

KLINIČKI ZNAČAJNE FARMAKOKINETIČKE INTERAKCIJE ANTIEPILEPTIKA

Radmila Veličković- Radovanović¹, Aleksandra Catić- Djordjević¹, Milena Dimić²

Antiepileptici (AE) pokazuju klinički značajne interakcije medjusobno i sa drugim lekovima zbog specifičnog farmakokinetičkog profila i relativno male terapijske širine. Klinički najznačajnije interakcije AE se dešavaju tokom njihovog metabolizma i distribucije. U kombinovanoj antiepileptičkoj terapiji od važnosti je poznavanje redosleda primene AE zbog njihovog uticaja na enzime jetre i afiniteta vezivanja za proteine plazme. Veći potencijal interakcije imaju AE sa kraćim poluvremenom eliminacije, zbog čega se preporučuje njihov terapijski monitoring. Populaciona farmakokinetička analiza može pružiti značajne podatke vezane za interakcije AE sa drugim lekovima. Poseban rizik za nastanak interakcija ima vulnerabilna, pedijatrijska populacija i bolesnici sa oštećenjem funkcije jetre i bubrega. *Acta Medica Medianae* 2007;46(4):55-60.

Ključne reči: farmakokinetičke interakcije, antiepileptici, interakcijski potencijal, klinički značaj

Medicinski fakultet u Nišu¹
Zavod za mentalno zdravlje Kliničkog centra u Nišu²

Kontakt: Aleksandra Catić- Djordjević
Farmakokinetika, Odsek za farmaciju Medicinskog fakulteta
Zorana Djindjića 85
18000 Niš, Srbija
Tel.: +381-18-570-029
E-mail: aleksandra@medfak.ni.ac.yu

Uvod

Antiepileptici pokazuju klinički značajne interakcije medjusobno i sa drugim lekovima, zbog specifičnog farmakokinetičkog profila i relativno male terapijske širine (1,2).

Interakcije antiepileptika (AE) zaslužuju posebnu pažnju, budući da je lečenje epilepsije dugotrajno, neretko i doživotno (2). Iako se inicijalno primenjuje monoterapija, često je neophodno kombinovati antiepileptične lekove, zbog kontrole same bolesti, karakteristika AE i specifičnosti bolesnika. Ponekad je epileptičnim bolesnicima indikovana primena i drugih lekova zbog pridruženih bolesti i stanja.

Neočekivane promene kliničkog stanja bolesnika pri kontrolisanom režimu doziranja uglavnom su posledica nastalih interakcija. Klinički značajne interakcije AE uslovljavaju promenu režima doziranja u cilju ostvarenja i/ili smanjenja toksičnih efekata leka i često zahtevaju terapijski monitoring. Farmakokinetičke interakcije AE su uglavnom kvantitativne i lako predvidive. One se dešavaju na mestima farmakokinetičkih procesa i uvek ih prate promene koncentracije leka u plazmi. U odnosu na farmakodinamičke

interakcije više su proučene, lakše ih je identifikovati i kvantifikovati (2,3).

Farmakokinetički procesi značajni za nastanak interakcija

Apsorpcija

Apsorpcija obuhvata oslobađanje leka iz lekovitog oblika, njegovo rastvaranje i prelazak u sistemsku cirkulaciju (3). Lekovi koji utiču na gastrokinetiku menjaju i kinetiku antiepileptika. Metoklopramid i cisaprid, npr. ubrzavaju, dok propan- telin usporava pražnjenje želuca, čime se menja raspoloživo vreme potrebno za otpuštanje i rastvaranje leka iz lekovitog oblika (4,5). Laksativi skraćuju tranzitorno vreme antiepileptika kroz digestivni trakt, smanjuju apsorpciju i koncentraciju leka u plazmi. Citostatici oštećuju ćelije intestinuma i menjaju crevnu floru, što redukuje apsorpciju AE(5). Nezanemarljiv je uticaj količine i sastava gastrointestinalne tečnosti i prisustva hrane, kao i opšteg stanja bolesnika. Prisustvo čvrste hrane povećava prokrvljenost želuca i smanjuje motilitet creva, dok tečna hrana ima suprotan efekat (6). Na proces apsorpcije AE utiče i njihov farmaceutsko-tehnološki oblik.

