

# INTERAKCIJE ANTIPILEPTIČNIH ZDRAVIL – KLINIČNI PRIMER

## ANTI-EPILEPTIC DRUGS INTERACTIONS - CLINICAL CASE

AVTOR / AUTHOR:

Valerija Zabavnik, mag. farm., spec.

*Splošna bolnišnica Murska Sobota*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: valerija.zabavnik@sb-ms.si

## 1 UVOD

**Epilepsija** je pogosta kronična motnja možganske funkcije, ki jo opredeljujejo ponavljajoči epileptični napadi (1). Približno 50 milijonov ljudi po celem svetu ima epilepsijo (2). Prizadene ljudi vseh starosti, vendar bolj pogosto nastopi v otroštvu ali v zrelih letih. Študije v razvitejših državah kažejo, da je pojavnost epilepsije na letni ravni od 40 do 70 na 100 000 ljudi (2).

Epileptični napadi nastanejo zaradi epizodičnih proženj visoko frekvenčnih impulzov določenih nevronov v možganih (1). Glede na mesto proženja in obseg širjenja impulzov, ločimo parcialne in generalizirane epileptične napade ter glede na prisotno izgubo zavesti enostavne ali kompleksne oblike.

### POVZETEK

Zdravljenje epilepsije je dolgoročno in zahteva kombinirano zdravljenje z različnimi antiepileptičnimi zdravili. Antiepileptična zdravila (AEZ) so skupina zdravil, ki imajo največji potencial za vstop v klinično pomembne interakcije med zdravili. Poleg obsežnega metabolizma AEZ v jetrih, starejši predstavniki AEZ bodisi inducirajo ali inhibirajo številne citokromske izoencime, s katerimi se metabolizira večina učinkovin. Največ interakcij med ali z AEZ je na nivoju metabolizma in so kompleksne narave.

### KLJUČNE BESEDE:

*antiepileptična zdravila, interakcije med zdravili, indukcija/inhibicija encimov*

### POVZETEK

Epilepsy often requires a lifetime treatment and combination therapy with various antiepileptic drugs. Anti-epileptic drugs (AED) have the greatest potential for clinically relevant drug interactions. In addition to the extensive metabolism of AEDs in the liver, the representatives of the older AEDs are enzyme inducer or inhibitor of cytochrome isoenzymes, which metabolize the majority of drugs. Most interactions between or with AEDs involve drug metabolism and are complex.

### KLJUČNE BESEDE:

*antiepileptic drugs, drug interactions, enzyme induction/inhibition*

Epilepsija se pretežno zdravi z **antiepileptičnimi zdravili** (AEZ). Njihovo delovanje je zelo kompleksno in zajema zmanjšanje električne ekscitabilnosti celic preko natrijevih kanalčkov, povečanje sinaptične inhibicije posredovane z neurotransmitorjem GABA (gama-aminobutirna kislina) in inhibiranje T-tip kalcijevih kanalčkov. Zdravljenje epilepsije je dolgoročno in AEZ v obliki monoterapije so učinkovita pri 70 % epileptikov (2). Pri polovici bolnikov, ki epileptične napade ne morejo kontrolirati z enim AEZ, je učinkovita zamenjava zdravila in v približno petini primerov se doda še en antiepileptik (3).

## 2 INTERAKCIJE MED ANTIEPILEPTIČNIMI ZDRAVILI

Interakcije med zdravili nastopijo ob sočasnem jemanju dveh ali več zdravil in se kažejo s spremenjenim učinkom zdravila (1). AEZ so skupina zdravil, ki imajo največji potencial za vstop v klinično pomembne interakcije. Starejši AEZ so induktorji ali inhibitorji encimov, s katerimi se presnavlja velika večina učinkovin. Vsi novejši antiepileptiki so vsaj na začetku registrirani kot dopolnilna terapija z drugimi antiepileptiki in zato ima njihov potencial za vstopanje v interakcije velik pomen.

AEZ se uporabljajo za daljše obdobje ali celo vse življenje. Kljub želeni monoterapiji je iz populacijskih študij razvidno, da se pri 20 – 24 % bolnikih z epilepsijo uporabljata dve ali več AEZ (4). Anкета s 1855 pacientkami, starosti med 26 in 45 let, je pokazala, da uporablja 22 % anketirank peroralno kontracepcijo (4). Pri starejših bolnikih z epilepsijo se v visokem odstotku pojavljajo psihiatrične in vedenjske motnje, kar dodatno prispeva k možnosti interakcij med psihoaktivnimi učinkovinami in AEZ. Starostniki imajo zmanjšano kapaciteto presnavljanja učinkovin, manjša je vezava učinkovin na proteine in zmanjšan je obseg eliminacije učinkovin skozi ledvica. Istočasno so starostniki bolj občutljivi za AEZ in ostala zdravila, ki delujejo na CŽS (5). Na seznamu za starostnike manj primernih zdravil je le fenobarbital, in sicer zaradi povzročanja sedacije ter paradoksalne ekscitacije (6).

