

Klinički značajne interakcije antiepileptika

Bačić Vrca, Vesna; Falamić, Slaven

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2008, 64, 443 - 456**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:628040>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-28**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Klinički značajne interakcije antiepileptika

VESNA BAČIĆ VRCA¹, SLAVEN FALAMIĆ¹

¹Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

²Klinička bolnica Dubrava Zagreb

UVOD

Epilepsija je bolest živčanog sustava koju karakteriziraju napadaji kao posljedice abnormalnog električnog visokofrekventnog izbijanja neurona. To je jedna od najčešćih neuroloških bolesti od koje boluje oko 0.5–1% svjetskog stanovništva (1). Uzrok epilepsije je često nepoznat (kriptogena epilepsija), a kad je poznat (simptomatska epilepsija), najčešće se povezuje s metaboličkim, biokemijskim anomalijama, traumama mozga, tumorima, malformacijama, posljedicama porođajne asfiksije. Idiopatskom nazivamo epilepsiju kod koje postoji jasna genetska komponenta (2).

Patofiziologija epilepsije vrlo je složena. Neurokemijska se osnova uglavnom veže uz neravnotežu ekscitirajućih i inhibirajućih tvari kojima komuniciraju neuroni – neurotransmitora, ponajviše pojačanom funkcijom ekscitatornih aminokiselina, smanjenom inhibitornom neurotransmisijom i abnormalnom električnom funkcijom neurona (3).

Liječenje epilepsije je složeno i dugotrajno, često i doživotno. Iako je terapijski cilj postići kontrolu epileptičkih napadaja monoterapijom, u više od 30% bolesnika neophodna je istodobna kombinacija dvaju ili više antiepileptika (4). Za bolesnika je bitan početak uzimanja antiepileptika. Zbog specifičnosti bolesti, ali i lijekova potrebna je dobra suradnja bolesnika, liječnika i farmaceuta, da bi se potpuno uputilo bolesnika u važnost pridržavanja terapije i ostvarilo suradnju – *drug compliance*. Ljekarnik ima osobito važnu ulogu u medikacijskom ciklusu. Najprije pri odabiru terapije kada svojim znanjem o farmakokinetici i interakcijama lijekova treba pomoći liječniku u izboru najpouzdanije terapije i potom u praćenju uspješnosti propisane terapije te predviđanju klinički značajnih interakcija lijekova. Tijekom dugotrajnoga, često doživotnoga liječenja bolesnika s epilepsijom, gotovo je neizbježna dodatna uporaba lijekova propisanih na recept i bezreceptnih lijekova za novonastalu kroničnu i/ili akutnu bolest, odnosno stanje. Tada se povećava rizik od pojave klinički značajnih interakcija lijekova. Posljedice klinički značajnih interakcija lijekova najčešće se ne prepoznaju nego se pripisuju pogoršanju bolesti i/ili neučinkovitosti lijeka (5). Međutim, one mogu biti vrlo značajne, a variraju od smanjenja i gubitka učinkovitosti antiepileptika i drugog istodobno primjenjenog lijeka, do povećanja učestalosti i intenziteta nuspojava te u konačnici intoksikacije.

Farmakoekonomski promatrano, ako se posljedica interakcija lijekova pogrešno protumači kao pogoršanje stanja bolesnika ili kao neefikasnost terapije, lijekovi se mijenjaju i bolesnici nerijetko upućuju na dodatne pretrage, a to nepotrebno komplicira i poskupljuje liječenje te narušava sigurnost i kvalitetu bolesnikova života. Čak 6% bolesnika s epilepsijom iskusilo je različite stupnjeve intoksikacije kao posljedice interakcija (6), što dodatno upućuje na potrebu da se detaljnije prouči i sustavno prikažu interakcije te skupine lijekova.

Antiepileptici i interakcije

Antiepileptici se najčešće dijele prema godini pronalaska na prvu i drugu generaciju. Najdulje se upotrebljava antiepileptik fenobarbiton, jer je u uporabi od 1912. godine (7). Od ukupno 18 antiepileptika, 8 prvih i 10 druge generacije, 11 je registrirano u Hrvatskoj (tablica 1).

Tablica 1. Prva i druga generacija antiepileptika

Prva generacija antiepileptika	Druga generacija antiepileptika
Etosuksimid *	Felbamat
<u>Fenitoin</u>	<u>Gabapentin</u>
<u>Fenobarbiton</u>	<u>Lamotrigin</u>
<u>Karbamazepin</u>	<u>Levetiracetam</u>
<u>Klonazepam</u>	<u>Okskabarzepin</u>
<u>Metilfenobarbiton</u>	<u>Pregabalin</u> *
<u>Valproična kiselina</u>	<u>Tiagabin</u>
	<u>Topiramat</u>
	Vigabatrin *
	<u>Zonisamid</u>

* lijekovi koji nisu registrirani, a nalaze se na Listi lijekova; * lijek je registriran ali se ne nalazi na Listi lijekova; podcrtani su registrirani lijekovi; **nema ih u RH**

Epidemiološku važnost interakcija treba promatrati tako da se u obzir uzme potrošnja lijeka – antiepileptika u praksi, kao i to da li se interaktanti uzimaju kao kronična ili akutna terapija i koliko često.

