

Interakcje leków przeciwpadaczkowych

Ewa Jaźwińska-Tarnawska

Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej Akademii Medycznej we Wrocławiu

STRESZCZENIE

Szacuje się, że niepożądane działania leków występują u 10–20% pacjentów leczonych szpitalnie i u około 7% populacji ogólnej. Wśród nich dużą grupę stanowią niebezpieczne konsekwencje niepożądanych interakcji leków (20–30%). Ocenia się, że 6% z nich wynika ze stosowania leków przeciwpadaczkowych (AED, *anti-epileptic drugs*).

Monoterapia jest rekomendowanym sposobem leczenia padaczki, tym niemniej podawanie więcej niż jednego AED nie należy do rzadkości, zwłaszcza u chorych opornych na stosowaną terapię. Współistnienie innych schorzeń poza padaczką zwiększa liczbę równocześnie stosowanych leków i stwarza ryzyko wystąpienia istotnych klinicznie interakcji lekowych typu lek–lek.

Polski Przegląd Neurologiczny 2010; 6 (3): 141–150

Słowa kluczowe: leki przeciwpadaczkowe, interakcje, farmakokinetyka

U podłoża większości interakcji leków przeciwpadaczkowych (AED, *antiepileptic drugs*) leżą procesy farmakokinetyczne (interakcje farmakokinetyczne), wśród których przeważająca liczba jest wynikiem inhibicji lub indukcji aktywności enzymów metabolicznych. Interakcje farmakodynamiczne występują rzadziej.

Klinicznie istotne interakcje AED, zarówno między sobą, jak i z innymi lekami, występują często. Można próbować zmniejszyć ich liczbę poprzez unikanie polipragmazji oraz świadomy wybór leków, w przypadku których wystąpienie interakcji jest mało prawdopodobne.

Adres do korespondencji: dr n. med. Ewa Jaźwińska-Tarnawska
Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej AM
ul. Bujwida 44, 50-345 Wrocław
tel.: 71 784 17 79; faks: 71 328 61 70
Polski Przegląd Neurologiczny 2010, tom 6, 3, 141–150
Wydawca: „Via Medica sp. z o.o.” sp.k.
Copyright © 2010 Via Medica

Największy potencjał interakcji lekowych występuje w czasie stosowania AED starej generacji o dużym wpływie na procesy metaboliczne (karbamazepina, fenytoina, fenobarbital, prymidon). Spośród leków tak zwanej nowej generacji istotny, aczkolwiek o umiarkowanym nasileniu, udział w interakcjach lekowych został udokumentowany dla felbamatu, topiramatu i okskarbazepiny. Wśród leków z tej grupy interakcje lekowe nieistotne klinicznie zanotowano w czasie stosowania gabapentyny, tiagabiny, wigabatryny, lewetiracetamu oraz zonisamidu.

Rejestracja produktu leczniczego, po zakończeniu cyklu badań klinicznych, nie kończy procesu monitorowania działania leku. Istnieje nieustająca potrzeba dalszego, porejestracyjnego gromadzenia i wzbogacania wiedzy na temat profilu bezpieczeństwa każdego leku, również jego interakcji z innymi, równocześnie stosowanymi lekami. Z klinicznego punktu widzenia szczególnie istotne są niepożądane interakcje leków, czyli niepożądane terapeutycznie działania, które mogą wystąpić podczas jednoczesnego stosowania u chorego dwu lub więcej leków. Polegają one na osłabieniu lub nasileniu działania leku, pojawieniu się objawów toksycznych lub jakościowo odmiennego od spodziewanego działania farmakologicznego [1]. Jednoczesne stosowanie wielu leków sprzyja występowaniu zwiększonej liczby działań niepożądanych (ADR, *adverse drug reaction*). Szacuje się, że ADR występują u 10–20% pacjentów leczonych szpitalnie i u około 7% populacji ogólnej. Wśród nich niewątpliwie dużą grupę stanowią niebezpieczne konsekwencje niepożądanych interakcji leków (20–30%, w tym również zgony). Ocenia się, że 6% spośród nich wynika ze stosowania AED [2–6].

Do czynników ryzyka zwiększających prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji należą:

- polifarmakoterapia — w przypadku stosowania więcej 5 leków ryzyko interakcji wzrasta ponad proporcjonalnie;
- stosowanie silnie działających leków o małym współczynniku terapeutycznym;
- stosowanie leków o nieliniowej farmakokinetyce (np. teofilina, fenytoina);
- współistnienie chorób, zwłaszcza nerek i wątroby;
- starszy lub bardzo młody wiek;
- inne — powszechna dostępność leków sprzedawanych bez recepty (OTC, *over the counter*), leczenie pacjentów przez wielu lekarzy jednocześnie, samoleczenie chorych oraz reklama leków w środkach masowego przekazu [1].

Przy stosowaniu kilku leków częstość interakcji wynosi 3–5%, w przypadku 10 — może zwiększyć się nawet do 20%. Najbardziej niebezpieczne są interakcje powodujące zniesienie działania innych leków (indukcja enzymatyczna, np. po podaniu rifampicyny) lub zwiększenie stężenia innych leków oraz nasilenie ich działania toksycznego (zahamowanie enzymów cytochromu P450, np. po podaniu cymetydyny), a także interakcje wywołujące groźne dla życia działania niepożądane, takie jak zaburzenia rytmu serca, przełom nadciśnieniowy, krwotoki, uszkodzenie wątroby, nerek czy szpiku [1, 4, 7].

Interakcje lekowe można podzielić na 3 główne kategorie:

- **interakcje lek–lek** występujące wtedy, gdy 2 lub więcej leków wchodzi ze sobą w reakcję;
- **interakcje lek–żywność/napoje** będące wynikiem reakcji leku z żywnością lub napojami;
- **interakcje lek–choroba** mogące wystąpić wtedy, kiedy istniejąca choroba sprawia, że niektóre leki mogą stać się szkodliwe [1].