Vse več antiepileptičnih zdravil se uporablja pri zdravljenju kronične bolečine in v psihiatrične namene, npr. lamotrigin, valproat, karbamazepin, pregabalin, gabapentin in topirammat se uporabljajo v psihiatriji, za nevropatsko bolečino in pri migreni.

Ne nazadnje ima večina AEZ ozko terapevtsko okno in le majhna sprememba v njihovi farmakokinetiki lahko povzroči izgubo antiepileptičnega delovanja ali privede do toksičnih učinkov (7).

### Farmakokinetične interakcije:

Farmakokinetične interakcije se kažejo v spremenjeni plazemski koncentraciji enega zdravila in so posledica delovanja na absorpcijo, distribucijo, metabolizem ali eliminacijo zdravila. Farmakokinetične interakcije AEZ, ki potekajo centralno v možganskih predelih se težko merijo in se lahko zamenjajo s farmakodinamskimi interakcijami.

Interakcije na nivoju vezave na plazemske proteine so pomembne za tista AEZ, ki se v več kot 90 % vežejo, to so fenitoin, diazepam, valproat in tiagabin (3, 8, 9).

Največ klinično pomembnih interakcij AEZ poteka na nivoju metabolizma. Za presnovo AEZ je najbolj pomemben citokromski P450 sistem (CYP), manj beta-oksிடacija in konjugacija z glukoronil transferazo. Štirje izoencimi metabolizirajo 95 % vseh zdravil in to so CYP3A4 (50 %), CYP2D6 (25 %), CYP2C9 (15%) in CYP1A2 (5 %) (3). Za metabolizem antiepileptičnih zdravil je udeleženih osem izoencimov, med katerimi izstopajo CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A4.

Karbamazepin, fenitoin, fenobarbital in primidon so močni induktorji encimske aktivnosti citokroma in inducirajo tudi glukoronil transferazo ter epoksid hidrolazo. V manjši meri so induktorji določenih izoencimov tudi novejša AEZ kot so okskarbamazepin, lamotrigin, felbamat in topirammat pri višjih odmerkih. Indukcija encimov je počasen proces in traja nekaj dni ali tednov preden se lahko klinično izrazi (8). AEZ, ki vplivajo na indukcijo encimov vplivajo tudi na endogene biokemične procese, kot so metabolizem spolnih hormonov, vitamina D, sintezo kosti in holesterola.

Valproat in stiripentol sta močna inhibitorja encimov, medtem ko je okskarbazepin šibak inhibitor CYP2C19 izoencima. Inhibicija encimov nastane zaradi kompeticije na določenem aktivnem mestu. Spremembe v plazemski koncentraciji substrata se pojavijo po nastanku novega stacionarnega stanja torej štiri do šest razpolovnih dob inhibiranega zdravila (2).

Proces indukcije oz. inhibicije izoencimov je reverzibilen in zaradi tega je potrebna previdnost po ukinitvi modulatorja izoencimov (8).

Novejša AEZ se manj vpletajo v farmakokinetične interakcije saj se npr. lamotrigin presnavlja samo preko glukoronizacije, medtem ko se levetiracetam, gabapentin in vigabatrin sploh ne metabolizirajo v jetrih (3).

Iz farmakokinetičnega stališča in stališča interakcij je med AEZ najbolj zanimiv fenitoin. Zanima je interakcija na nivoju distribucije med vigabatinom in fenitoinom. Približno po enem mesecu sočasnega dajanja vigabatrina in fenitoina, se plazemska koncentracija fenitoina zmanjša za približno 30 % (3). Fenitoin spada med induktorje encimov. Na encime in proteine se veže le šibko in se zato hitro zamenja

z drugo učinkovino. V 80 % se metabolizira preko CYP2C9 in kaže lastnosti nasičenega metabolizma (3, 9).

### Farmakodinamične interakcije:

Farmakodinamične interakcije se kažejo v spremenjenem farmakološkem učinku zdravila brez vpliva na plazemsko koncentracijo učinkovin (1).