Najnovije podatke o potrošnji javno dostupnih lijekova pružila je Agencija za lijekove i medicinske proizvode 2005. godine (8). Prema tim podacima, najčešće su upotrebljavani antiepileptici prve generacije, karbamazepin s 1,52 definiranih dnevnih doza na tisuću stanovnika na dan (DDD/1000/dan), zatim metilfenobarbiton s 0,79 DDD/1000/dan, valproična kiselina s 0,53 DDD/1000/dan te fenobarbiton s 0,46 DDD/1000/dan. Iz druge generacije su bili, lamotrigin s 0,30 DDD/1000/dan, topiramat s 0,24 DDD/1000/dan te gabapentin s 0,12 DDD/1000/dan.

Najviše interakcija antiepileptici uzrokuju zbog svojih farmakokinetičkih svojstava (tablica 2. i 3.).

Tablica 2. Farmakokinetička svojstva prve generacije antiepileptika (6, 9)

Lijek	F	Vd L/kg	T 1/2	Vezivanje za proteine plazme	Ter. širina	Metabolizam	Eliminacija	Utjecaj na CYP P450
Etosuksimid	100%	0,62-0,72	60 h	Ne veže se za proteine plazme	40-100 mg/L	Preko CYP3A4 i CYP2E2 hidroksilacijom i konjugacijom do inaktivnih metabolita	Renalna	Nema utjecaja
Fenitoin	100% ali spora apsorpcija	0,65	7-42 h	Oko 90%	10-20 mg/L	Preko CYP2C9 i CYP2C19. Moguća je saturacija enzima	Preko 90% hepatička, ali je prisutna i enterohepatička recirkulacija	Induktor
Fenobarbiton	>90%	0,61	Oko 96 h	51% Veže se za albumin	10-40 mg/L	Preko CYP2C19 i CYP2C9. 8 inaktivnih metabolita nastalo oksidacijom i konjugacijom	75% hepatička 25% renalna	Jak induktor na CYP3A4, CYP1A2, CYP2C
Karbamazepin	85%-90%	0,6-2	12-17 h	75%-90%	4-12 mg/L	Preko CYP3A4, manje CYP2C8 i CYP1A1 najviše oksidacijom i hidroksilacijom. Nastaje aktivan metabolit karbamazepin epoksid. Lijek pokazuje autoindukciju	Hepatička	Induktor
Klonazepam	80%	1,5-4,4	20-80 h	Za proteine se veže oko 86%	20-80 ng/mL	Inaktivni metaboliti	Hepatička	Nema utjecaja
Metilfenobarbiton	50%	1,9-2,1	34 - 47 h	Za proteine se veže oko 67%, uglavnom za albumin	Kao i fenobarbiton jer je on glavni metabolit	Dio u fenobarbiton te drugi metaboliti	Veći dio hepatička, manji renalna	Indukcija
Valproična kiselina	90%-100%	0,12	Oko 12 h	90%-95%	56-120 mg/L	Preko CYP2C9 i CYP2C19. Ima mnogo inaktivnih metabolita nastalih oksidacijom i glukuronidacijom	Hepatička	Inhibitor

F: bioraspoloživost oralnog oblika, Vd: prividni volumen distribucije, T1/2: poluvrijeme života u plazmi

Tablica 3. Farmakokinetička svojstva druge generacije antiepileptika (6, 9)

Lijek	F	Vd L/kg	T 1/2	Vezivanje za proteinske plazme	Ter. širina	Metabolizam	Eliminacija	Utjecaj na CYP P450
Felbamat	100%	0,7-1,0	1-4 h	20%-35%	30-60 mg/L	Preko CYP3A4 i CYP2E1. Oksidacijom nastaju neaktivni metaboliti	50% renalno, 50% hepatski	Induktor CYP3A4 Inhibitor CYP2C19
Gabapentin	Aktivno se apsorbira. Pri manjim dozama bolje 60% pri višim 35%	0.65-1,4	5-7 h	<10%	12-20 mg/L	Ne metabolizira se kod ljudi	U cijelosti renalno	Nema utjecaja
Lamotrigin	100%	0,9-1,3	Oko 22 h	55%	2,5-15 mg/L	Inaktivni metaboliti nastali glukuronidacijom u jetri	Uglavnom renalno	Nema utjecaja
Levetiracetam	100%	0,5-0,7	6-8 h	<10%	8-26 mg/L	Ne metabolizira se CYP-om, hidrolizira se	Renalno	Nema utjecaja
Okskarbazepin	90%	12,5-12,9	2 h lijek aktivni metabolit 9 h	60%, aktivni metabolit 40%	12,6-35 mg/L	Keto konjugacijom i glukuronidacijom nastaje aktivni 10-monohidroksil metabolit	Renalno	Blag induktor Inhibitor na CYP2C19
Pregabalin	90%	0,5	5-6,5 h	Ne veže se na proteinske plazme	2,8-8,2 mg/L	Samo 2% se metabolizira	90%-99% renalno	Nema utjecaja
Tiagabin	90%	1,1-1,3	5-13 h	96%	2-10 mg/L	Preko CYP3A4. Inaktivni metaboliti nastali oksidacijom i glukuronidacijom	Renalna i hepatska	Nema utjecaja
Topiramat	80%	0,6-0,8	18-23 h	13%-41%	5-20 mg/L	Slabo se metabolizira, primijećeno 6 metabolita	Renalno nepromijenjen 70%	Inhibitor CYP2C19
Vigabatrin	60%-70%	0,8	5-7 h	Ne veže se na proteinske plazme	Nije klinički relevantna	Slabo se metabolizira	Renalno nepromijenjen	Nema utjecaja
Zonisamid	100%	1,45	63 h	40% za albumin	10-38 mg/L	Slabo se metabolizira, putem oksidacije, acetilacije, glukuronidacije	Hepatski 70% renalno 30%	Nema utjecaja