Distribucija

Distribucija je proces prenošenja molekula leka do mesta delovanja sistemskom cirkulacijom ili na drugi način. Volumen distribucije leka je mera njegove raspodele u telesnim tečnostima. U procesu distribucije leka najviše dolaze do izražaja reakcije kompetitivne inhibicije vezivanja za proteine plazme (Tabela 1). Najveći broj antiepileptika vezuje se u krvnoj plazmi za albumine i d-

gliko protein (6). Kada je vezivanje AE izraženo (preko 90%), prisustvo drugog leka sa većim afinitetom može značajno da poveća ili smanji njegovu plazma koncentraciju, zbog čega su ove interakcije od izuzetnog značaja. One se uglavnom mogu prevideti i izbeći poznavanjem farmakokinetičkih karakteristika leka. Npr. Viga-

batrin u kombinaciji sa fenitoinom smanjuje njegovu vezivanje za proteine plazme i do 30%, povećavajući slobodnu frakciju fenitoina i mogućnost neželjenih dejstava (7). Pri istiskivanju leka sa manjim afinitetom vezivanja za proteine plazme iz kompleksa lek-protein dolazi do porasta njegove slobodne frakcije i klirensa.

Tabela 1. Farmakokinetičke karakteristike antiepileptika značajne za nastanak interakcija

Antiepileptik	Vezivanje za proteine plazme(%)	Metabolička transformacija	Renalna eliminacija	Poluvreme eliminacije($t_{1/2}$)(h)
karbamazepin	75	da	ne	16-24
diazepam	98	da	ne	24-48
etosuksimid	0	da	ne	40-60
felbamat	25	da	da	13-23
lamotrigin	56	da	ne	22-38
fenobarbiton	50	da	da	80-100
vigabatrin	0	ne	da	5-7
valproat	90	da	ne	8-18
levetiracetam	slabo	ne	da	6-18
klobazam	90	da	da	18-42

Tabela 2. Pregled enzima koji učestvuju u metabolizmu antiepileptika

Antiepileptik	Efekat na CYP enzime i UDPGT	Važni enzimi u metabolizmu leka
phenobarbiton	indukcija	2C9, 3A4
phenitoin	indukcija	2C9, 3A4
karbamazepin	indukcija	2C9, 3A4
levetiracetam	bez uticaja	hidralaze
valproat	inhibicija	2C9
etosuksimid	nema uticaja	3A4
lamotrigin	nema uticaja	UDPGT

* UDPGT-uridindifosfatglukuronil transferaza

Metabolizam

Klinički najznačajnije interakcije antiepileptika dešavaju se tokom njihovog metabolizma. Većina antiepileptika metaboliše se delovanjem CYP 2C9, CYP 2C19 i CYP 3A4, podtipova hepatičkog enzima citohroma P450(7). Antiepileptici imaju sposobnost indukcije ili inhibicije citohromalnih enzima jetre, što dovodi do promena brzine njihovog metabolizma i koncentracije u krvi. Pri kombinovanoj antiepileptičkoj terapiji od značaja je poznavanje uticaja AE na funkciju enzima jetre (Tabela 2). Klinički se sreću različite kombinacije antiepileptika, često sa karbamazepinom, valproatom ili lamotriginom, dok je upotreba fenitoina i fenobarbitona značajno manja u savremenoj terapiji epilepsije (6,8).

Proučavanjem metabolizma svakog antiepileptika pojedinačno, uočavaju se njihove specifičnosti i potencijal za interakcije sa drugim lekovima.

Ekskrecija

Ekskrecija predstavlja proces eliminacije leka iz organizma pri čemu ne dolazi do klinički značajnih interakcija AE. Na ekskreciju mogu uticati lekovi koji menjaju renalni klirens, prokrvljenost bubrega ili Ph urina, zbog čega dolazi do usporavanja ili ubrzanja procesa eliminacije. Poznato je da se kod intoksikacije barbituratima vrši alka-

lizacija urina natrijum-bikarbonatom u cilju eliminacije leka iz organizma. Koncentracija lamotrigina je povećana pri istovremenoj primeni sa valproatom zbog njihove kompeticije za reakciju glukuronidacije, čime se smanjuje klirens lamotrigina.