Sicer nezanesljivi dokazi in klinične izkušnje so pokazale, da so nekatere kombinacije AEZ bolj učinkovite kot posamezno zdravilo v monoterapiji. Interakcije, ki imajo želen dodaten klinični učinek so: valproat plus etosuksimid, klonazepam plus valproat, karbamazepina plus valproat, tiagabin plus vigabatrin, vigabatrin plus lamotrigin, lamotrigin plus topiramir in valproat plus lamotrigin (10).

## 2.1 NEKATERE KLINIČNO POMEMBNE INTERAKCIJE MED AEZ:

- **AEZ, ki so močni induktorji encimov** (karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, primidon) - **AEZ, ki se metabolizirajo v jetrih z dotičnimi izoenicmi** (npr. valproat, klobazam, klonazepam, diazepam, etosuksimid, felmabat, okskarbamazepin, tiagabin, topiramet): metabolizem v jetrih je povečan in skrajšana je razpolovna doba dodanega AEZ. Optimalna kontrola epileptičnih napadov ne bo dosežena s standardnim odmerkom, zato je potreben višji odmerek dodanega AEZ. V primeru odstranitve induktorja encima je potrebno odmerkom dodanega AEZ spet znižati (3).

Med **karbamazepinom in lamotriginom** pride tudi do farmakodinamične interakcije. Zaradi možnosti nevrotoksičnih simptomov, je pri navedeni kombinaciji potrebno znižati odmerek karbamazepina (3).

**AEZ, ki se metabolizirajo preko CYP450 encimov – inhibitor CYP450 encimov** (valproat): Najbolj pogosto se v literaturi omenjajo kombinacije valproata z lamotriginom, fenitoinom, karbamazepinom in fenobarbitonom (3). V terapijo dodan valproat inhibira metabolizem naštetih AEZ. Podaljša se njihov razpolovni čas in poviša se njihova plazemska koncentracija, zato v praksi njihov odmerek zmanjšamo.

Zaradi farmakokinetične interakcije in preprečevanja kožnih alergij povzročenih od lamotrigina, se priporoča nižji začetni odmerek lamotrigina. Farmakodinamična interakcija med lamotriginom in valproatom se kaže kot povečana učinkovitost kombinacije in zaradi preprečevanja toksičnosti je potrebno znižati odmerke obeh AEZ (3).

**Kombinacija fenitoina in valproata** predstavlja primer kompleksne interakcije - valproat poleg inhibicije metabolizma še izpodrine fenitoin iz proteinov (največkrat se celotna plazemska koncentracija fenitoina zniža, prosta koncentracija pa ostane nespremenjena). Priporoča se merjenje proste koncentracije fenitoina (3).

**Valproat** inhibira metabolizem aktivnega metabolita **karbamazepin-epoksida**, kar lahko privede do toksičnih koncentracij omenjenega substrata. Pri otrocih je potrebno zmanjšati odmerek karbamazepina (toksične koncentracije karbamazepin-epoksida se lahko kažejo kot bruhanje in utrujenost) (3).

- **Fenitoin – inhibitor izoenicma CYP2C19** (okskarbazepin, topiramet): oba lahko zmanjšata očistek fenitoina, kar privede do višjih plazemskih koncentracij fenitoina in v tem primeru je potrebno znižati odmerek fenitoina (3).
- **Fenobarbiton – fenitoin**: oba antiepileptika se metabolizirata preko istega encimskega sistema in zato poteka inhibicija metabolizma v obe smeri. Rezultat interakcije so nepredvidljive plazemske koncentracije obeh učinkovin. Nižje koncentracije fenobarbitona inducirajo metabolizem fenitoina, medtem ko višje koncentracije njegov metabolizem inhibirajo. Priporočljivo je spremljanje plazemskih koncentracij in prilagajanje odmerkov obeh učinkovin (3).

- **Valproat in levetiracetam**: pride do farmakodinamične interakcije in to se lahko kaže kot encefalopatija (5).

Interakcijam med AEZ pripisujemo različni klinični pomen, ki temelji na kliničnih opazovanjih, da se izguba učinkovitosti zaradi znižane serumske koncentracije pokrije s kompenzacijskim učinkom antiepileptičnega zdravila, ki ga dodamo (8, 10). Iz tega razloga je potrebna ustrezna interpretacija takšnih kombinacij ter seveda ustrezno spremljanje plazemskih koncentracij AEZ.