F-bioraspoloživost oralnog oblika, Vd-prividni volumen distribucije, T_{1/2}poluvrijeme života u plazmi

Idealan je farmakokinetički profil dobra oralna bioraspoloživost, poluvrijeme života u plazmi 12–24 h, linearna kinetika, minimalno vezanje za proteine plazme te slabo metaboliziranje preko sustava citokrom P450 (CYP) (9). Nakon peroralne primjene ti se lijekovi većinom dobro apsorbiraju. Još je nejasno koliki je broj interakcija u fazi apsorpcije. Smatra se da induktori i inhibitori CYP-a utječu i na ekspresiju P glikoproteina i MRP2 i MRP3 (multiple drug resistance – associated protein) u gastrointestinalnom traktu, bubrezima i drugim tkivima (10). Time raste vjerojatnost da su neke interakcije pogrešno protumačene kao inhibicija ili indukcija CYP-a zapravo posljedica ovog mehanizma, koji može mijenjati opseg apsorpcije ili renalne eliminacije. Valproična kiselina, fenitoin i tiagabin se u velikom postotku vežu za proteine plazme te tako mogu ulaziti u interakcije u distribucijskoj fazi. Ipak, ponekad te interakcije nisu klinički značajne, zbog velikih volumena distribucije, velikog klirensa i njihove terapijske širine.

Najznačajniji je utjecaj ovih lijekova na CYP, iz kojeg će se razviti dva glavna tipa interakcija u metaboličkoj fazi: indukcija i inhibicija enzima.

Indukcija CYP

Indukcija CYP-a najjače je izražena kod prve generacije antiepileptika (fenitoin, karbamazepin, fenobarbiton) i to na CYP izoenzimima 1A2, 2C9, 3A4, 2C19 te na GT (glukuronil transferaza) (11). Kod druge generacije indukcija može se javiti povećanjem dnevnih doza na više od 200 mg kod okskarbazepina, lamotrigina, felbamata (12). Indukcija enzima rezultira smanjenjem plazmatskih koncentracija drugog lijeka – interaktanta i obično za posljedicu ima smanjenje ili izostanak njegovog terapijskog učinka. Ako lijek ima aktivan metabolit, zbog povećanja njegove koncentracije pojačava mu se djelovanje i toksični učinci. Aktivne metabolite imaju okskarbazepin i karbamazepin. Čak ako lijek nema aktivni metabolit, ali u njegovu metabolizmu nastaju toksični spojevi (kao areni oksidi u metabolizmu fenitoina, fenobarbitona i karbamazepina), indukcija uzrokuje štete za organizam, a to se može povezati i s rizikom teratogenosti u politerapiji (13).

Inhibicija CYP

Inhibiciju enzima CYP sustava iz prve generacije antiepileptika uzrokuje valproična kiselina, a iz druge okskarbazepin i felbamat. Inhibicija uzrokuje smanjeno metaboliziranje lijekova pa se povećava njihova koncentracija u plazmi. Antiepileptici prve generacije izlučuju se uglavnom hepatski, a druge generacije renalno (11–13). Kod lijekova koji se uglavnom renalno izlučuju, oslabljena funkcija bubrega dovodi do akumulacije lijeka. Takvi su vigabatrin i gabapentin.

MEĐUSOBNE INTERAKCIJE ANTIEPILEPTIKA

U međusobnim interakcijama antiepileptika prve generacije treba pozornost obratiti na valproičnu kiselinu kao često rabljen antiepileptik. Posljedice su interakcija ili intoksikacija bolesnika zbog rasta koncentracije lijekova ili gubitak kontrole nad napadajima zbog pada koncentracije antiepileptika. To je posljedica farmakokinetičkih mehanizama interakcija, uglavnom u metaboličkoj fazi (tablica 4).