Niespodziewane ADR wynikające zarówno z osłabienia, jak i nasilenia działania leku/ów mogą wywołać zwłaszcza interakcje lek–lek. Monoterapia jest rekomendowanym sposobem leczenia padaczki, niemniej podawanie więcej niż jednego AED nie należy do rzadkości, zwłaszcza u chorych opornych na stosowaną terapię. Współistnienie innych schorzeń niż padaczka zwiększa liczbę równocześnie stosowanych leków i stwarza ryzyko wystąpienia istotnych klinicznie interakcji lekowych typu lek–lek. U chorych na padaczkę, zwłaszcza osób w starszym wieku, interakcje te nabierają szczególnego znaczenia z uwagi na fakt, że:

- AED są długotrwanie stosowane, często przez całe życie chorego;

- większość AED charakteryzuje wąski indeks terapeutyczny i nawet niewielka zmiana ich farmakokinetyki może prowadzić do utraty skuteczności klinicznej lub do wystąpienia objawów toksycznych;

- najczęściej stosowane AED (karbamazepina, kwas walproinowy, fenytoina i fenobarbital) w istotny sposób wpływają na aktywność enzymów biorących udział w metabolizmie większości leków;

- biotransformacja większości AED zarówno starej, jak i nowej generacji przebiega tymi samymi szlakami metabolicznymi (są one substratami dla tych samych enzymów) [3, 7–10].

Właściwości farmakokinetyczne AED przedstawiono w tabeli 1.

U podłoża większości interakcji AED leżą procesy farmakokinetyczne (interakcje farmakokinetyczne). Wśród nich przeważająca liczba jest wynikiem inhibicji lub indukcji aktywności enzymów metabolicznych, interakcje farmakodynamiczne występują rzadziej [7, 8, 11].

Interakcje farmakokinetyczne

Indukcja aktywności enzymów metabolicznych

Do AED będących induktorami enzymów biotransformacji należą: karbamazepina, fenytoina, fenobarbital i prymidon. Leki te wpływają na aktywność izoenzymów cytochromu P-450 (CYP), takich jak: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2A4 jak również transferazy glukuronylowej (GT, *glucuronyl transferase*) i hydroksylazy epoksydowej (EH, *epoxide hydrolase*). Wymienione enzymy biorą udział w procesach metabolicznych większości leków (zarówno AED, jak i stosowanych w terapii innych schorzeń). Ich indukcja (pod wpływem AED) w przypadku leków metabolizowanych do nieaktywnej postaci prowadzi zatem do szybkiego zmniejszenia ilości leku w organizmie i osłabienia jego działania farmakologicznego, co wymaga zwiększenia dawek. Gdy leki są metabolizowane do aktywnych farmakologicznie pochodnych, indukcja enzymatyczna prowadzi do zwiększenia ilości/stężenia metabolitu(ów) w organizmie, nasilenia działania lub nawet wystąpienia objawów toksycznych. Wskazane jest zatem zmniejszenie dawki podawanego leku. Przykładem może być aktywacja metabolizmu prymidonu pod wpływem jednocześnie zastosowanej fenytoiny, co powoduje zwiększenie stężenia aktywnego metabolitu prymidonu — fenobarbitalu, a także zwiększenie ryzyka wystąpienia ADR (związanych z fenobarbitem) (tab. 2) [3, 8, 10, 12].

Tabela 1. Główne drogi eliminacji leków przeciwpadaczkowych (AED, *antiepileptic drugs*) (źródło: [3, 8])

AED	Droga eliminacji	Główne zaangażowane systemy enzymów
Leki starej generacji		
Karbamazepina	Utlenianie	CYP3A4 (aktywny metabolit 10,11-epoksydowy metabolizowany przez hydrolazę epoksydową)
Etosuksymid	Utlenianie	CYP3A4
Fenobarbital	Utlenianie, N-glukozydacja (75% dawki), wydalanie nerkowe (25% dawki)	CYP2C9 i CYP2C19
Fenytoina	Utlenianie	CYP2C9 i CYP2C19
Kwas walproinowy	Utlenianie (> 50%), sprzęganie z kwasem glukuronowym	Oksydazy mitochondrialne, izozymy CYO i transferaza glukuronylowa
Leki nowej generacji		
Felbamat	Utlenianie (> 50%), wydalanie nerkowe (> 30%)	Indukowalne izoenzymy CYP
Gabapentyna	Wydalanie nerkowe	Żaden
Lamotrygina	Sprzęganie z kwasem glukuronowym	Transferaza glukuronylowa typu 1A4
Lewetiracetam	Wydalanie nerkowe (> 75%), hydroliza (25%)	Hydrolaza
Okskarbazepina	Sprzęganie z kwasem glukuronowym (> 50%) i wydalanie nerkowe (< 30%)	Transferaza glukuronylowa
Pregabalina	Wydalanie nerkowe	Żaden
Tiagabina	Utlenianie	CYP3A4
Topiramát	Utlenianie (20–60%) i wydalanie nerkowe	Indukowalne izoenzymy CYP
Wigabatryna	Wydalanie nerkowe	Żaden
Zonisamid	Utlenianie + redukcja + N-acetylacja i wydalanie nerkowe (30%)	CYP3A4 i N-acetyltransferazy

Z klinicznego punktu widzenia jest ważne, że żaden z AED nowej generacji, stosowany w standardowych dawkach, nie posiada tak silnie wyrażonych właściwości indukcji metabolizmu innych leków jak leki starej generacji. Należy jednak podkreślić, że okskarbazepina, lamotrygina, felbamat i topiramát (w dawkach > 200 mg/d.) przyspieszają biotransformację doustnych środków antykoncepcyjnych, prawdopodobnie w związku z aktywacją tkankowych izoenzymów CYP3A4. Okskarbazepina nasila metabolizm lamotryginy, poprzez zwiększenie aktywności GT, i w niewielkim stopniu felodipiny poprzez indukcję procesu oksydacji z udziałem CYP3A4. Leki przeciwpadaczkowe nowej generacji są substratami dla enzymów, które są najczęściej indukowane poprzez inne substancje, co stanowi potencjalne niebezpieczeństwo wystąpie-

nia interakcji, które najczęściej prowadzą do osłabienia ich działania (tab. 2) [8, 10, 12].