Farmakokinetički profil najvažnijih antiepileptika

Fenitoin (PHT)

Za metabolizam fenitoina važna je aktivnost enzima CYP 2C9 i CYP 2C19 koji učestvuju u njegovoj oksidaciji. Nakon toga se lek priprema za reakciju konjugacije hidroksilacijom u para položaju i eliminiše iz organizma (7,8). Poluvreme eliminacije PHT iznosi 7-42h. Fenitoin pokazuje nelinearnu kinetiku, zbog čega male promene doze mogu izazvati značajne promene koncentracije leka u krvi, sa ispoljavanjem toksičnih efekata. Fenitoin je snažan induktor mešovito oksidativnog enzimskog sistema (MEOS), tako da ubrzava sopstveni i metabolizam drugih lekova, za čiju su biotransformaciju bitni enzimi CYP 2C9 i CYP 2C19.

Lamotrigin (LTG)

Lamotrigin se brzo i lako resorbuje, pokazujući visok stepen bioraspoloživosti, bez značajnijeg metabolizma prvog prolaza. Nakon peroral-

ne primene, LTG dostiže maksimalnu koncentraciju u plazmi za oko 2,5 časa. U procesu distribucije 55% leka se vezuje za proteine plazme. Metabolizam lamotrigina odvija se u jetri preko enzima uridindifosfatglukuronil-transferaze (UDPGT) (8,9). Nakon konjugacije sa glukuronskom kiselinom eliminiše se putem urina, a samo 2% preko fecesa. Ukoliko dodje do indukcije enzima, normalno vreme polueliminacije od 29h, može biti smanjeno na 14h ili povećano na 70h u kombinaciji sa valproatom (9). Generalno, vreme polueliminacije je manje kod dece (7-50h). Lamotigrin ne utiče na oksidativne metaboličke procese u jetri, ali brzina njegovog metabolizma zavisi od funkcije enzima jetre (7,9). U drugoj fazi metabolizma uočena je varijacija u enzimu uridin glukuronil-transferazi, koji konjuguje lamotigrin i priprema za ekskreciju. Osobe sa Gilbert sindromom (genetski deficit konjugacije bilirubina) pokazuju približno 30% manji klirens lamotrigina, što dovodi do njegove akumulacije.

Valproinska kiselina (VPA)

Valproinska kiselina se brzo i potpuno resorbuje nakon per os primene, a maksimalnu koncentraciju dostiže za 1-4 sata. Neka oboljenja digestivnog trakta i prisustvo hrane mogu da odlože početak njenog delovanja. VPA se u visokom stepenu vezuje za proteine plazme (oko 90%), što povećava potencijal za interakcije u toku procesa distribucije. Skoro potpuno podleže reakcijama oksidacije i glukuronidacije, tako da se nepromenjeni oblik ne identifikuje u urinu i fecesu (8,9). Metaboliti dobijeni β - i ω -oksidacijom, 2-propil2-pentenska kiselina i 2-entalproinska kiselina takodje pokazuju antiepileptičku aktivnost. Do klinički značajnih koncentracija akumulira se 2-entalproinska kiselina u plazmi i CNS-u. VPA je inhibitor mikrozomalnih enzima jetre, te u kombinaciji sa drugim antiepilepticima dolazi do promena u njenoj ili koncentraciji drugog leka (10). Poluvreme eliminacije, bez uticaja drugih lekova iznosi 15 sati (5,7).

Karbamazepin (CBZ)

Karbamazepin pokazuje ograničenu hidrofilitnost što utiče na njegovu bioraspoloživost i mogućnost značajnijeg uticaja hrane i tečnosti prisutnih u digestivnom traktu. Maksimalna koncentracija leka u plazmi se postiže 4-8 sati nakon oralne primene leka i može da se produži na 24 sata. Lek se raspoređuje podjednako u celom organizmu, tako da su koncentracije u CNS-u jednake plazma koncentraciji leka. CBZ se vezuje za proteine plazme oko 75%. Metabolizam se odigrava u jetri delovanjem oksidativnih enzima, pri čemu se javlja 10,11epoksid, koji ima antiepileptičku aktivnost ali se brzo konjuguje sa glukuronskom kiselinom i eliminiše iz organizma (6,7,8). CBZ je potentni induktor mikrozomalnih enzima jetre. Njegovo vreme polueliminacije iznosi 10-20 sati, dok u prisustvu drugih antiepileptika, induktora jetrih enzima (fenitoin, fenobarbiton) je skraćeno. CBZ smanjuje plazma koncentraciju lamotrigina, okskarbamazepama, topiramata, felbamata (9,10).