Starejšimi in novejšimi AEZ se razlikujejo glede na mehanizem delovanja in glede na sposobnost vstopanja v interakcije, kar je tudi razvidno iz preglednice 1.

Preglednica 1: interakcije med AEZ: prikaz sprememb v plazemski koncentraciji učinkovin, kadar dodamo AEZ k že obstoječi terapiji z AEZ (povzeto po 4, 9, 10)  
 Table 1: Interactions between antiepileptic drugs (AED): expected changes in plasma concentrations when ana AED is added to pre-existing AED regimen.

| OBSTOJEČA TERAPIJA Z AEZ |       |     |       |       |       |             |      |     |      |       |      |       |      |       |       |       |       |     |       |
|--------------------------|-------|-----|-------|-------|-------|-------------|------|-----|------|-------|------|-------|------|-------|-------|-------|-------|-----|-------|
|                          | ESM   | FB  | FNT   | KBZ   | KZP   | PRM         | ESL  | GBP | LKM  | LTG   | LEV  | OKS   | PGB  | STP   | TGB   | TPM   | VPK   | VGB | ZNS   |
| ESM                      | -     | ↔   | ↔     | ↔     | NP    | PRM↑        | NP   | NP  | NP   | ↔     | ↔    | NO    | NP   | NP    | NP    | NP    | VPK↓  | NP  | NP    |
| FB                       | ESM↔↔ | AI  | FNT↑  | KBZ↔↔ | KZP↔↔ | /           | ?    | ↔   | LKM↓ | LTG↔↔ | LEV↓ | •OKS↓ | ↔    | STP↔↔ | TGB↔↔ | TPM↔↔ | VPK↔↔ | ↔   | ZNS↔↔ |
| FNT                      | ESM↔↔ | FB↑ | AI    | KBZ↔↔ | KZP↔↔ | PRM↓<br>FB↑ | ESL↓ | ↔   | LKM↓ | LTG↔↔ | LEV↓ | •OKS↓ | PGB↓ | STP↔↔ | TGB↔↔ | TPM↔↔ | VPK↔↔ | ↔   | ZNS↔↔ |
| KBZ                      | ESM↔↔ | ↔   | FNT↑  | AI    | KZP↔↔ | PRM↓<br>FB↑ | ESL↓ | ↔   | ↔    | LTG↔↔ | LEV↓ | •OKS↓ | ↔    | STP↔↔ | TGB↔↔ | TPM↔↔ | VPK↔↔ | ↔   | ZNS↔↔ |
| KZP                      | NP    | ↔   | FNT↑  | ↔     | -     | ↔           | NP   | NP  | NP   | ↔     | ↔    | NP    | NP   | NP    | ?     | NP    | ↔     | NP  | ↔     |
| PRM                      | ESM   | /   | ↔     | KBZ↔↔ | KZP↔↔ | -           | ?    | NP  | NP   | LTG↔↔ | ↔    | ?     | NP   | STP↔↔ | TGB↔↔ | TPM↔↔ | VPK↔↔ | ↔   | ZNS↔↔ |
| ESL                      | NP    | ↔   | FNT↑  | ↔     | NP    | NP          | -    | ↔   | NP   | LTG↓  | ↔    | /     | NP   | NP    | NP    | TPM↓  | VPK↓  | NP  | ?     |
| GBP                      | NP    | ↔   | ↔     | ↔     | NP    | NP          | ↔    | -   | NP   | ↔     | ↔    | NP    | PGB↓ | NP    | NP    | ↔     | ↔     | NP  | NP    |
| LKM                      | NP    | NP  | ↔     | ↔     | ↔     | ↔           | NP   | ↔   | -    | ↔     | ↔    | •OKS↓ | NP   | NP    | NP    | ↔     | ↔     | NP  | ↔     |
| LTG                      | ↔     | ↔   | ↔     | ↔     | ↔     | ↔           | ↔    | NP  | ↔    | -     | LEV↓ | ↔     | ↔    | NP    | NP    | ↔     | VPK↓  | ↔   | ↔     |
| LEV                      | ↔     | ↔   | ↔     | ↔     | ↔     | ?           | ↔    | ↔   | ↔    | ↔     | -    | NP    | ↔    | NP    | NP    | ↔     | ↔     | NP  | NP    |
| OKS                      | ?     | FB↑ | FNT↑  | KBZ↓  | ?     | /           | /    | NP  | NP   | LTG↓  | LEV↓ | ↔     | NP   | ?     | ?     | TPM↓  | ↔     | ↔   | NP    |
| PGB                      | NP    | ↔   | ↔     | ↔     | NP    | NP          | NP   | ↔   | ?    | ↔     | ↔    | NP    | -    | NP    | TGB↓  | ↔     | ↔     | NP  | NP    |
| STP                      | ESM↑  | FB↑ | FNT↑  | KBZ↑  | ?     | PRM↑        | ?    | NP  | NP   | ?     | NP   | ?     | NP   | -     | ?     | ?     | VPK↑  | NP  | ?     |
| TGB                      | NP    | NP  | ↔     | ↔     | NP    | NP          | NP   | NP  | NP   | ↔     | ↔    | NP    | NP   | NP    | -     | NP    | VPK↓  | NP  | NP    |
| TPM                      | NP    | ↔   | FNT↑  | ↔     | ?     | ↔           | ESL↓ | NP  | ↔    | ↔     | ↔    | ↔     | ↔    | NP    | ?     | -     | VPK↓  | NP  | NP    |
| VPK                      | ESM↔↔ | FB↑ | FNT↓* | KBZE↑ | ?     | FB↑         | ↔    | ↔   | ↔    | LTG↑  | ↔    | ↔     | ↔    | ↔     | ↔     | TPM↓  | -     | ↔   | ↔     |
| VGB                      | NP    | ↔   | FNT↓  | KBZ↑  | NP    | ↔           | NP   | NP  | NP   | ↔     | ↔    | NP    | NP   | NP    | NP    | NP    | ↔     | -   | NP    |
| ZNS                      | ?     | ↔   | ↔     | KBZE↔ | ?     | ↔           | NP   | NP  | NP   | ↔     | NP   | ?     | NP   | ?     | NP    | NP    | ↔     | NP  | -     |