Tablica 4. Interakcije prve generacije antiepileptika međusobno

Antiepileptik	Interaktant	Mehanizam	Klinički učinak	Mjere	Ref.
Fenitoin	Valproična kiselina	Složen: Valproična kiselina istiskuje fenitoin s proteina, inhibira mu hepatički metabolizam, dok fenitoin inducira hepatički metabolizam valproične kiseline	Povećanje farmakoloških i toksičnih učinaka fenitoina, pad koncentracije i učinka valproične kiseline	Pratiti konc. oba lijeka u serumu i prilagoditi dozu te pratiti pojavu toksičnosti fenitoina	14
Barbiturati	Valproična kiselina	Valproična kiselina reducira hepatički metabolizam barbiturata	Rast koncentracije barbiturata i kliničkih učinaka uz moguću toksičnost	Motriti pacijente na znakove toksičnosti. Pratiti konc. barbiturata u serumu i prilagoditi dozu	15
Karbamazepin	Valproična kiselina	Valproična kiselina može istisnuti karbamazepin s veznih mjesta na proteini i inhibirati metabolizam karbamazepin-epoksida. Karbamazepin može povećati metabolizam valproične kiseline	Gubitak nad kontrolom napadaja zbog smanjene razine valproične kiseline, moguća toksičnost karbamazepin-epoksida	Pratiti konc. oba lijeka u serumu i prilagoditi doze	16

U interakcijama antiepileptika prve i druge generacije međusobno treba također istaknuti one najčešće upotrebljivanih antiepileptika, kao i klinički najznačajnije (tablica 5).

Tablica 5. Interakcije prve s drugom generacijom antiepileptika

Antiepileptik	Interaktant	Mehanizam	Klinički učinak	Mjere	Ref.
Karbamazepin	Lamotrigin	Induciran je hepatički metabolizam lamotrigina	Smanjena konc. i učinkovitost lamotrigina ako u terapiji nije prisutna i valproična kiselina	Ako u terapiji nije i valproična kiselina pratiti učinkovitost lamotrigina. Prilagodbe doze pri ukidanju ili uvođenju karbamazepina u terapiju	16
Valproična kiselina	Lamotrigin	Valproična kiselina smanjuje klirens lamotrigina	Porast razine lamotrigina te u prvim tjednima pad razine valproične kiseline. Pojava po život opasnih lamotrigin-induciranih osipa	Smanjiti dozu lamotrigina, ponekad je potrebno prilagoditi dozu valproične kiseline. Pažljivo motriti pojavu osipa	17
Valproična kiselina	Topiramet	Nepoznat. Nije farmakokinetičke prirode. Topiramet uzrokuje porast razine amonijaka u mozgu. To može prikriti ili egzacerbirati postojeći metabolički defekt	Rizik hiperamonemije bez ili s kliničkim znakovima kao što su povraćanje i poremećaj kognitivnih funkcija	Pratiti mentalni status, ako se promijeni mjeriti razinu amonijaka. Možda je potrebno ukidanje valproične kiseline i lamotrigina	18

Interakcija lamotrigina i valproične kiseline u praksi može rezultirati po život opasnim stanjem te je zato klinički najznačajnija. Češće nego kod drugih lijekova, interakcije antiepileptika su dvosmjerne, što znači da se istodobno mijenjaju farmakološki učinci obaju lijekova uključenih u interakciju. Važno je istaći da nije zabilježena niti jedna klinički značajna interakcija antiepileptika druge generacije međusobno.

INTERAKCIJE ANTIEPILEPTIKA PRVE GENERACIJE S OSTALIM LIJEKOVIMA

Interakcije antiepileptika većinom su farmakokinetičke naravi i uglavnom nastaju zbog utjecaja antiepileptika na CYP, dakle u metaboličkoj fazi. Najviše interakcija ima fenitoin (19), koji se na sreću rijetko rabi te karbamazepin koji je međutim još uvijek najčešće rabljeni antiepileptik kod nas (8). Kad se analiziraju interakcije antiepileptika prve generacije s lijekovima pojedinih skupina Anatomsko-terapijsko-kemijske (ATK) klasifikacije lijekova, po broju interakcija izdvajaju se skupine J, N i C (tablica 6.)

Tablica 6. Klinički značajne interakcije antiepileptika prve generacije s pojedinim skupinama ATK klasifikacije lijekova (19).

Skupina ATK	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	R	Σ
Etosuksimid	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	3
Fenitoin	3	3	9	0	2	1	13	6	1	8	1	47
Fenobarbiton	0	2	6	0	2	1	6	2	0	2	1	22
Karbamazepin	1	1	3	0	2	1	13	2	0	14	1	38
Klonazepam	1	0	1	0	0	0	5	0	0	5	1	13
Metilfenobarbiton	0	2	6	0	2	1	6	2	0	2	1	22
Valproična kiselina	1	1	1	0	0	0	2	0	0	7	1	13
Σ	6	9	26	0	8	4	46	12	1	40	6	158