Inhibicja aktywności enzymów metabolicznych

Kwas walproinowy, będąc AED starej generacji, wykazuje odmienny od pozostałych leków tej podgrupy wpływ na farmakokinetykę. Jest on klasyfikowany raczej jako inhibitor procesów enzymatycznych niż ich induktor, włączając w to utlenianie fenobarbitalu, glukuronizację lamotryginy i konwersję epoksydu 10,11-karbamazepiny do jej diolowych związków z udziałem hydrolazy epoksydowej. Okskarbazepina, lek nowej generacji, należy do słabych inhibitorów CYP2C19 i podczas równoczesnego podawania z innymi lekami może powodować zwiększenie stężenia w osoczu fenytoiny i fenobarbitalu oraz nasilić ich działanie lub

Tabela 2. Substraty, inhibitory i induktory układów enzymatycznych zaangażowanych w metabolizm leków przeciwpadaczkowych (źródło: [13])

Enzym	Substrat	Inhibitor	Induktor
CYP1A2	Amitryptylina, karbamazepina, klozapina, fluwoksamina, haloperidol, imipramina, paracetamol, teofilina	Cyprofloksacyna, fluwoksamina	Karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, prymidon, rifampicyna
CYP2C9	Karbamazepina, diklofenak, ibuprofen, losartan, naproksen, fenobarbital, fenytoina, kwas walproinowy, warfaryna	Flukonazol, fluoksetyna, Fluwoksamina, kwas walproinowy	Karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, prymidon, rifampicyna
CYP2C19	Amitryptylina, citalopram, diazepam, imipramina, moklobemid, fenobarbital, fenytoina, kwas walproinowy	Cymetydyna, felbamat, flukonazol, fluwoksamina, omeprazol, okskarbazepina, paroksetyna, perfenazyna, tiorydazyna, topiramata	Fenobarbital, fenytoina, prymidon, rifampicyna
CYP3A4	Amiodaron, amitryptylina, karbamazepina, klonazepam, klozapina, cyklofosfamid, cyklosporyna, diazepam, diltiazem, erytromycyna, etosuksymid, felbamat, imipramina, midazolam, nefazodon, nifedipina, estrogeny, paklitaksel, risperidon, sertralina, tamoksyfen, terfenadyna, tiagabina, triazolam, werapamil, zonisamid	Klarytromycyna, erytromycyna, flukonazol, fluwoksamina, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, risperidon, kwas walproinowy	Karbamazepina, felbamat, fenobarbital, fenytoina, okskarbazepina, rifampicyna, topiramata
UGT	Lamotrygina, okskarbazepina, kwas walproinowy, zonisamid	Sertralina, kwas walproinowy	Karbamazepina, lamotrygina, okskarbazepina, fenobarbital, fenytoina, prymidon

przyczynić się do występowania objawów toksycznych. Felbamat wywiera silniejszy wpływ hamujący na metabolizm i może powodować istotne zwiększenie stężenia równocześnie podanej fenytoiny, fenobarbitalu, kwasu walproinowego, epoksydu 10,11-karbamazepiny i N-desmetyl-klobazamu [3, 8, 10]. W tabeli 2 przedstawiono zestawienie leków będących substratami, inhibitorami i induktorami głównych enzymów biorących udział w biotransformacji leków.

Inne mechanizmy interakcji farmakokinetycznych

Interakcje AED na etapie wchłaniania należą do rzadkości. Fakt udziału P-glikoproteiny (P-gp) jelitowej w procesie wchłaniania karbamazepiny, fenobarbitalu, fenytoiny i kwasu walproinowego jak do tej pory nie został udokumentowany jako istotny w mechanizmach powstawania interakcji. Udział P-gp w transporcie wymienionych leków do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), a tym samym potencjał interakcji, jest przedmiotem badań [13, 14]. Częściej

natomiast obserwuje się interakcje w fazie dystrybucji wynikające z procesu wypierania leków z ich połączeń z białkami osocza. Im większy stopień wiązania z białkiem (największy wykazują kwas walproinowy, fenytoina, tiagabina [tab. 1]) tym większe niebezpieczeństwo wystąpienia ADR, wynikające ze zwiększenia wolnej frakcji leku. Najczęściej opisywanym przykładem takiej interakcji jest wypieranie fenytoiny z jej połączeń z białkiem przez równocześnie podany kwas walproinowy. U pacjentów leczonych wymienionymi lekami działania kliniczne i/lub toksyczne fenytoiny obserwowane są przy mniejszym całkowitym stężeniu fenytoiny w osoczu niż u chorych, u których jest stosowana monoterapia fenytoiną [8, 13, 14].

Interakcje farmakodynamiczne AED są trudne do udokumentowania z uwagi na złożoność procesu jakościowej oceny siły działania leku i obserwowanych objawów klinicznych w zależności od zastosowanej dawki. Doświadczenie kliniczne wskazuje jednak, że takie interakcje występują częściej niż pierwotnie raportowano.