Starejša AEZ:

ESM = etosuksimid; FB = fenobarbital; FNT = fenitoin; KBZ = karbamazepin; KBZE = karbamazepin epoksid; KZP = klonazepam; VPK = valprojska kislina

Novejša AEZ:

ESL = eslikarbazepin; GBP = gabapentin; LKM = lakosamid; LEV = levetiracetam; LTG = lamotrigin; OKS = okskarbamazepin; PGB = pregabalin; PRM = primidon; STP = stireptolol; TGB = tagabin; TPM = topiramat; VGB = bigabatrin; ZNS = zonisamid; AI – avtoindukcija; NP – ni pričakovati; / - se ne kombinira; ? – neznano; - brez spremembe v plazemski koncentraciji; / - majhna sprememba v plazemski koncentraciji; / - klinično pomembna sprememba v plazemski koncentraciji; \* - prosta (aktivna) oblika se lahko spremeni; • - aktivni metabolit



## 2.2 KLINIČNO POMEMBNE INTERAKCIJE MED ANTIPILEPTIČNIMI ZDRAVILI IN OSTALI UČINKOVINAMI

Veliko bolnikov z epilepsijo prejema starejše AEZ, ki inducirajo ali inhibirajo encime metabolizma. Iz tega razloga srečamo kar nekaj klinično pomembnih interakcij med AEZ in ostalimi zdravili, ki se metabolizirajo z dotičnimi encimi (8). Na klinično izražanje pomembno vpliva terapevtsko okno zdravil, ki se vpletajo v interakcije. Primeri zdravil z ozkim terapevtskim oknom so digoksin, peroralni antikoagulanti, imunosupresivi in kemoterapevtske učinkovine. Novejše generacije AEZ imajo nižji potencial za interakcije in s stališča interakcij predstavljajo boljšo izbiro za zdravljenje epilepsije. V nadaljevanju so navedeni le nekateri primeri interakcij med AEZ in ostalimi zdravili.

Na nivoju absorpcije je potrebno omeniti interakcijo med antacidi in AEZ kot so fenobarbital, fenitoin, karbamazepin ter gabapentin. Pri interakciji pride do slabše absorpcije omenjenih AEZ iz prebavil (3).

Največ interakcij je na nivoju metabolizma. Spodaj so našteje nekatere klinično bolj pomembne interakcije (3, 4, 7, 8, 9).