Interakcije s lijekovima J skupine ATK klasifikacije – antiinfektivni

Vjerojatnost da će bolesnik barem jednom tijekom svoje dugotrajne ili doživotne terapije antiepilepticima istodobno upotrebljavati i neki antibiotik sasvim je izvjesna. Lijekovi J skupine su prema podacima iz 2005. godine bili na 7. mjestu ukupne potrošnje lijekova u Hrvatskoj, s 23,55 DDD/1000/dan (8). Budući da se antiinfektivni primjenjuju samo akutno, može se zaključiti da je to relativno velika potrošnja. Prema klinički značajnim interakcijama s antiepilepticima iz podskupine J01 – antibiotici, izdvajaju se: doksiciklin, telitromicin, eritromicin te metronidazol. Iz podskupine J02 – antimikotici: itraconazol, mikonazol i flukonazol. Iz podskupine J04 – pripravci za liječenje infekcija mikobakterijama, izoniazid te iz podskupine J05 – pripravci za liječenje sustavnih virusnih infekcija; antivirotici inhibitori proteaze (tablica 7). Većina je tih interakcija dvosmjerna. Najčešće promjene idu u smjeru smanjenja koncentracija i učinka antiinfektiva, dok se istodobno povećavaju koncentracije pa i mogući toksični učinci antiepileptika.

Tablica 7. Klinički značajne interakcije antiepileptika prve generacije s J skupinom lijekova ATK klasifikacije

Lijek	Interaktanti	Mehanizam	Klinički učinak	Mjere	Ref.
Telitromicin	Fenitoin Barbiturati Karbamazepin	Indukcija metabolizma telitromicina preko CYP3A4	Smanjena koncentracija i učinkovitost antibiotika	Izbjegavati primjenu lijeka za vrijeme i do najmanje 2 tjedna nakon prekida terapije fenitoinom	20
Eritromicin	Karbamazepin	Inhibicija hepatičkog metabolizma karbamazepina	Rast koncentracije karbamazepina uz povećanje kliničkog i toksičnog učinka	Izbjegavati kombinaciju. Pratiti konc. karbamazepina u serumu i pratiti simptome toksičnosti. Smanjiti dozu karbamazepina ili dati drugi antibiotik	21
Flukonazol Mikonazol	Fenitoin Karbamazepin	Flukonazol i mikonazol inhibiraju hepatički metabolizam fenitoina i karbamazepina preko CYP3A4	Povećavaju se farmakološki učinci i nuspojave fenitoina i karbamazepina	Pratiti konc. fenitoina u plazmi, pojavu toksičnosti. Nakon ukidanja antimikotika iz terapije, prilagoditi doze fenitoina. Pratiti konc. karbamazepina i po potrebi smanjiti dozu	22
Itrakonazol	Fenitoin Karbamazepin	Fenitoin inducira metabolizam itrakonazola, itrakonazol može inhibirati metabolizam fenitoina. Karbamazepin inducira metabolizam itrakonazola	Smanjenje učinkovitosti antimikotika, moguća toksičnost fenitoina	Pratiti i prilagoditi dozu itrakonazola. Po potrebi mijenjati itrakonazol drugim lijekom	22

Interakcije s lijekovima N skupine ATK klasifikacije – s učinkom na živčani sustav

Među lijekovima N skupine koji ulaze u interakcije s antiepilepticima prve generacije po klinički značajnim interakcijama izdvajaju se uglavnom selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) – antidepresivi te antipsihotici. Većina se tih lijekova također primjenjuje kronično i uz to se stalno povećava upotreba antidepresiva kod nas i u svijetu. Lijekovi N skupine su prema podacima o potrošnji lijekova u Hrvatskoj iz 2005. bili na drugom mjestu ukupne potrošnje sa 79,01 DDD/1000/dan (8). Klinički su najznačajnije interakcije antiepileptika sa SSRI antidepresivima, klozapinom, tramadolom i antipsihoticima (tablica 8). Primjena inhibitora monoamino oksidaze – MAOI s karbamazepinom je kontraindicirana zbog inhibicije njegova metabolizma, rasta koncentracije karbamazepina i moguće intoksikacije (23).

Tablica 8. Klinički značajne interakcije antiepileptika prve generacije s lijekovima N skupine ATK klasifikacije

Lijek	Interaktanti	Mehanizam	Klinički učinak	Mjere	Ref.
SSRI	Fenitoin Karbamazepin Klonazepam	SSRI mogu inhibirati metabolizam antiepileptika	Porast koncentracije i toksičnosti antiepileptika	Pratiti konc. antiepileptika i klinički odgovor kad se u terapiju uvode ili isključuju SSRI	24
Haloperidol Risperidon	Karbamazepin	Induciran metabolizam haloperidola. Indukcija metabolizma risperidona na CYP3A4. Risperidon inhibira metabolizam karbamazepina	Smanjen učinak haloperidola i risperidona zbog smanjene koncentracije. Porast konc. karbamazepina uz risperidon	Pratiti koncentracije oba lijeka, ponekad je potrebno prilagoditi dozu haloperidola. Motriti učinke risperidona kad se dodaje ili isključuje karbamazepin iz terapije i obrnuto.	25
Tramadol	Karbamazepin	Indukcija metabolizma tramadola, snižen konvulzivni prag	Izostanak kontrole napadaja, smanjena učinkovitost tramadola	Ne rabiti kombinaciju ili rabiti uz veliki oprez	26
Klozapin	Karbamazepin	Indukcija metabolizma klozapina. Oba lijeka uzrokuju agranulocitozu	Smanjen učinak klozapina, moguća agranulocitoza	Izbjegavati kombinaciju, pratiti učinke i prilagoditi dozu klozapina pri uvođenju ili povlačenju karbamazepina iz terapije	27

