – možná *FK interakce*.

1.2. Interakce jednotlivých zástupců

Barbituráty a primidon

FK interakce: při současném užití s inhibitory CYP P450 (např. H₂-blokátory či azolová antimykotika aj.) je nutné očekávat zvýšení jejich sérové koncentrace. Inhibiční vliv na metabolismus fenobarbitalu (N-glukosidace a O-glukuronidace) vykazuje např. i valproát sodný. V případě cimetidinu je navíc poukazováno na jeho poněkud omezenou absorpci. Naopak při kombinaci se stimulatory cytochromu (např. rifampicin) lze očekávat rychlejší eliminaci obou léčiv.

FD interakce: při kombinaci barbiturátů s кофеinem či jinými psychostimulačně působícími látkami lze na farmakodynamickém mechanismu očekávat snížení původně hypnosedativního účinku.

Carbamazepin a oxcarbazepin

FK interakce: antiuraticum allopurinol zvyšuje sérovou koncentraci carbamazepinu až o třetinu, a bývá proto mnohdy nezbytné sáhnout k úpravě dávkování. Podobně jako v případě barbiturátů i v tomto případě může aplikace H₂-blokátoru (cimetidin) zvýšit jeho koncentraci – analogický účinek lze očekávat rovněž při užití antidepresiv (zejm. SSRI – fluoxetin a fluvoxamid), gemfibrozilu, isoniazidu, makrolidových antibiotik či azolových antimykotik, omeprazolu či některých antipsychotik. Analogický účinek však prokázán nebyl při kombinaci s ranitidem ani tehdy, jestliže byl cimetidin koadministrován se strukturně blízkým oxcarbazepinem. Při kombinaci s valproátem je třeba očekávat pokles sérové koncentrace valproátu (valproát naopak může zvyšovat koncentraci carbamazepinu).

Zvýšení sérových koncentrací hlavního metabolitu carbamazepinu, 10,11-epoxy-carbamazepinu, až o 45% lze očekávat u osob současně

léčených lamotriginem, což se projevuje diplopií či závratěmi.

Oxcarbazepin působí jako inhibitor CYP 2C19 a jako induktor izoform 3A4 a 3A5, které jsou mimo jiné zodpovědné za metabolizaci dihydropyridinových derivátů ze skupiny blokátorů vápníkových kanálů, ale i perorálních kontraceptiv či některých jiných antiepileptik.

FD interakce: při současném podání diuretik (hydrochlorothiazid či furosemid) bylo popsáno několik případů hyponatremie.

Clonazepam

FK interakce: vedle možné akcentované eliminace clonazepamu při konkomitantním podání s induktory jaterního metabolismu je znám potenciační účinek alkoholu ve smyslu zvýšeného rizika rozvoje jeho nežádoucích účinků.

Ethosuximid

FK interakce: u ethosuximidu je popisován pokles jeho sérové koncentrace při kombinaci s primidonem, carbamazepinem či fenytoinem; naproti tomu však např. mefobarbital tuto koncentraci zvyšuje. Zmiňován je rovněž jeho vliv na rozvoj příznaků intoxikace fenytoinu. Při současně aplikaci s valproátem nelze vyloučit zvýšení koncentrace ethosuximidu, avšak tento účinek je předmětem diskuzí.

FD interakce: velmi vzácně je zmiňován rozvoj psychotických příznaků při kombinaci s isoniazidem.

Gabapentinoidy

Při podávání pregabalínu nebyly dosud zjištěny jakkoliv významné lékové interakce.

FK interakce: u gabapentinu byla popsána interakce s antacidy obsahujícími hliník či hořčík, která mohou snížit jeho biologickou dostupnost přibližně o 20 %.

Lamotrigin

FK interakce: biologický poločas lamotriginu může být prodloužen přibližně na dvojnásobek při kombinaci s valproátem, který s ním vzájemně kompetuje na úrovni biodegradčních cest. Fenytoin, carbamazepin, fenobarbital a primidon urychlují metabolizaci lamotriginu. Perorální kontraceptiva mohou zvyšovat jeho clearance. Lamotrigin výrazně zvyšuje koncentrace aktivního metabolitu carbamazepinu.