Fenobarbiton (PB)

Resorpcija PB je spora ali potpuna, zbog čega se maksimalna koncentracija nakon peroralne primene ostvaruje za 5-15 sati. Brzina apsorpcije zavisi od farmaceutsko-tehnološkog oblika, količine, vrste hrane i prisutne tečnosti u digestivnom traktu. PB se vezuje za proteine plazme do 50% i sporo prelazi hematoencefalnu barijeru. Eliminiše se 25% u nepromenjenom obliku što dozvoljava forsiranu diurezu u slučaju intoksikacije. Ostatak podleže hidroksilaciji u para položaju, pri čemu se dobija neaktivan metabolit koji se izlučuje slobodan i kao konjugat glukuronske kiseline putem urina. Poluvreme eliminacije se znatno razlikuje kod dece i odraslih osoba. Za odrasle, poluvreme eliminacije iznosi 96-100, a za decu 30-70 sati (8).

Levetiracetam (LEV)

LEV je u upotrebi od 1999. godine i pripada novijoj generaciji antiepileptika. Izuzetno je efikasan i širokospektralni AE, koji ne zahteva terapijski monitoring, zbog čega nalazi sve širu primenu. Terapijska koncentracija iznosi 6-20mg/l. LEV ima veoma povoljan farmakokinetički profil. Karakteriše ga visok stepen bioraspoloživosti i slabo vezivanje za proteine plazme (11). Njegova biotransformacija se odigrava u jetri gde se hidrolizom stvaraju neaktivni metaboliti. Oksidativni enzimi jetre ne učestvuju u metabolizmu LEV, što znatno smanjuje njegov potencijal interakcija. LEV se jednim delom izlučuje preko bubrega nepromenjen. Njegovo poluvreme eliminacije iznosi 6-8h. Kod dece je poluvreme eliminacije nešto skraćeno a u oboljenjima bubrega produženo. Kinetika leka je linearna, predvidiva a farmakokinetički parametri nepromenljivi (8,11). LEV ne pokazuje interakcije sa drugim lekovima i AE.

Gabapentin (GBP)

Gabapentin je predstavnik novije generacije antiepileptika koji ima karakterističnu, dozno-zavisnu apsorpciju. Za proces apsorpcije neophodno je prisustvo nosača, što uslovljava kinetiku saturacije i dokazuje neophodnost terapijskog monitoringa. Gabapentin ne pokazuje značajniji uticaj na nivo drugih antiepileptika, kada se primenjuje u kombinovanoj terapiji. Mali potencijal interakcija proizilazi iz njegovog metabolizma.

Clobazam (CLB)

Klobazam je antiepileptik iz grupe benzodiazepina koji se uglavnom dodaje kao adjuvans u terapiji. Nakon brze i potpune resorpcije, maksimalna koncentracija leka u plazmi postiže se za 1-4 sata. U plazmi se u visokom stepenu vezuje za proteine plazme (oko 90%). Klobazam pokazuje linearnu kinetiku i veliki volumen distribucije. Metabolizam se odvija preko citohromalnih enzima CYP 3A4 i CYP 2C19 pri čemu se stvara aktivan metabolit, norklobazam (8). Vreme eliminacije CLB iznosi 18 sati a norklobazama 42 sata.

Interakcije AE u kombinovanoj antiepileptičnoj terapiji

U kombinovanoj antiepileptičnoj terapiji važno je poznavanje redosleda primene AE, zbog