Interakcije s lijekovima C skupine ATK klasifikacije – s učinkom na kardiovaskularni sustav

Među lijekovima C skupine koji ulaze u interakcije s antiepilepticima prve generacije brojčano se ističu: dopamin, nimodipin, verapamil i diltiazem, neki β blokatori – oni koji se intenzivno hepatički metaboliziraju, kao propranolol i metoprolol, amiodaron te digoksin (tablica 9). Prema podacima Agencije za lijekove i medicinske proizvode iz 2005. lijekovi C skupine su na prvom mjestu po potrošnji, ispred ostalih skupina lijekova ATK klasifikacije sa 190,81 DDD/1000/dan (8). Posljedice interakcija s antiepilepticima su uglavnom pad koncentracije i farmakološkog učinka lijekova skupine C, zbog indukcije njihovog metabolizma. Iz C skupine lijekova apsolutno je kontraindicirana istodobna primjena dizopiramida s fenitoinom, zbog mogućih po život opasnih aritmija (28).

Klinički značajnije interakcije s lijekovima iz ostalih skupina

Ostale klinički važne interakcije između antiepileptika prve generacije i drugih lijekova koje je potrebno izdvojiti su i one s oralnim kontraceptivima, ciklosporinom i acetilsalicilnom kiselinom (ASK). Antiepileptici prve generacije, kao fenitoin, barbiturati i karbamazepin, induciraju metabolizam oralnih kontraceptiva što može uzrokovati izostanak kontraceptivnog učinka (30). Kod imunosupresivna terapija je ponekad doživotna i stoga interakcija antiepileptika s imunosupresivima ima veliko značenje. Potrebno je povećati dozu ciklosporina pri istodobnoj primjeni s fenitoinom, barbituratima i karbamazepinom

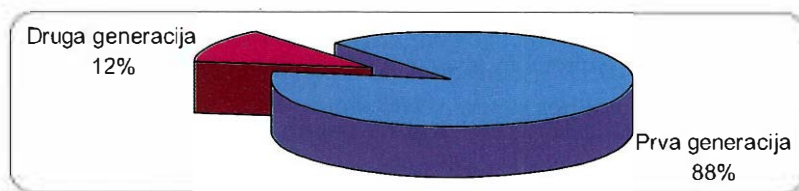
Tablica 9. Klinički značajne interakcije antiepileptika prve generacije s lijekovima C skupine ATK klasifikacije

Lijek	Interaktanti	Mehanizam	Klinički učinak	Mjere	Ref.
Nimodipin	Barbiturati Karbamazepin	Antiepileptici induciraju hepatički metabolizam nimodipina	Smanjuje plazmatski konc. nimodipina i smanjuje učinke	Povećati dozu nimodipina	29
β blokatori	Barbiturati	Induciran je hepatički metabolizam β blokatora koji se intenzivno metaboliziraju – propranolol, metoprolol	Smanjenje plazmatskih konc. β blokatora s padom njihova farmakološkog učinka	Pratiti učinke lijekova kad se barbiturati uključuju ili isključuju iz terapije ili zamjena s atenololom koji se slabo hepatički metabolizira	29
Ostali blokatori Ca kanala	Karbamazepin	Nepoznat. Verapamil i diltiazem mogu inhibirati metabolizam karbamazepina	Moguć toksičan učinak karbamazepina	Kad se u terapiju uvodi, mijenja doza ili prekida davanje verapamila i diltiazema, pratiti konc. karbamazepina u plazmi i prilagoditi dozu	29

(31). Interakcija valproične kiseline s ASK složenog je mehanizma, s dominantnim učinkom potiskivanja valproične kiseline s vezujućih mjesta na proteinima plazme. To rezultira povećanjem koncentracije slobodne frakcije valproične kiseline u krvi, što može uzrokovati pojavu toksičnosti (32).

INTERAKCIJE ANTIEPILEPTIKA DRUGE GENERACIJE S OSTALIM LIJEKOVIMA

Druga generacija antiepileptika ulazi u značajno manji broj interakcija s drugim lijekovima od prve generacije antiepileptika, 12 vs 88% od ukupnog broja interakcija, što je njihova važna prednost (slika 1). Uzrok tome je uglavnom bolji farmakokinetički profil, tj. svojstva druge generacije antiepileptika (tablica 3).