FD interakce: u pacientů současně léčených carbamazepinem nelze vyloučit výskyt CNS nežádoucích účinků (závratě, ataxie, diplopie, nevolnost či rozostřené vidění).

Lacosamid

Doporučena je zvýšená opatrnost při současné aplikaci carbamazepinu, lamotriginu, pregabalínu či antiarytmik I. třídy z důvodu možného rizika změn na EKG.

Levetiracetam

FD interakce: ojediněle zmiňován, pravděpodobně farmakodynamicky podmíněný, je vliv levetiracetamu na carbamazepin ve smyslu zvýšení jeho toxicity.

Fenytoin

FK interakce: fenytoin je velmi často zmiňován společně s barbituráty jako látka se stimulačním účinkem na cytochrom P450. Právě na této úrovni lze proto očekávat i převážnou část možných lékových interakcí. Zatímco současné podání jiných stimulatorů (např. též etanolu) urychlí jeho degradaci, a tedy poněkud zvýší riziko pro vznik křečí, v případě kombinace s inhibitory (např. SSRI, azolová antimykotika, cimetidin aj.) je třeba očekávat účinek zcela opačný (analogicky rovněž působí např. isoniazid); mnohdy i za současného poklesu hladiny inhibičně působící látky (např. amiodaron). Zvýšení hladiny fenytoinu je rovněž typické při jeho koadministraci se sulfonamidy, včetně cotrimoxazolu. Při kombinaci s dicumarolem je snížen antikoagulační účinek, avšak tento je naopak zvýšen při současném užití s warfarinem. Ojediněle bývá zmiňován pokles absorpce fenytoinu při kombinaci s některými antacidy či sucralfatem. Při aplikaci theofyllinu dochází jednak k poklesu hladiny fenytoinu na straně jedné, na straně druhé může klesnout i koncentrace theofyllinu. Při současném užívání s carbamazepinem je třeba pečlivějšího sledování sérových hladin obou léčiv a to ve smyslu kladné i záporné výchytky (změny koncentrace fenytoinu je nutné rovněž očekávat při současném užívání fenotiazinových antipsychotik). Zvýšení sérové hladiny fenytoinu je typické při kombinaci s chloramphenicolem, přičemž jeho koncentrace může rovněž kolísat. Pokles sérové hladiny fenytoinu nelze vyloučit při současném užití nitrofurantoinu. Při současném užívání valproátu je třeba iniciálně kalkulovat se zvýšením volné (a tedy aktivní) frakce fenytoinu. Vedle již výše zmíněné kombinace fenytoinu s některými zástupci SSRI je sice rovněž při kombinaci s trazodonem či imipraminem popisována zvýšená koncentrace fenytoinu, avšak u nortriptylinu či amitriptylinu tento účinek prokazován není.

Rufinamid

FK interakce: v případě současného podání induktorů CYP P450 je třeba očekávat pokles jeho plazmatické koncentrace. Naopak zvýšení jeho koncentrace je možné pozorovat u nemocných léčených valproátem, zejména pak u pacientů s nízkou tělesnou hmotností. Rufinamid může rovněž zvyšovat koncentraci fenytoinu či naopak snižovat účinnost perorálních kontraceptiv.

Stiripentol

FK interakce: vzhledem k jeho metabolizaci cestou izoforem CYP P450 1A2, 2D6 či 3A4 nelze zcela eliminovat riziko interakcí s přípravky, které ovlivňují jejich aktivitu (sám působí jako inhibitor izoforem CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4). V důsledku toho může zvyšovat mj. i plazmatické koncentrace současně podaných antiepileptik (tiagabin, etosuximid, diazepam, valproát, carbamazepin, fenytoin, fenobarbital či primidon aj.).

Sultiam

FK interakce: při jeho současném podání nelze vyloučit zvýšení sérové koncentrace fenytoinu či lamotriginu. Zvýšenou opatrnost je třeba věnovat rovněž nemocným současně léčeným primidonom.