1. Zdravila, ki vplivajo na serumsko koncentracijo AEZ:

- Peroralni kontraceptivi - lamotrigin: serumska koncentracija lamotrigina se zniža za približno 50 %, ker peroralni kontraceptivi stimulirajo glukoronil transferazo,
- Omeprazol, amiodaron – fenitoin: inhibicija metabolizma fenitoina preko inhibicije izoencima CYP2C19, kar lahko vodi v povišane plazemske koncentracije fenitoina,
- Fluoksetin – karbamazepin, fenitoin: fluoksetin preko inhibicije izoencimov CYP3A4, CYP2D6 in CYP2C19 poveča plazemsko koncentracijo karbamazepina in fenitoina. Potrebno je začeti z nižjo koncentracijo ali jo znižati pri sočasni uporabi omenjenih učinkovin ter spremljati zanke toksičnosti karbamazepina oz. fenitoina,
- Sertralin – lamotrigin, valprojska kislina: sertralin inhibira metabolizem (glukoronidazacijo) lamotrigina oz. valprojske kisline, kar vodi v povišane plazemske koncentracije AEZ za približno 100 % oz. 40 %. Potrebno je spremljati znake toksičnosti AEZ in znižati njihov odmerk.
- Eritromicin, klaritromicin, flukonazol, metronidazol – karbamazepin: antibiotiki inhibirajo metabolizem karbamazepina (preko inhibicije CYP3A4) in tako zvečajo

plazemsko koncentracijo karbamazepina. Priporoča se spremljanje znakov karbamazepinske toksičnosti in zmanjšanje odmerka karbamazepina.

- TCA in AEZ, ki inducirajo encime (v literaturi se omenjajo predvsem fenitoin, fenobarbital in karbamazepin): interakcija poteka v obe smeri in sicer se zmanjša koncentracija TCA in poveča koncentracija AEZ, saj TCA inhibirajo metabolizem omenjenih anti epileptikov.
  - Šentjanževka in induktorji encimov: šentjanževa inducira CYP3A4 in CYP2C9 izoencim in s tem zveča metabolizem karbamazepina in fenitoina ter tako zmanjša njihovo učinkovitost. Glede na dejstvo, da kar 7 % epileptikov uporablja pripravke iz šentjanževke za boljše razpoloženje je interakcija pomembna.
2. Interakcije zdravil z AEZ, ki inducirajo encime, kar ima za posledico večji metabolizem substratov. Večji pomen imajo starejša AEZ, ki inducirajo več izoencimov CYP450, npr. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin in primidon.
- Peroralni kontraceptivi in induktorji encimov: poveča se metabolizem vsaj ene komponente kontraceptivov in s tem se zmanjša hormonski nivo. Priporoča se dodatna zaščita pred neželeno nosečnostjo. Med novjšimi AEZ, ki zmanjšajo koncentracijo hormonov v oralnih kontraceptivih so felbammat, lamotrigin, okskarbamazepin in v višjih odmerkih topirammat (8).
  - Acenokumarol/varfarin in induktorji encimov: zaradi povečanega metabolizma se zmanjša antikoagulacijska aktivnost, ki lahko vodi v terapevtsko neučinkovitost antikoagulantov. Interakcija med fenitoinom in varfarinom je bolj kompleksna in lahko privede tako do višjih kot do nižjih koncentracij varfarina (3,8).
  - Kortikosteroidi – induktorji encimov: poveča se metabolizem kortikosteroidov, kar vodi v zmanjšan terapevtski učinek in potreben je dvig odmerkov kortikosteroidov (8).
  - Benzodiazepini – induktorji encimov: povečan metabolizem in znižana plazemska koncentracija benzodiazepinov (8).
  - Anipsihotiki, ki se metabolizirajo preko induciranih izoencimov (v literaturi se pogosteje omenja haloperidol, olanzapin, kvetiapin, risperidon, klozapin) – induktorji encimov: povečan metabolizem, ki vodi v znižano plazemsko koncentracijo in posledično manjše delovanje omenjenih antipsihotikov.
  - Protivirusne učinkovine, ki se metabolizirajo preko CYP3A4 – AEZ, ki inducirajo CYP3A4 izoencim: povečan je metabolizem protivirusnih učinkovin in zmanjšano njihovo delovanje.

## 3 KLINIČNI PRIMER

- Ciklosporin ter zdravila proti raku, ki so substrati izoenzimov in AEZ, ki inducirajo izoenzime – zaradi povečanega metabolizma ciklosporina in zdravil proti raku, je lahko zmanjšano delovanje omenjenih zdravil in s tem slabši izid zdravljenja.
- Lipofilni beta antagonist, blokatorji kalcijevih kanalčkov – induktorji encimov: naštetih antihipertenzivi se v večji meri metabolizirajo preko izoenzimov, ki jih določeni AEZ inducirajo. Rezultat so nižje plazemske koncentracije antihipertenzivov.
- Statini kot so lovastatin, simvastatin, atorvastatin in fluvastatin – induktorji encimov: interakcija se kaže kot pomembno znižanje plazemske koncentracije naštetih statinov.