njihovog uticaja na enzime jetre i afiniteta vezivanja za proteine plazme (1,5). Tabele 3. i 4. daju međusoban uticaj AE. Karbamazepin, induktor jetrinih enzima značajno snižava nivo valproata kao prvog leka, dok valproat dodat karbamazepinu ne menja značajno njegov nivo, jer se nastala inhibicija enzima delimično nadoknadjuje indukcijom. Klobazam, adjuvantno sredstvo u antiepileptičkoj terapiji, posebno u pedijatrijskoj populaciji, povećava nivo i efekat valproata i fenobarbitona a snižava nivo karbamazepina. Klobazam ima nepredvidiv uticaj na fenitoin zbog njegove nelinearne kinetike. Noviji AE generalno pokazuju znatno slabiji uticaj na druge antiepileptike, ne menjajući značajno koncentraciju prvog AE (Tabela 4). Takav je slučaj sa lamotriginom, čija koncentracija direktno zavisi od uticaja prvog antiepileptika. Valproat, kompetitivnom inhibicijom u drugoj fazi metabolizma, smanjuje ekskreciju lamotrigina zbog čega njegov nivo u plazmi raste do pojave neželjenih dejstava, dok karbamazepin značajno smanjuje nivo lamotrigina (12,13). Fenitoin stupa u interakcije, npr. sa topamiratom koji ima veći afinitet vezivanja za proteine plaz-

me i povećava slobodnu frakciju fenitoina (13). Zonisamid još uvek nije dovoljno proučen ali je poznato da menja nivo karbamazepina na nepredvidiv način, što zahteva terapijski monitoring. Felbamat značajno povećava nivo valproata i snižava nivo karbamazepina, dok na metabolit karbamazepina deluje suprotno, povećava njegov nivo i antiepileptički efekat. Levetiracetam, koji u savremenoj terapiji nalazi sve širu primenu, pokazuje idealnu kinetiku i ne stupa u interakcije sa drugim AE. Topamirat klinički značajno smanjuje nivo valproata, zbog efekta na enzime jetre (13).

Uticaj drugog antiepileptika je znatno veći kada se terapija započne antiepileptikom novije generacije (Tabela 5). Pri uključenju valproata i fenitoina nivo lamotrigina biće klinički značajno smanjen. Suprotno, karbamazepin i okskarbamazepin povećavaju njegovu koncentraciju (12). Pri dodavanju drugog antiepileptika, zonisamid i topamirat pokazuju značajno sniženje koncentracije. Uključivanje drugog antiepileptika nema klinički značajan uticaj na vigabatrin (Tabela 5). Uticaj drugih AE na LEV nije dovoljno proučen zato što se retko koristi kao prvi antiepileptik.

Tabela 3. Promena koncentracije prvog antiepileptika (AE I) nakon dodavanja drugog (AE II).

AEDI + AEDII	PB	PHT	PRM	ESM	CBZ	DZP	CZP	VPA	CLB
PB	AI	PHT↑↓	-	ESM↓↑	CBZ↓↓	DZP↓	CZP↓	VPA↓↓	CLB↓↓ NDMC↓↓
PHT	PB↑	AI	PRM↑ PB↑	ESM↓↑	CBZ↓↓	DZP↓	CZP↓	VPA↓↓	CLB↓↓ NDMC↓↓
ESM	↔	↔	NA	■	↔	NA	NA	VPA↓	NA
CBZ	↔	PHT↓↑	PRM↓ PB↑	ESM↓↓	AI	DZP↓	CZP↓	VPA↓↓	CLB↓↓ NDMC↑↑
VPA	PB↑↑	PHT↓↑	PRM↑↑	ESM↓↑	CBZ↓↓	DPZ↑↑	NA	■	NA
CLB	PB↑↑	PHT↓↑	PRM↑↑	NA	CBZ↓	NA	NA	VPA↑	■

*CLB- klobazam, DZP- diazepam, NDMC- N-desmetilklobazam, CBZE – karbamazepam epoksid

CZP- klonazepam, ETS- etosuksimid, PRM- primidon, NA- nije poznato, GBP- gabapentin, FBM- felbamat, LEV- levetiracetam, ZNS- zonisamid, OXC- okskarbamazepam, 10OH OXC- 10,11 dihidroksikarbamazepam, AI- autoindukcija

↓smanjenje plazma koncentracije, ↓↓ značajno smanjenje plazma koncentracije, ↑povećanje plazma koncentracije, ↑↑značajno povećanje plazma koncentracije, ↔promena plazma koncentracije nije zapažena,?-nepoznato