Tabela 3. Leki zmniejszające stężenie leków przeciwpadaczkowych (AED, *antiepileptic drugs*) w osoczu, prawdopodobnie w mechanizmie indukcji metabolizmu (źródło: [2, 3, 7, 8, 10, 13, 15–17])

AED	Grupa leków lub lek wpływający na AED	Leki wpływające na AED
Karbamazepina	AED Leki przeciw drobnoustrojom	Fenobarbital, fenytoina, prymidon, felbamat Rifampicyna
Fenytoina	AED Leki przeciw drobnoustrojom Leki stosowane w chorobach układu krążenia	Karbamazepina, fenobarbital, wigabatryna (o 25%), kwas walproinowy (↓ frakcji całkowitej fenytoiny) Rifampicyna Amiodaron
Etosuksymid	AED	Fenytoina
Felbamat	AED	Fenytoina, karbamazepina, leki induktory enzymatyczne
Prymidon	AED	Fenytoina
Tiagabina	AED	Fenytoina*, induktory CYP3A4
Fenobarbital	AED Leki przeciw drobnoustrojom	Fenytoina Rifampicyna
Zonisamid	AED	Fenytoina, karbamazepina, fenobarbital, kwas walproinowy
Klonazepam	AED	Fenytoina, karbamazepina, fenobarbital, prymidon
Kwas walproinowy	AED	Fenobarbital, tiagabina*, felbamat, lamotrygina* (↓ o 25% stężenia kwasu walproinowego), leki induktory enzymatyczne
Topiramata	AED	Fenytoina, karbamazepina (↓ o 50% topiramatu)
Lamotrygina	AED Leki przeciwwirusowe	Fenytoina, karbamazepina, prymidon, fenobarbital Ritonawir*

*W niewielkim stopniu

Farmakokinetyczne i farmakodynamiczne interakcje między AED

Interakcje farmakokinetyczne wynikające ze zmniejszenia stężenia AED wskutek jednocześnie podanego AED (tab. 3)

Cztery AED zaliczane do induktorów enzymatycznych (karbamazepina, fenytoina, fenobarbital i prymidon) nasilają szybkość przemian metabolicznych, co prowadzi do zmniejszenia stężenia w osoczu większości równocześnie podanych innych AED (substraty), szczególnie takich, jak: kwas walproinowy, tiagabina, etosuksymid, lamotrygina, topiramata, okskarbazepina oraz jej aktywny monohydroksymetabolit, zonisamid, felbamat i większość leków z grupy benzodiazepiny. Istotne jest, że metabolizm karbamazepiny jest indukowany przez nią samą (autoindukcja) oraz przez równoczesne stosowanie fenytoiny i barbituranów. Znaczenie kliniczne wymienionych interakcji jest ograniczone, ponieważ częściowa utrata aktywności przeciwdrgawkowej wynikająca ze zmniejszenia stężenia jednego AED jest kompensowana przez działanie przeciwpadaczkowe dodanego AED. Jed-

nak w przypadku istotnego, na skutek interakcji, zmniejszenia stężenia AED mogą wystąpić niekontrolowane napady drgawkowe. Zwiększenie dawki leku będącego substratem pozwala na ponowne uzyskanie kontroli napadów. Modyfikacja schematu terapeutycznego (zwiększenie dawki) jest szczególnie istotna, gdy równolegle z induktorem enzymatycznym stosuje się, jako jeden z substratów, kwas walproinowy, karbamazepinę, lamotryginę i tiagabinę. Stwierdzono, że stężenie kwasu walproinowego lub lamotryginy w osoczu w obecności induktora enzymatycznego może zmniejszyć się nawet o 50%. Natomiast stężenie w osoczu AED, takich jak: lewetiracetam, gabapentyna, pregabalina i wigabatryna nie ulega istotnym zmianom podczas równoczesnego stosowania AED o charakterze induktorów [8].

Indukcja procesów enzymatycznych jest odwracalna. Odstawienie leku będącego induktorem metabolizmu może prowadzić do zwiększenia stężenia w osoczu równocześnie stosowanego AED i wystąpienia objawów toksycznych. Na przykład u pacjenta poddanego jednoczesnej terapii kwasem walproinowym i karbamazepiną przerwanie poda-

wania karbamazepiny lub zastąpienie jej innym AED, którego działanie nie zależy od aktywności metabolicznej enzymów, może prowadzić, na skutek efektu z odbicia, do zwiększenia stężenia kwasu walproinowego w osoczu i nasilenia ryzyka jego toksyczności. Podobny mechanizm zmian farmakokinetyki tiagabiny lub lamotryginy obserwowano, gdy odstawiono łącznie stosowane leki będące induktorami ich metabolizmu [8].

Interakcje farmakokinetyczne wynikające ze zwiększenia stężenia AED wskutek jednocześnie podanego AED (tab. 4)

Stwierdzono, że w tej kategorii istotne klinicznie są interakcje wynikające z zahamowania metabolizmu lamotryginy lub fenobarbitalu przez jednocześnie podany kwas walproinowy. Maksymalne zahamowanie biotransformacji lamotryginy i dwukrotne zwiększenie jej stężenia w osoczu obserwowano, gdy kwas walproinowy był stosowany w dawce 500 mg na dobę. Ponieważ ryzyko wystąpienia zmian skórnych (wysypki) indukowanych lamotryginą zależy od szybkości narastania jej stężenia w osoczu, w przypadku dołączania jej do kwasu walproinowego, początkowa dawka lamotryginy powinna być zmniejszona (np. u dorosłych do 25 mg co 2. dzień), miareczkowanie w celu osiągnięcia dawki docelowej należy przeprowadzać wolniej, a sama dawka docelowa powinna być mniejsza niż u chorych, u których nie jest stosowany kwas walproinowy. Nie ma zwiększonego ryzyka wystąpienia zmian skórnych w przypadku, gdy kwas walproinowy jest dodawany do już ustabilizowanego schematu leczenia lamotryginą. Objawy neurotoksyczne mogą wystąpić, gdy dawka kwasu walproinowego, po osiągnięciu przez lek stężenia terapeutycznego (u dorosłych dawki 250–500 mg/d.), nie zostanie zmniejszona o 50% tak szybko, jak tylko jest to możliwe [8, 15].