### 3. Vpliv AEZ na distribucijo in eliminacijo:

- Digoksin – fenitoin, topamirat: zaradi vpliva na distribucijo in eliminacijo digoksina se zmanjša plazemska koncentracija digoksina in zaradi ozkega terapevtskega okna digoksina je potrebno spremljanje plazemskih koncentracij digoksina.

Poleg interakcij med ali z AEZ, na optimalno terapijo z AEZ vplivajo tudi zdravila, ki lahko znižajo prag za krče. Spodaj je naštetih nekaj primerov, ki jih srečamo v praksi.

- Antidepresiv - bupropion: vpliv na zniževanje praga za krče je odvisen od odmerka in s primerno počasno titracijo odmerka se vpliv na proženje krčev zmanjša (11).
- Triciklični antidepresivi lahko sprožijo krče pri subterapevtskih odmerkih, saj med drugim zavirajo GABA receptorje. TCA se pri epileptikih uporabljajo z veliko previdnostjo (8).
- Antidepresivi iz skupine SSRI redko povzročijo krče in se tudi pri bolnikih z epilepsijo ne ukinjajo (8, 11).
- Vsi antipsihotiki lahko znižajo prag za krče, vendar izstopa klopazipin, katerega učinek na krče je odvisen od odmerka in je dobro dokumentiran (11).
- Številne učinkovine so pokazale, da lahko znižajo prag za krče. Med bolj pomembnimi so: sedirajoči antihistaminiki, aminofilin, propofol, petidin, tramadol in beta laktamski antibiotiki pri intravenskem dajanju ter baklofen (pri hitrem ukinjanju) (11).

### Podatki o bolniku:

Moški, star 54 let z indeksom telesne mase 34. Bolnik se zdravi zaradi arterijske hipertenzije in hiperholesterolemije. Pred 10 leti je prebolel hudo možgansko krvavitev, zaradi katere je prisotna desnostranska hemipareza in motnje govora. Leta 2012 se pojavijo tonično-klonični epileptični napadi, generaliziranega tipa in bolnik je od takrat naprej na terapiji z AEZ.

Bolnik je kadilec, alkohola ne pije, v dieti ni posebnosti, krvni tlak je uravnan 130/80 mmHg, trigliceridi, LDL in celokupni holesterol so v referenčnih mejah, sicer v zgornjem območju. V zadnjih laboratorijskih izvidih ni drugih posebnosti. Zaradi dalj časa trajajočega depresivnega razpoloženja bolnik dobi predpisan antidepresiv escitalopram.

### Bolnik prejema naslednja zdravila:

enalapril 10 mg, 2 x 1,  
metoprolol 100 mg, 2 x 1/2,  
atorvastatin 10 mg, 1 x 1,  
karbamazepin 200 mg, 2 x 1,  
baklofen 10 mg, 3 x 1,  
escitalopram 10 mg, 1 x 1  
paracetamol 500 mg, 1-2 x 1, p.p.

### Klinično pomembne potencialne interakcije v farmakoterapiji:

Interakcije tipa D (potrebna je sprememba terapije) :

- atorvastatin in karbamazepin: atorvastatin je substrat izoenzima CYP3A4, ki ga karbamazepin močno inducira. Pričakujemo lahko povečano razgradnjo atorvastatina in s tem nižje serumske koncentracije atorvastatina (12).
- escitalopram in karbamazepin: karbamazepin zveča metabolizem SSRI, določeni SSRI pa lahko zmanjšajo razgradnjo karbamazepina (12).

### Pomembna vprašanja & možne rešitve:

1. Ali je interakcija med atorvastatinom in karbamazepinom klinično pomembna?

Koncentracije statinov, ki se obširneje metabolizirajo z induciranim encimom, se bistveno zmanjša. Razlogi za zamenjavo atorvastatina s statinom, ki v omenjeno interakcijo s karbamazepinom ne vstopa: pogosto laboratorijsko spremljanje vrednosti holesterola, terapevtski neuspeh terapije ali neželeni učinki statina pri spreminjanju

nju zdravil v farmakoterapiji, še posebej pri spreminjanju odmerka karbamazepina.