**Slika 1.** Odnos broja klinički značajnih interakcija prve i druge generacije antiepileptika (19)

Najviše interakcija antiepileptika druge generacije, njih 11 od ukupno 21, ima felbammat. Od ukupno sedam antiepileptika druge generacije, njih čak četiri (felbammat, lamotrigin, okskarbazepin i topirammat), stupaju u klinički značajne interakcije s oralnim

kontraceptivima (tablica 10.), koje mogu rezultirati smanjanjem ili izostankom kontraceptivnog učinka (33). Kod lamotrigina ova je interakcija dvosmjerna te može imati za posljedicu i smanjenje učinkovitosti lamotrigina.

Tablica 10. Klinički značajne interakcije antiepileptika druge generacije s pojedinim skupinama ATK klasifikacije (19)

Skupina ATK	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	R	Σ
Felbamat	0	0	4	0	1	0	3	0	0	3	0	11
Gabapentin	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2
Lamotrigin	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0	3
Levetiracetam	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Okskarbazepin	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Pregabalin	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Topiramata	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	3
Σ	2	0	5	0	5	0	4	0	0	5	0	21

Spolni hormoni – podskupina G03 bila je na 12. mjestu po potrošnji 2005. među podskupinama ATK klasifikacije sa 17,37 DDD/1000/dan (8). Čini se da su danas bolesnice vrlo slabo informirane o ovoj interakciji, a upitno je i koliko liječnika, ginekologa i neurologa, pravilno prepoznaje ove interakcije i njihovu važnost. Naime, prema podacima iz SAD-a 1996. samo je 4% neurologa moglo prepoznati ovu interakciju, a ginekolozi ih uopće nisu uočavali (11).

Zanimljiva je i interakcija gabapentina s antacidima koja rezultira padom koncentracije gabapentina u plazmi više od 20%, što se može izbjeći uzimanjem gabapentina najmanje 2 sata nakon uzimanja antacida (34).

ZAKLJUČAK

Antiepileptici su skupina lijekova s velikim potencijalom za razvoj interakcija, uglavnom zbog svojih farmakokinetičkih osobina. Većinom te interakcije rezultiraju povećanjem ili sniženjem koncentracija pojedinog lijeka – ili antiepileptika i/ili interaktanta. Trećina ukupnih međusobnih interakcija antiepileptika po tipu su dvosmjerne interakcije, odnosno takve kada se mijenja učinak obaju antiepileptika. Posljedice su povećanja ili smanjenja koncentracije antiepileptika izostanak kontrole napadaja ili toksično djelovanje antiepileptika. Nisu zabilježene međusobne interakcije antiepileptika druge generacije. Posljedice povećanja ili smanjenja koncentracije drugog lijeka ovise o njegovoj farmakologiji i isto tako uključuju njegovo pojačano ili smanjeno terapijsko djelovanje, kao i moguće povećanje učestalosti i intenziteta nuspojava ili intoksikaciju. Važna je činjenica za procjenu pojavnosti interakcija učestalost primjene pojedinih antiepileptika u praksi. Fenitoin ima najveći potencijal za stupanje u interakcije. No, budući da se rijetko primjenjuje,

njegove interakcije nemaju veliku važnost u praksi. Kod nas se najčešće rabi karbamazepin pa bi njegove interakcije bilo potrebno pomnije poznavati. Za procjenu rizika pojavnosti neke interakcije, važna je i učestalost primjene interaktanata, tj. drugih lijekova koji stupaju u interakcije s antiepilepticima, kao i to da li se uzimaju kao terapija za akutne ili kronične bolesti. Zbog toga posebnu pozornost treba obratiti na mogućnost interakcija karbamazepina s makrolidnim antibioticima, azolnim antifungicima, blokatorima kalcijevih kanala i antidepresivima. Za kliničku praksu važne su i interakcije antiepileptika s oralnim kontraceptivima, antineoplasticima, ciklosporinom i teofilinom zbog njihovih posljedica kao što su izostanak kontracepcije, pad učinkovitosti antitumorske terapije, pad učinkovitosti imunosupresiva te gubitak kontrole nad astmom.

Clinically significant interactions of antiepileptics

by V. Bačić Vrca and S. Falamić

S u m m a r y

Epilepsy is a chronic disease; 30% of epileptic patients take more than one antiepileptic drug (AED) and therapy is usually lifelong. AEDs have a high potential for drug interactions due to their specific pharmacokinetic parameters: strong ability to induce or inhibit the cytochrome P450 system, which is the main route of drug metabolism; some of them have a narrow therapeutic range.

A total of 18 AEDs were analyzed (8 of the first and 10 of the second AED generation) of which 11 are registered in Croatia. Most of the clinically significant drug interactions among AEDs were two-way interactions. There were no clinically significant interactions among the second generation AEDs.

The results show that there are considerably more clinically significant drug interactions with the first than with the second generation AEDs (88% : 12%).

First generation AEDs have most clinically significant drug interactions with groups J, N and C of the Anatomical Therapeutic Chemical Classification of drugs. Most significant drugs with a high potential for interactions with antiepileptics from those groups are: calcium channel blockers – verapamil and diltiazem, amiodarone, doxycycline, macrolide antibiotics – erythromycin and telithromycin, metronidazole, protease inhibitors and selective serotonin reuptake inhibitors. Other noted groups of drugs of the Anatomical Therapeutic Chemical Classification that have clinically significant drug interactions with the first generation AEDs are oral contraceptives, anticancer drugs, cyclosporine and theophylline.