Tabela 4. Uticaj novih antiepileptika na koncentraciju standardnih AE

AED I+ AED II	PB	PHT	PRM	ESM	CBZ	VPA
VGT	↔	PHT↓	↔	NA	↔	↔
LTG	↔	↔	↔	↔	↔	↔
GBP	↔	↔	NA	NA	↔	↔
TPM	↔	PHT↑	↔	NA	↔	VPA↓
PGB	↔	↔	NA	NA	↔	↔
FBM	PB↑↑	PHT↑↑	?	?	CBZ↓ CBZE↑	VPA↑↑
TGB	↔	↔	↔	NA	↔	↔
OXC	PB↑	PHT↑	?	?	CBZ↓	↔
LEV	↔	↔	↔	NA	↔	↔
ZNS	↔	PHT↑↑	↔	NA	CBZ↑↓	↔

Tabela 5. Uticaj standardnih antiepileptika na koncentraciju AE nove generacije

AED I + AED II	VGB	LTG	GBP	TPM	PGB	FBM	TGB	OXC	LEV	ZNS
PB	↔	LTG↓↓	↔	TPM↓↓	↔	FBM↓↓	TGB↓↓	10OHOXC↓	↔	ZNS↓↓
PHT	↔	LTG↓↓	↔	TPM↓↓	↔	FBM↓↓	TGB↓↓	10OHOXC↓	↔	ZNS↓↓
PRM	↔	LTG↓↓	↔	TPM↓↓	NA	FBM↓↓	TGB↓↓	?	NA	ZNS↓↓
ETS	NA	NA	NA	NA	NA	?	NA	NA	NA	NA
CBZ	↔	LTG↑↑	↔	TPM↓↓	↔	FBM↓↓	TGB↓↓	10OHOXC↓	NA	ZNS↓↓
VPA	↔	LTG↓↓	↔	TPM↓↓	↔	↔	↔	↔	↔	ZNS↓↓

Tabela 6. Pregled klinički značajnih interakcija antiepileptika sa drugim lekovima

Prvi lek	Drugi lek	Farmakokinetički proces	Mehanizam interakcije	Farmakodinamički efekat
VPA	antacidi	apsorpcija	Adsorpcija, heliranje	↓ bioraspoloživost i koncentracija VPA↓
AE	hrana	apsorpcija	vezivanje	promena bioraspoloživosti
VPA	kolestiramin	distribucija	vezivanje VPA za kolestiramin jonskon izmenom	koncentracija VPA↓
PHT	aspirin	metabolizam	metabolizam PHT↑	koncentracija PHT↓
PHT	flukonazol, ketokonazol	metabolizam	inhibicija CYP 2C9, CYP 2C19	koncentracija PHT↑ toksičnost ↑
PHT	insulin	metabolizam	inhibicija CYP 2C9	koncentracija PHT ↑
PHT	doksiciklin	metabolizam	indukcija enzima jetre	plazma koncentracija doksiciklina↓, efikasnost↓ kao i dužina dejstva
PHT	fluoksetin	metabolizam	inhibicija CYP 2C9, CYP 2C19	koncentracija PHT↑
CBZ	cimetidin	metabolizam	metabolizam CBZ↓ zbog inhibicije	koncentracija CBZ↑, neželjeni efekti↑
CBZ	doksiciklin	metabolizam	indukcija CYP 3A4	koncentracija i efikasnost doksiciklina↓
CBZ	kortikosteroidi	metabolizam	indukcija CYP 3A4	smanjena dužina i intenzitet delovanja kortikosteroida
CBZ	makrolidni antibiotici	metabolizam	inhibicija CYP 3A4 makrolidima i metabolizam CBZ↓	toksičnost CBZ↑
LTG	antituberkulotici	metabolizam	metabolizam LTG↑	koncentracija LTG↓
VPA	cimetidin	ekskrecija	klirens VPA↓	koncentracija VPA↑ toksičnost VPA↑
CBZ	viloksazin	ekskrecija	inhibicija klirensa CBZ	toksični efekti CBZ↑
AE	pesticidi	metabolizam	indukcija enzima jetre pesticidima	nivo pesticida u krvi↓

Interakcije antiepileptika sa drugim lekovima

Zbog specifičnosti antiepileptičke terapije i nemogućnosti njenog naglog prekida, česte su u praksi interakcije sa lekovima čiji se metabolizam odvija preko istih enzima, kakav je slučaj sa antibioticima, oralnim kontraceptivima, hipoglikemicima i antiaritmecima. Od velike je važnosti poznavanje i preveniranje mogućih interakcija, u cilju minimiziranja neželjenih dejstava.