## 2. Vpliv escitaloprama na epilepsijo?

V SmPC-ju escitalopram tablet je navedeno sledeče: Escitalopram je potrebno ukiniti, če se pri bolniku prvič pojavijo napadi s krči ali če se pogostnost takih napadov poveča (pri bolnikih s predhodno diagnozo epilepsije). Zdravilom iz skupine SSRI se je potrebno izogibati pri bolnikih z nestabilno epilepsijo, bolnike z nadzorovano epilepsijo pa je potrebno natančno spremljati (13).

## 3. Depresija je najbolj pogosta komorbidnost pri bolnikih z epilepsijo (14). V kolikor je bolnik depresiven, potrebuje antidepresiv in SSRI so dobra izbira tudi pri bolnikih z epilepsijo (verjetnost epileptičnega napada je za escitalopram je 0,1 %) (8, 14).

## 4. Baklofen in epileptični napadi?

Iz SmPC-ja razberemo, da baklofen tablete lahko poslabšajo epileptične manifestacije (15). Dokumentirani so primeri pojava epileptičnih napadov pri hitrem ukinjanju baklofena (11). V primeru ukinjanja baklofen tablet, se svetuje postopno in počasno ukinjanje.

## 5. Metoprolol in karbamazepin?

Metoprolol je lipofilni beta blokator, ki se pretežno metabolizira v jetrih (7). Zaradi indukcije encimov, se poveča razgradnja metoprolola v jetrih in posledično je njegova plazemska koncentracija znižana. Zmanjšano delovanje metoprolola lahko spremljamo z merjenjem krvnega tlaka in srčne frekvence ter po potrebi odmerok metoprolola prilagodimo. Druga možnost je zamenjava metoprolola z manj lipofilnim beta blokatorjem.

# 4 SKLEP

Klinično pomembne interakcije AEZ so zelo pogoste in predstavljajo pomemben dejavnik pri polifarmakoterapiji. Zaradi večje incidence epilepsije v starosti, je polifarmakoterapija neizogibna in poznavanje mehanizmov interakcij je osnova za celostno obravnavo takšnih bolnikov. V kolikor

je možno izberemo učinkovino, ki interakcij nima. Novejše generacije AEZ imajo nižji potencial za interakcije in s stališča interakcij predstavljajo boljšo izbiro za zdravljenje epilepsije. Kadar je potrebna kombinacija zdravil, ki vstopa v interakcije, je potreben individualen pristop pri optimiziranju polifarmakoterapije z AEZ.

# 5 LITERATURA

1. Rang HP, Dale MM e tal. *Pharmacology. Fifth Edition, Elsevier* 2003; 39: 550-561.
2. Media center. *Epilepsy. 2012. www.who.int. Dostopano: 07-12.2014.*
3. Patsalos PN. *Pharmacokinetic interactions between antiepileptic drugs. http://www.epilepsysociety.org.uk/. Dostopano: 06-12-2014.*
4. Johannessen Landmark C, Patsalos PN, *Drug interactions involving the new second- and third-generation antiepileptic drugs. Expert Rev. Neurother* 2010; 10(1): 119-140.
5. Anderson J, Moor C-C. *Anti-epileptic drugs: a guide for the non-neurologist. Clinical Medicine* 2010; 10 (1); 54-58.
6. Holt S et al. *Potentially inappropriate Medications in the elderly: The PRISCUS List. Dtsch Arztebl Int* 2010; 107 (32-32): 545-551.
7. Mifsud J. *The clinical relevance of pharmacokinetics and drug interactions with anti epileptic drugs. Journal of the Malta College of Pharmacy Practice* 2009; 15: 23-28.
8. Perucca E. *Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. British Journal of Clinical Pharmacology* 2005; 61(3): 246-255.
9. Patsalos PN e tal. *The Importance of Drug Interactions in Epilepsy Therapy. Epilepsia. 2002; 43(4): 365-386.*
10. Johannessen S I, Landmark J C, *Antiepileptic Drug Interactions – Principles and Clinical Implications. Current Neuropharmacology* 2010; 8: 254-267.
11. Coleb Y. *Lowering the Seizure Threshold Associated with Antidepressants, Stimulants, Antipsychotics, and Others. www. http://cpnp.org. Dostop: 20.12.2014.*
12. LexiComp. *Drug interaction. www.uptodate.com. Dostop: 12.20.2014.*
13. *Ciprexal tablete. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. www.cbz.si. Dostop: 18.12.2014.*
14. Mebanga O, Shrai NA. *Treatment of depression in patients with epilepsy. US Pharm. 2002; 37(11): 29-32*
15. *Lioresal Tablets. SPC. www.medicines.org.uk. Dostop: 20.12.2014.*