Tiagabin

FK interakce: podobně jako u rufinamidu je i zde při současném užití induktorů jaterního metabolismu třeba počítat s rychlejším metabolismem tiagabinu, a tedy i jeho nižší terapeutickou účinností.

Topiramát

FK interakce: topiramát v kombinaci s fenytoinem přispívá ke zvýšení jeho sérové koncentrace. Naopak fenytoin či carbamazepin snižují hladinu topiramátu. U nemocných současně léčených digoxinem je třeba intenzivněji sledovat jeho plazmatickou koncentraci z důvodu jejího možného snížení. Při kombinaci s perorálními kontraceptivy s obsahem estrogenu je třeba předpokládat jejich nižší klinický účinek.

FD interakce: u pacientů s predispozicí k rozvoji nefrolitiázy je toto riziko současným užíváním topiramátu zvýšeno.

Valproát sodný

FK interakce: podobně jako u výše zmíněných antiepileptik, tak i v případě valproátu, je nutné očekávat zvýšení jeho hladiny při současném užívání inhibitorů CYP P450, jakými jsou např. SSRI, isoniazid či cimetidin (vzhledem ke skutečnosti, že valproát je touto

cestou metabolizován pouze omezenou měrou, nepředpokládá se větší klinický význam těchto interakcí). Antacida s obsahem hliníku a hořčíku mohou poněkud zvýšit jeho absorpci. Velmi vzácně (publikováno několik kazuistik) je popisována toxicita valproátu při kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou. Zvýšení hladiny valproátu bylo popsáno u nemocných léčených chlorpromazinem (možné vyšší riziko hepatotoxicity). Valproát naopak může zvyšovat koncentraci benzodiazepinů, jakými jsou např. diazepam či lorazepam, ale i jiných antikonvulziv, jako je např. carbamazepin.

Vigabatrin

FK interakce: třebaže lékové interakce s touto látkou nejsou prakticky pozorovány, při současném podání phenytoinu byl zaznamenán pokles plazmatické hladiny právě phenytoinu.

Zonisamid

FK interakce: lékové interakce prakticky nejsou popisovány (ve studiích in vitro s použitím lidských jaterních mikrozomů nebyla popsána nebo byla popsána pouze minimální (tj. < 25 %) inhibice izoenzymů 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 nebo 3A4 cytochromu P450, a to až při vyšších koncentracích). Zvýšenou opatrnost je třeba věnovat pacientům ve vyšším riziku urolitiázy. Při současném podání s induktory jaterního metabolismu lze očekávat zkrácení jeho biologického poločasu z původních 63 hodin přibližně na polovinu.

2. Antiparkinsonika

Antiparkinsonika ve své podstatě lze rozdělit na léčiva s anticholinergním účinkem a na dopaminergní léčiva (dopaminergika).

2.1. Interakce anticholinergik

Z těchto látek jsou v České republice registrovány jednak terciární aminy biperiden a procykolidin a jednak benzatropin, jakožto tropinový derivát.

FD interakce: z hlediska interakcí je při užívání těchto substancí třeba upozornit především na možné zesílení jejich antimuskarinového účinku při současném podávání nejenom parasympatolytik, ale rovněž např. antihistaminik, antipsychotik, antidepresiv, clonidinu aj. (riziko negativní chronotropie, utlumení střevní pasáže apod.). Popisován je rovněž potenciační účinek na působení etanolu. Naopak je při jejich aplikaci třeba očekávat nižší účinnost některých prokinetik, jako např. metoclopramidu.

2.2. Interakce dopaminergních léčiv

Základem dopaminergní léčby je již po řadu desetiletí levodopa. Klinicky využívány jsou však rovněž agonisté dopaminu (pergolid, dihydroergocryptin, ropinirol, pramipexol, apomorfín či rotigotin), inhibitory monoaminoxidázy-B (selegilin a rasagilin), inhibitory COMT (tolcapon a entacapon) či adamantanový derivát amantadin (dle klasifikace ATC).