Druga klinicznie ważna interakcja z tej kategorii wynika ze zwiększenia stężenia fenobarbitalu w osoczu na skutek jednoczesnego stosowania kwasu walproinowego, który hamuje aktywność izozymów CYP2C9 i/lub CYP2C19. Choć obecnie fenobarbital nie należy do leków często stosowanych w Europie i Stanach Zjednoczonych, to wymieniona interakcja należy do szczególnie ważnych, ponieważ w krajach rozwijających się lek ten należy do najczęściej podawanych AED. Zaobserwowano, że po dodaniu do leczenia fenobarbitem kwasu walproinowego, stężenie fenobarbitalu w osoczu u większości leczonych, w ciągu kilku następnych tygodni, zwiększa się co najmniej o 30–50%. Dlate-

go, w celu uniknięcia wystąpienia ADR, dawka fenobarbitalu jest zmniejszana nawet o 80% [8, 15].

Do mniej ważnych z klinicznego punktu widzenia interakcji wynikających z zahamowania metabolizmu AED należy zwiększenie osoczkowego stężenia fenytoiny (o 40%) po dołączeniu do leczenia okskarbazepiny lub topiramatu. U chorych leczonych stałymi dawkami karbamazepiny, po dołączeniu kwasu walproinowego mogą wystąpić działania neurotoksyczne wynikające ze zwiększenia stężenia w osoczu epoksydu 10,11-karbamazepiny (zahamowanie aktywności hydrolazy epoksydowej przez kwas walproinowy) [8, 15].

Interakcje farmakodynamiczne wynikające z jednoczesnego podawania AED

Interakcje typu farmakodynamicznego dotyczą mechanizmu współdziałania leków — sposobu, w jaki kombinacja leków działa na funkcje organizmu, zmieniając czynność komórek, tkanek i narządów. Interakcje farmakodynamiczne trudniej sklasyfikować, ale łatwiej przewidzieć. Wyniki obserwacji klinicznych wskazują, że pewne zestawienia leków są korzystne dla chorego, inne łączą się ze zwiększoną liczbą ADR. Wielokrotnie wykazano, że łączne stosowanie lamotryginy i kwasu walproinowego (z uwzględnieniem zmian farmakokinetyki) lub etosuksymidu z kwasem walproinowym wykazuje skuteczność przeciwdrgawkową u chorych, u których brakuje odpowiedzi na leczenie maksymalnymi tolerowanymi dawkami w monoterapii. Większa skuteczność skojarzonego leczenia wynika prawdopodobnie z działania synergistycznego lub addytywnego obu leków, które nie prowadzi do wystąpienia działań toksycznych. Łączne stosowanie lamotryginy i karbamazepiny lub okskarbazepiny z karbamazepiną najczęściej wiąże się z występowaniem większej liczby ADR o charakterze neurotoksyczności niż połączenie każdego z wymienionych leków z innym AED. Uważa się, że kojarzenie AED o różnych mechanizmach działania jest korzystniejsze niż leków o zbliżonym sposobie ekspresji farmakologicznej [1, 8, 15].

Interakcje farmakokinetyczne i farmakodynamiczne między AED a innymi lekami

Interakcje farmakokinetyczne wynikające ze zmniejszenia stężenia AED wskutek jednocześnie podanego leku (indukcja metabolizmu) (tab. 3)

Zaobserwowano, że osoczkowe stężenie lamotryginy zmniejsza się o około 50%, gdy są równocześnie stosowane środki antykoncepcyjne, które prawdopodobnie aktywują urydynową GT typu 1A4

Tabela 4. Leki zwiększające stężenie leków przeciwpadaczkowych (AED, *antiepileptic drugs*) w osoczu, prawdopodobnie w mechanizmie hamowania metabolizmu (źródło: [2, 7–10, 13, 15, 16])

AED	Grupa, do której należy lek wpływający	Lek wpływający na AED
Karbamazepina (CBZ, <i>carbamazepine</i>)	AED	Felbamat, kwas walproinowy
	Leki przeciwdepresyjne	Fluoksetyna, fluwoksamina, nefazodon, trazodon, wilksazyna
	Leki przeciw drobnoustrojom	Klarytromycyna, erytromycyna, flukonazol, izoniazyd, ketokonazol, metronidazol, ritonawir, troleandomycyna, chloramfenikol
	Inne	Cymetydyna, danazol, dekstropropoksyfen, diltiazem, omeprazol, risperidon, kwetiapina, tiklopidyna (↑ toksyczności CBZ), werapamil (↑ toksyczności CBZ), nefazodon (↑ toksyczności CBZ)
Etosuksymid	Leki przeciw drobnoustrojom	Izoniazyd
Lamotrygina	AED	Kwas walproinowy
	Leki przeciwdepresyjne	Sertralina
Fenobarbital	AED	Felbamat, fenytoina, sultiam, kwas walproinowy
	Leki przeciw drobnoustrojom	Chloramfenikol
	Inne	Dekstropropoksyfen
Fenytoina	AED	Felbamat, okskarbazepina, sultiam, kwas walproinowy (↑ wolnej frakcji fenytoiny)
	Leki przeciwdepresyjne	Amitriptylina, fluoksetyna, fluwoksamina, imipramina, sertralina, trazodon, wilksazyna
	Leki przeciw drobnoustrojom	Chloramfenikol, erytromycyna, flukonazol, izoniazyd, klarytromycyna, mikonazol, sulfafenazol
	Leki przeciwnowotworowe	Doksyflurydyna, fluorouracyl, tamoksyfen, tagafur
	Inne	Allopurinol, amiodaron, azapropazon, cymetydyna, chlorfeniramina, dekstropropoksyfen, dikumarol, diltiazem, disulfuram, omeprazol, fenylbutazon, sulfinpyrazon, takrolimus, tiklopidyna (↑ toksyczności fenytoiny), tolbutamid
Kwas walproinowy	AED	Felbamat, klobazam
	Leki przeciwdepresyjne	Sertralina
	Leki przeciw drobnoustrojom	Izoniazyd
	Inne	Cymetydyna
Felbamat	AED	Kwas walproinowy

(UGT1A4), co przyspiesza biotransformację AED. Z tego powodu u niektórych kobiet stosujących doustną antykoncepcję występuje zmniejszona skuteczność przeciwdrgawkowa, która wykazuje cykliczne wahania, z istotnym zmniejszeniem stężenia lamotryginy w osoczu w ciągu 21 dni stosowania leku estrogenowego i dwukrotnym zwiększeniem stężenia lamotryginy (efekt z odbicia) w okresie wolnym od przyjmowania środka antykoncepcyjnego [8].