Upotreba makrolidnih antibiotika (klaritromicina) i karbamazepina dovodi do klinički značajne interakcije, uzrokovane usporenim metabolizmom, posledičnom akumulacijom i ispoljavanjem toksičnih efekata karbamazepina (14,15).

Hloramfenikol povećava plazma koncentraciju fenitoina zbog snažne inhibicije enzima jetre, dok rifampicin, moćan induktor mikrozomalnih jetrih enzima, ubrzava metabolizam fenitoina i smanjuje njegovu plazma koncentraciju (14,16).

Insulin stupa u interakciju sa fenitoinom zbog inhibicije enzima koji učestvuju u njegovoj hidroksilaciji, pre svega CYP 2C9, zbog čega je plazma koncentracija fenitoina povećana.

Detaljnim ispitivanjem farmakokinetike, zaključeno je da se valproat, lamotrigin, vigabatrin i gabapentin mogu kombinovati sa kontraceptivnim sredstvima koji sadrže samo progesteron, sa implantatima na bazi levonorgestrela i sa medroksiprogesteronom u obliku injekcija, bez rizika smanjenja kontraceptivnog efekta.

Radi bolje preglednosti, klinički značajne interakcije antiepileptika sa drugim lekovima, njihovi mehanizmi nastanka i farmakodinamički efekat prikazani su u Tabeli 6 (16,17,18).

Poseban oprez pri kombinovanju antiepileptika zasluhuje vulnerabilna pedijatrijska populacija, kao i bolesnici sa oštećenjem funkcije jetre i bubrega.

Generalno, veći potencijal za ispoljavanje interakcije imaju lekovi sa kraćim poluvremenom eliminacije, zbog čega se preporučuje njihov terapijski monitoring. Prema literaturnim podacima, vreme potrebno za ispoljavanja maksimalnih efekata interakcije je različito dugo: 3-4 dana za valproat i karbamazepin, do 12 dana za etosuksimid, 14 za fenitoin i 20 dana za fenobarbiton. Ovi podaci su od značaja epileptolozima (7,16).

U proučavanju interakcija antiepileptika međusobno i sa drugim lekovima od interesa je populaciona farmakokinetička analiza. Ona, na osnovu oskudnog broja podataka o plazma koncentracijama antiepileptika, uzetih od bolesnika određene populacije, može da utvrdi korelaciju između lekova, njihov međusobni uticaj i korekciju primenjene terapije.

Lečenje epilepsije predstavlja još jednu mogućnost za primenu farmakogenetike u kliničkoj praksi, s obzirom na veliku varijabilnost u individualnim odgovorima na antiepileptike i na pojavu neželjenih efekata lekova ili neadekvatne kontrole epileptičnih napada kod polovine lečenih bolesnika (17).

Posebno su značajni dobijeni podaci za pedijatrijsku populaciju, koja zahteva poseban oprez i titraciju doze AE. Faktori koji se uzimaju u obzir su pol, uzrast, navike, telesna masa i lekovi (3). Populaciona analiza potvrđuje neophodnost terapijskog monitoringa antiepileptika. Ovom vrstom analize takodje je moguće utvrditi uticaj životnih navika, na primer pušenja cigareta, na smanjenje efekta antiepileptičke terapije. Istom analitičkom metodom ispitan je uticaj novijih antiepileptika na smanjenje efikasnosti kontraceptiva.

Posebnu pažnju zahtevaju deca i stariji bolesnici sa hroničnim bolestima kod kojih se očekuje izmenjen terapijski odgovor, kao posledica interakcija antiepileptika sa drugim lekovima (18,19).