Second generation AEDs have most clinically significant drug interactions with groups G and N of the Anatomical Therapeutic Chemical Classification of drugs, mainly with oral contraceptives.

(Faculty of Pharmacy and Biochemistry, University of Zagreb, Clinical Hospital Dubrava Zagreb)

Literatura – References

1. S. H. White, *Epilepsia*. **44**(2003) 2–8.
2. H. R. Levy, H. R. Mattson, S. B. Meldrum, *Antiepileptic Drugs*, Raven Press Ltd., New York 1995.
3. S. Dhillon, J. W. A. S. Sander, *Epilepsia U: H. P. Rang, M. M. Dale, J. M. Ritter, P. K. Moore* (ur. Geber), Farmakologija. Zagreb: Golden Marketing – Tehnička knjiga; 2006. 550–561.
4. B. J. Steinhoff, E. Hirsh, R. Mutani, O. Nakken, *Acta Neur Scand*. **107** (2003) 87–95.
5. J. C. Delafuente, *Oncology/Hematology*. **48**(2003) 133–143.
6. P. N. Pasalos, W. Froscher, F. Pisani, *Epilepsia*. **43**(2002) 365–385.
7. H. Klügaard, *Acta Neurol. Scand*. **112** (2005) 68–72.
8. <http://www.almp.hr> Izvješće o prometu lijekova u Republici Hrvatskoj u 2005. 12.3.2008. http://www.almp.hr/?ln=hr&w=publikacije&d=potrosnja_lijekova
9. E. J. Murphy, *Clinical Pharmacokinetics*. 4th edition Winsconsin: American Society of Health-System Pharmacists; 2007.
10. D. Schmidt, W. Loscher, *Epilepsija*. **46** (2005) 857–877.
11. E. Tanaka, *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. **24**(1999) 87–92.
12. E. Perucca, *Epilepsia*. **46**(2005) 31–37.
13. A. J. French, B. E. Gidal, *Epilepsia*. **41** (2000) S30–S36.
14. E. Spina, E. Perucca, R. H. Levy, Predictability of metabolic antiepileptic drug interactions. In *Antiepileptic Drugs: Combination Therapy and Interactions*. Cambridge: Cambridge University press; 2005.
15. P. N. Patsalos, E. Perucca, *Lancet Neurol*. **2**(2003) 347–356.
16. J. Majkowski, B. Bourgeois, P. N. Patsalos, R. H. Mattson, *Antiepileptic Drugs: Combination Therapy and Interactions*. Cambridge: Cambridge University press; 2005.
17. A. W. C. Yuen, G. Land, B. Weatherley, A. W. Peck, *Br. J. Clin. Pharmacol*. **33** (1992) 511–513.
18. G. Gatti, I. Bonomi, G. Jannuzzi, E. Perucca, *Curr. Pharmac. Design*. **6** (2000) 617–638.
19. AHFS first Web version 2, American Society of Health System Pharmacists; 2008.
20. Ketek (telithromycin) US prescribing information. Aventis Pharmaceuticals, Inc. February 2007.
21. ● Pauvels, *Pharmacol. Res*. **45** (2002) 291–298.
22. M. Strolin Benedetti, M. Bani, *Drug Metab. Rev*. **31** (1999) 665–717.
23. T. A. Ketter, R. M. Post, P. I. Parekh, K. Worthington, *J. Clin. Psychiatry*. **56** (1995) 471–475.
24. I. Erashefky, C. Riesenman, Y. W. F. Lam, *J. Clin. Psychiatry*. **57** (1996) 17–25.

25. G. L. Kanter, B. I. Yerevanin, J. R. Ciccone, *Am. J. Psychiatry*. **141** (1984) 1101–1102.
26. Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc. Ultram (tramadol) US prescribing information, 2004.
27. S. L. Gerson, J. A. Lieberman, W. R. Friedenber, D. Lee, J. J. Marx, H. Meltzer, *Lancet*. **338** (1991) 262–263.
28. Aventis Pharma Pty Ltd. Rythmodan (disopyramide) Australian prescribing information, 2000.
29. D. A. Flockart, J. E. Tamus Santos, *Arch. Intern. Med.* **162** (2002) 405–412.
30. J. Pimentel, *Curr. Pharm. Des.* **6** (2000) 865–872.
31. G. C. Yee, T. R. McGuire, *Clin Pharmacokinet.* **19** (1990) 319–332.
32. K. J. Goulden, J. M. Dooley, P. R. Camifield, A. D. Fraser, *Neurology*. **37** (1987) 1392–1394.
33. K. Wilbur, M. H. H. Ensom, *Clin. Pharmacokinet.* **38** (2000) 355–365
34. Neurontin (gabapentin) US prescribing information. Pfizer Inc. December, 2005.

Primljeno: 2. lipnja 2008.