Raportowano także zmniejszenie wchłaniania fenytoiny stosowanej jednocześnie z pokarmem podawanym przez sondę nosowo-żołądkową, co oczywiście skutkowało zmniejszeniem jej stężenia w osoczu i osłabieniem działania przeciwdrgawkowego, oraz zmniejszenie stężenia fenytoiny spowodowane podaniem cisplatyny i innych leków przeciwnowotworowych, a również dramatyczne zmniejszenie osoczowego stężenia kwasu walproinowego po zastosowaniu antybiotyków z grupy karbapenemów [8].

Tabela 5. Leki, których stężenie w osoczu jest zmniejszane w czasie terapii lekami przeciwpadaczkowymi (AED, *antiepileptic drugs*) indukującymi układy mikrosomalne (karbamazepina, fenytoina, fenobarbital) (źródło: [7–9])

Leki przeciwdepresyjne	Amitryptylina, bupropion, citalopram, klomipramina, desypramina, desmetylklomipramina, doksepina, imipramina, mianseryna, mirtazepina, nefazodon, nortryptylina, paroksetyna, protryptylina
Leki przeciw drobnoustrojom	Albendazol, chloramfenikol, doksycyklina, gryzeofulwina, indinawir, itrakonazol, metronidazol, prazykwantel
Leki przeciwnowotworowe	9-aminokamfoterycyna, busulfan, cyklofosamid, etopozyd, ifosfamid, irynotekan, metotreksat, pochodne mocznika, paklitaksel, prokarbazyna, tamoksyfen, tenipozyd, tiotepa, topotekan, alkaloidy winka
Leki przeciwpsychotyczne	Chlorpromazyna, kłozapina, haloperidol, mesorydazyna, olanzapina, kwetiapina, risperidon, ziprazydon
Benzodiazepiny	Alprazolam, klobazam, klonazepam, desmetyldiazepam, diazepam, midazolam
Leki stosowane w chorobach układu krążenia	Alprenolol, amiodaron, atorwastatyna, dikumarol, digoksyna, dizopyramid, felodipina, fluwastatyna, furosemid, lowastatyna, metoprolol, meksyletyna, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, propranolol, chinidyna, simwastatyna, werapamil, warfaryna (osłabione działanie przeciwkrzepliwe)
Leki immunosupresyjne	Cyklosporyna A, sirolimus, takrolimus
Steroidy	Kortyzol, deksametazon, hydrokortyzon, metylprednizon, prednizon, doustne środki antykoncepcyjne
Inne	Fentanyl, metadon, metyrapon, mizonidazol, paracetamol, petydyna, teofilina, turoksyna, wekuronium (i in. niedepolaryzujące)

Interakcje farmakokinetyczne wynikające ze zwiększenia stężenia AED wskutek jednocześnie podanego leku (zahamowanie metabolizmu)

Najczęściej raportowane interakcje w tej kategorii wiążą się ze stosowaniem karbamazepiny, fenytoiny i fenobarbitalu. Leki przeciwpadaczkowe nowej generacji rzadko są przyczyną ich występowania, ponieważ są metabolizowane w niewielkim stopniu albo wcale. Teoretycznie każdy z leków może doprowadzić do pojawienia się ADR, aczkolwiek stopień nasilenia interakcji różni się w zależności od podanego leku. Większość z interakcji tej kategorii jest możliwa do przewidzenia na podstawie wiedzy dotyczącej specyficznych izoenzymów zaangażowanych w metabolizm leku będącego pod wpływem AED. Można na przykład przewidzieć ADR wynikające z interakcji karbamazepiny zastosowanej łącznie z erytromycyną, klaritromycyną, i troleandomycyną, ponieważ każdy z wymienionych leków ma dużą zdolność do hamowania aktywności CYP3A4, izoenzymu zaangażowanego w metabolizm karbamazepiny.

Azitromycyna, diritromycyna, rokitamycyna i spiramycyna należą do antybiotyków makrolidowych, które nie hamują aktywności wymienionego izoenzymu, a tym samym nie wpływają na metabolizm a zarazem stężenie karbamazepiny w osoczu.

Interakcje farmakokinetyczne wynikające ze zmniejszenia stężenia innego leku wskutek jednocześnie podanego AED (tab. 5)

Istotna grupa chorych na padaczkę jest leczona AED o charakterze induktorów enzymatycznych. Inne najczęściej stosowane sposoby terapii chorób współistniejących opierają się na lekach, które są substratami szlaków enzymatycznych będących pod wpływem AED. Z tego powodu większość interakcji z tej kategorii ma istotne znaczenie kliniczne, wśród nich najliczniejsze dotyczą leków podlegających w dużym stopniu metabolizmowi pierwszego przejścia. Na przykład stężenia w osoczu prazykwantelu, indinawiru i większości antagonistów wapnia z grupy dihydropirydynowych mogą ulec zmniejszeniu nawet 5–10-krotnie w wyniku równoczesnego podawania AED, co w istotny sposób osłabia działanie hipotensyjne antagonistów wapnia. Poważne i często nieodwracalne konsekwencje interakcji innych leków z AED obserwowane są w przypadku jednoczesnego podawania AED z doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi, środkami antykoncepcyjnymi, immunosupresyjnymi i przeciwnowotworowymi. Należy unikać stosowania AED indukujących układy enzymatyczne u chorych poddawanych chemioterapii [8, 10].