Literatura

1. Patsalos P, Perucca E. Clinically important interaction in epilepsy. General features and interactions between antiepileptic drugs, *Lancet Neurology*, 2003;6:347-56.
2. Majkowski J, Bourgeois B, Patsalos P, Mattson R. Antiepileptics Drugs, 2005.
3. Pokrajac M. Farmakokinetika, 2nd ed. Grafolik Beograd, 2002.
4. Varagic V, Milošević M. Farmakologija, 19th ed. Elit Medica Beograd, 2004.
5. Emilien G, Maloteaux JM. Pharmacological management of epilepsy. Mechanism of action, pharmacokinetic drug interactions and new drug discovery possibilities *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998;36(4):181-94.
6. Hansten PD. Important drug interactions. In: Katzung BG, editor. Basis and Clinical Pharmacology .8th ed. Connecticut: Appelton and Lange; 2002:p. 1059-69.
7. Tanaka E. Clinically Significant Pharmacokinetic Interaction Between Antiepileptic Drug. *J Clin Pharm Ther* 1999;24(2):87-92.
8. Panayiotopoulos. Epilepsies. Bladon Medical Publishing, Oxfordshire, 2005.
9. Weintraub D, Buchsbaum R, Stanley R, Hirsch L. Effect of Antiepileptic drug in comedication on Lamotrigine clearance. *Arch Neurol* 2005; 62:143.
10. Dimić M, Vojinović D, Dimić A. Aktivnost alkalne fosfataze u serumu kod epileptičkih pacijenata lečenih antikonvulzivima. *Savremena dijagnostika u reumatologiji. Balneoclimatologia* 2002;Suppl 1:115-9.
11. Patsalos P, Ghattaura S, Sander J.W. In situ Metabolism of Levetiracetam in Blood of Patients with Epilepsy. *Epilepsia* 2006;47(11):1818-21.
12. Dimić M, Veličković R, Dimić A, Vojinović J, Catić A, Jović N. Influence of antiepileptic drugs on bone mineral density and alkaline phosphatase in adolescents with epilepsy (abstract). *BCPT*. 2007;101:51.
13. Berry DJ, Besag FM, Pool F, Natarajan J, Doose D. Lack of an effect of topiramate on lamotrigine serum concentrations. *Epilepsia* 2002;43:818-23.
14. Pešić S, Mitić R, Veličković-Radovanović R, Lilić R, Petrović J. Interakcije antibiotika sa ostalim lekovima: Klinički značaj i osnovni mehanizmi nastanka. U: Veličković-Radovanović R, urednik. Racionalna primena antibiotika u kliničkoj praksi. Niš: Prosveta; 2004:p. 41-51.
15. Lazarević-Jovanović B, Basic S, Dimić M, Dimić A, Cekić S. Influence of transitional processes to mental health. *Facta universitatis Medicine and Biology* 2004;11(2):90-5.
16. Tran C, Knowles S, Liu B, Shear NH. Gender differences in adverse drug reactions. *J Clin Pharmacol* 1998;38:1003-9.
17. Đorđević N, Janković S. Farmakogenetika – budućnost medikamentozne terapije. *Acta Medica Medianae* 2007;46(2):57-62.
18. Veličković-Radovanović R, Avramović M. Interakcije hipolipemičnih lekova. Evaluacija, dijagnostika i terapija dislipidemija. *Zbornik radova. CME. Medicinski fakultet Niš*. 2003;96-102.
19. Veličković-Radovanović R, Avramović, Malobabić Z, Kostić S, Mitić B, Djordjević V. The use drugs in renal failure. *Medical Investigations* 1999;33(3):43-6.

CLINICALLY SIGNIFICANT PHARMACOKINETIC INTERACTIONS OF ANTIEPILEPTIC DRUGS

Radmila Veličković- Radovanović, Aleksandra Catić-Djordjević and Milena Dimić

Antiepileptic drugs show clinically significant interactions among themselves as well as with other medicines, because of specific pharmacokinetic profile and relatively small therapeutic spectrum. The most significant clinical interactions of AE occur during their metabolism and distribution. In the combined antiepileptic therapy, it is very important to know the order of application of AE because of their influence on liver enzymes and the affinity to attach to plasma proteins. The AE with shorter elimination half-life have greater potential for interaction which is why therapy monitoring is recommended. Population pharmacokinetic analysis can provide significant information concerning interactions of AE with other medicines. Vulnerable, pediatric population is under a special risk of developing interactions, as well as patients with liver and kidney function damage. *Acta Medica Medianae* 2007;46(4):55-60.

Key words: pharmacokinetic interactions, antiepileptic drugs, interaction potential, clinical significance