Amantadin

FK interakce: při kombinaci s thiazidy hrozí pokles renální clearance amantadinu, a tedy vyšší riziko jeho toxicity.

FD interakce: vedle farmakodynamických interakcí s jinými antiparkinsoniky je v literatuře na úrovni kazuistik poukazováno na možnou interakci s cotrimoxazolem (riziko zmatenosti).

Levodopa

FK interakce: zatímco antacida absorpci levodopy prakticky neovlivňují (resp. dostupné údaje jsou rozporné – tj. snížení její biologické dostupnosti na straně jedné nebo zesílení absorpce na straně druhé), v případě konkomitantního užití některých anticholinergik, spiramycinu či přípravků s obsahem železa může dojít k jejímu poklesu (intenzita absorpce se zároveň odvíjí od současného příjmu potravy).

FD interakce: z farmakodynamických interakcí je třeba upozornit na baclofen (rozvoj halucinací, zmatenosti, bolestí hlavy či nauzey; event. i zhoršení parkinsonizmu), pravděpodob-

ně v důsledku jeho schopnosti ovlivňovat její metabolismus. Benzodiazepiny, antipsychotika, tricyklicka, papaverin, pyridoxin či clonidin mohou účinek levodopy snižovat; metyldopa pro změnu naopak (výsledek interakce s prokinetiky, např. metoclopramidem může být obousměrný; metoclopramid by však vzhledem k jeho přestupu přes hematoencefalickou bariéru měl být podáván až po pečlivém zvážení jeho možného přínosu z důvodu rizika rozvoje extrapyramidových komplikací).

Agonisté dopaminu

FK interakce: např. u pergolidu je vzhledem k jeho vysoké vaznosti na bílkoviny krevní plazmy třeba věnovat vyšší pozornost sledování parametrů koagulace při současném užívání warfarinu. Hladina dihydroergocryptinu může narůstat při současném užití inhibitorů CYP 3A4; v případě ropinirolu se jedná o CYP 1A2 (např. ciprofloxacin či fluvoxamin aj.). Zvýšené hladiny ropinirolu byly zjištěny u žen léčených HRT (hormonální substituční terapie), naopak snižené u kuřáků. U pramipexolu je třeba dát pozor při současné léčbě látkami, které omezují jeho renální exkreci (např. cimetidin).

FD interakce: z povahy jejich účinku je třeba předpokládat možnou negaci účinků antagonistů dopaminu (zejm. antipsychotika). Popisováno bývá i riziko posturální hypotenze při současném užití antihypertenziv. Obecně by agonisté dopaminu neměly být kombinovány s látkami s centrálně tlumivým účinkem, včetně alkoholu.

Inhibitory COMT

(katechol –O– metyltransferáza)

FK interakce: koadministrace s přípravky železa může vést ke tvorbě jejich chelátů v zažívacím traktu. V případě tolcaponu je in vitro popisován silný inhibiční vliv na cytochrom P450 2C9, in vivo taková aktivita nebyla zjištěna.

FD interakce: vedle příznivého ovlivnění hladiny levodopy je upozorňováno na možnou interakci s inhibitory MAO-A či s tricyklicky.

Inhibitory monoaminoxidázy-B

FK interakce: inhibitory cytochromu 1A2 mohou zvyšovat plazmatickou hladinu rasagilinu (cigaretový kouř má opačný účinek).

FD interakce: absolutní kontraindikací je současná aplikace jiných inhibitorů MAO či opioidů (např. petidin); současně by neměla být podávána ani některá antidepresiva ze skupiny SSRI (fluoxetin či fluvoxamin) či sympatomimetika.

Literatura

1. Databáze AISLP (verze 2009. 3).
2. Databáze Micromedex® Healthcare Series. 2009. Thomson Reuters. <http://www.thomsonhc.com>.
3. Stockley IH. Drug interactions. 8th edition. 2007. The Pharmaceutical Press. London.

MUDr. Jiří Sliva

Ústavy farmakologie 2. a 3. LF UK
Ruská 87, 100 00 Praha 10
slivaj@seznam.cz