Leki przeciwpadaczkowe a doustne leki przeciwzakrzepowe

Leki przeciwzakrzepowe cechuje wąski indeks terapeutyczny i dlatego interakcje o charakterze zarówno farmakokinetycznym (prowadzące do zmiany stężenia leku w osoczu), jak i farmakodynamicznym mogą w istotny sposób wpłynąć na bezpieczeństwo farmakoterapii (zmiana stopnia ryzyka wystąpienia procesu zakrzepowo-zatorowego lub krwawienia). Istnieje wiele doniesień, że AED starej generacji, szczególnie barbiturany i karbamazepina przyspieszają biotransformację warfaryny i innych leków z grupy pochodnych kumaryny, tym samym zwiększając zapotrzebowanie na wielkość stosowanej dawki. Niebezpieczna sytuacja może zaistnieć, gdy lekarz postanawia przerwać terapię barbituranem lub karbamazepiną, lub zastosować inne AED niewykazujące wpływu na biotransformację, u chorego stosującego jednocześnie doustne leki przeciwzakrzepowe. Jeśli równocześnie nie zostanie zmniejszona dawka leku przeciwzakrzepowego (wymagana kontrola INR [*international normalized ratio*]) istotnie zwiększa się ryzyko wystąpienia ciężkiego krwawienia z powodu nasilenia jego działania (osłabienie metabolizmu, zwiększenie stężenia w osoczu). Podobnie może być w przypadku równoczesnego stosowania kwasu walproinowego i pochodnych kumaryny. Należy również unikać łącznego podawania pochodnych kumaryny i fenytoiny, ponieważ wpływ AED na metabolizm leku przeciwzakrzepowego jest nieprzewidywalny (może wystąpić zarówno indukcja, jak i inhibicja), może także różnić się między chorymi. Nie zanotowano natomiast wpływu okskarbazepiny w dawce 900 mg na dobę, lewetiracetamu w dawce 2000 mg na dobę i tiagabiny w dawce 12 mg na dobę na aktywność przeciwzakrzepową warfaryny. Wydaje się, że AED nowej generacji powinny być rekomendowane w przypadku konieczności stosowania u chorego z padaczką doustnej antykoagulacji [7–9].

Leki przeciwpadaczkowe a leki przeciw drobnoustrojom

Leczenie padaczki ma charakter długotrwały, dlatego ryzyko wystąpienia interakcji z innymi lekami stosowanymi w terapii zakażeń nie jest rzadkie. Do najbardziej znanych należy hamowanie przez izoniazyd metabolizmu karbamazepiny, etosuksymidu, fenytoiny i kwasu walproinowego (powodujące zwiększenie stężenia leków w osoczu i nasilenie ich działania), jak również indukcja metabolizmu fenytoiny, karbamazepiny, kwasu walproinowego i lamotryginy przez rifampicynę [15].

Zaobserwowano również, że antybiotyki z grupy karbapenemów (imipenem, meropenem), hamując wchłanianie kwasu walproinowego z przewodu pokarmowego w istotny sposób przyczyniają się do zmniejszenia jego stężenia w osoczu. Specjalnej uwagi wymaga wybór antybiotyku z grupy makrolidów w leczeniu zakażeń u chorego na padaczkę. Największym potencjałem do występowania interakcji lekowych charakteryzują się: klarytromycyna, erytromycyna, troleandomycyna (największe ryzyko powikłań), mniejszym: flurytromycyna, midekamycyna, roksytromycyna. Za najbardziej bezpieczne w kontekście interakcji uważa się azytromycynę, rokitamycynę i spiramycynę [8, 15, 18].

Leki przeciwpadaczkowe a leki przeciwnowotworowe

Leki przeciwpadaczkowe, pomimo braku wskazań, są niekiedy podawane profilaktycznie chorym z guzem mózgu, niezależnie od występowania epizodów drgawkowych. Istnieje ryzyko, że równoczesne stosowanie AED i leków przeciwnowotworowych może powodować zmiany ich stężenia i działania. Obydwie grupy leków charakteryzuje wąski indeks terapeutyczny. Mogą wystąpić zarówno interakcje o charakterze farmakokinetycznym, jak i farmakodynamicznym [13, 15, 19, 20].

Leki przeciwpadaczkowe a doustne środki antykoncepcyjne

Ocenia się, że 17% kobiet w wieku rozrodczym leczonych z powodu padaczki stosuje doustne środki antykoncepcyjne. U kobiet przyjmujących doustne środki antykoncepcyjne leczonych AED wymienionymi w tabeli 6, skuteczność antykoncepcji może być zredukowana. Zależy to w pewnej mierze od dawki i rodzaju stosowanego AED. Na przykład topirammat w dawkach do 100 mg na

Tabela 6. Leki przeciwpadaczkowe indukujące metabolizm doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających estrogen i/lub progesteron (źródło: [7, 8])

Karbamazepina
Felbamat
Okskarbazepina
Lamotrygina
Fenobarbital
Fenytoina
Prymidon
Topirammat (↓ estradiolu o 30%)

dobę nie ma wpływu na stężenie noretysteronu i etynyloestradolu, w dawkach do 200 mg na dobę nie wykazuje wpływu lub w niewielkim stopniu, natomiast w czasie podawania dawek większych istotnie zmniejsza stężenie osoczowe noretysteronu. Lamotrygina w dawce 300 mg na dobę w niewielkim stopniu (19%) obniża stężenie lewonorgestrelu, natomiast karbamazepina podawana w dawce 600 mg na dobę w większym, bo do 50%. Uważa się, że gabapentyna, lewetiracetam, pregabalina, tiagabina, kwas walproinowy, wigabatryna i zonisamid nie dają interakcji z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi. Podobne opinie dotyczą również leków z grupy benzodiazepin i etosuksymidu. Wymienione AED są preferowane w terapii padaczki i równoczesnym stosowaniu doustnej antykoncepcji. Zaobserwowano także interakcje zwrotne. Raportowano, że złożone pigułki antykoncepcyjne podawane jednocześnie zmniejszają stężenie lamotryginy, jak również kwasu walproinowego w osoczu [8, 10, 12, 21–23].

Interakcje farmakokinetyczne wynikające ze zwiększenia stężenia innego leku w wyniku jednocześnie podanego AED

Grupa leków, których stężenia ulegają zwiększeniu za sprawą jednocześnie podanego AED jest niewielka.

Najczęściej odnotowywane interakcje wynikające z zahamowania aktywności enzymów metabolizujących występują między kwasem walproinowym (inhibitor) a zydowudyną, lorazepamem, nimodipiną, paroksetyną, amitryptyliną, naortryptyliną i etopozydem [8].

Interakcje farmakodynamiczne między AED i innymi lekami

Interakcje tej kategorii są opisane w sposób niewystarczający. Do dobrze udokumentowanych należy nasilenie siły działania niedepolarizujących antagonistów nerwowo-mięśniowych (NDN-MB, *nondepolarizing neuromuscular blockers*) obserwowane w czasie jednoczesnego stosowania AED. Długotrwałe, jednoczesne stosowanie leków z obu grup może prowadzić do oporności na NDN-MB.

Wnioski

Klinicznie istotne interakcje AED (zarówno między sobą, jak i z innymi lekami) występują często. Można próbować zmniejszyć ich liczbę poprzez unikanie polipragmatyzacji oraz świadomy wybór leków, przy stosowaniu których wystąpienie interakcji jest mało prawdopodobne.

Największe prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji lekowych dotyczy leczenia AED starej generacji, o dużym wpływie na procesy metaboliczne (karbamazepina, fenytoina, fenobarbital, prymidon). W grupie leków tak zwanej nowej generacji, istotny, aczkolwiek umiarkowanie nasilony udział w interakcjach lekowych udokumentowano w przypadku felbamatu, topiramatu i okskarbazepiny. Nieistotne klinicznie interakcje lekowe w tej grupie opisywano podczas terapii gabapentyną, tiagabiną, wigabatryną, lewetiracetamem i zonisamidem.

PIŚMIENNICTWO

- Orzechowska-Juzwenko K. Interakcje leków. W: Orzechowska-Juzwenko K. (red.). Farmakologia kliniczna. Znaczenie w praktyce medycznej. Wydawnictwo Medyczne Górnicki, Wrocław 2006: 38–83.
- Arment P.W., Bertolino J.G., Liszewski J.L. Clinically significant drug interactions. *Am. Fam. Physician* 2000; 61: 1745–1754.
- Tanaka E. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions between antiepileptic drugs. *J. Clin. Pharmacy Ther.* 1999; 24: 87–92.
- Yap K.Y., Chui W.K., Chan A. Drug interactions between chemotherapeutic regimens and antiepileptics. *Clin. Ther.* 2008; 30: 1385–1407.
- Gidal B.E., French J.A., Grossman P., Teuff G.L. Assessment of potential drug interactions in patients with epilepsy. *Neurology* 2009; 72: 419–425.
- Novak P.H., Ekins-Daukes S., Simpson C.R. i wsp. Acute drug prescribing to children on chronic abt epilepsy therapy and the potential for adverse drug interactions in primary care. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2004; 59: 712–717.
- Ochoa J.G. Riche W. Antiepileptic drugs. <http://emedicine.medscape.com/article/1187334-overview>, updated 2009.
- Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drug. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2005; 61: 246–255.
- Paugh M.J.V., VanCott A.C., Stebman M.A. i wsp. Choice of initial antiepileptic drug for older veterans: possible pharmacokinetic drug interactions with existing medications. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2010; 58: 465–471.
- Dickson M., Bramley T.J., Kozma C., Doshi D., Rupnow M.E.T. Potential drug-drug interactions with antiepileptic drugs in medical recipients. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2008; 65: 1720–1726.
- Patsalos P.N., Froscher W., Pisani F., Rijan C.M. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia* 2002; 43: 365–385.
- Bialer M. The pharmacokinetics and interactions of new antiepileptic drugs. *Drug Monit.* 2005; 27: 722–726.
- Turnheim K. Arzneimittelwechselwirkungen mit antiepileptica. *Wien Klin. Wochenschr.* 2004; 116: 112–118.
- Patsalos P.N., Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. *Lancet* 2003; 3: 347–356.
- Patsalos P.N., Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drug and other drugs. *Lancet Neurol.* 2003; 2: 473–481.
- Besag F.M.C., Berry D. Interactions between antiepileptic and antipsychotic drugs. *Drug Saf.* 2006; 29: 95–118.
- Sills G.J., Brodie M.J. Pharmacokinetics and drug interactions with zonisamide. *Epilepsia* 2007; 48: 435–441.
- Desai J. Perspectives on interactions between antiepileptic drugs (AEDs) and antimicrobial agents. *Epilepsia* 2008; 49 (supl. 6): 47–40.
- Yap K.Y., Chan A., Chui W.K., Chen Y.Z. Cancer informatics for clinician: an interaction database for chemotherapy regimen and antiepileptic drugs. *Seizure* 2010; 19: 59–67.
- Vecht C.J., Wagner G.L., Wilms E.B. Interactions between antiepileptic and chemotherapeutic drug. *Lancet* 2003; 2: 404–409.
- Crawford P. Interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraception. *CNS Drugs* 2002; 16: 263–272.
- Sabers A. Pharmacokinetic interactions between contraceptives ABD antiepileptic drugs. *Seizure* 2008; 17: 141–144.
- Thornycroft I., Klein P., Simin J. The impact of antiepileptic drug therapy on steroidal contraceptive efficacy. *Epilepsy Behav.* 2006; 9: 31–39.