

Lékové interakce antiepileptik v pediatrii

PharmDr. Kateřina Kaňková, Nemocnice České Budějovice a 1. Lékařská fakulta UK Praha

MUDr. Pavla Pokorná, PhD., Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu a Ústav farmakologie VFN, 1. Lékařská fakulta UK Praha

Častým problémem farmakoterapie obecně jsou lékové interakce antiepileptik. Antiepileptika jsou známa pro své interakce jak s jinými antiepileptiky, tak zároveň s jinými ATC skupinami léčiv. Z hlediska distribuce lékových interakcí se lze setkat jak s farmakodynamickými, tak s farmakokinetickými interakcemi, klinicky významnější jsou však ty farmakokinetické. Vzhledem k obsáhlosti problematiky je přednáška zaměřena na tři nejčastěji používaná léčiva v pediatrii (fenobarbital, levetiracetam a valproát).

Fenobarbital je v současnosti lékem volby v terapii novorozeneckých křečí. Lékové interakce fenobarbitalu jsou dobře popsány: fenobarbital je silným induktorem cytochromu CYP450, konkrétně izoformy 3A4, slabým až středním induktorem izoformou 2C9 a 1A2 a popsána je také indukce UGT1A1. Je předpokládána i indukce P-glykoproteinu, ale důkazy jsou v literatuře kontroverzní. Menší pozornost je věnována vlastnímu metabolismu fenobarbitalu na mikrozomálních enzymech, případně farmakodynamickým interakcím léčiva. Levetiracetam je v současnosti lékem volby pro monoterapii i kombinovanou léčbu křečí u dospělých a dětí, a postupně se začíná používat i u novorozenců. Z hlediska lékových interakcí je „opakem“ fenobarbitalu, tj. zatím nebyly popsány žádné klinicky významné lékové interakce. Posledním diskutovaným léčivem je valproát, používaným jako léčivo 2.-3. volby. Valproát se silně váže na plazmatické proteiny (uvádí se asi 90 %), proto může docházet na této úrovni k interakci. Valproát inhibuje aktivitu enzymů UGT, CYP2C9 a v menší míře CYP2C19 a CYP3A4, čímž se zvyšuje hladina současně podávaných substrátů. Samotný valproát je metabolizován glukuronidací, beta-oxidací a v malé míře mikrozomálními enzymy.

Cílem našeho sdělení je přehled dobře prostudovaných lékových interakcí a rovněž upozornit na ty s menším počtem důkazů. V současné době však existuje jen málo důkazů o lékových interakcích u dětské populace. Zároveň je nutné podotknout, že ne všechny lékové interakce jsou negativní, ale některé lze využít i ve prospěch pacienta. Příklad pozitivní interakce je ukázán na kazuistice publikované ve Spojených státech v roce 2020.

Reference

- C, S., GE, R., SL, D., & al., e. (June 2020). Levetiracetam Versus Phenobarbital for Neonatal Seizures: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*. doi:10.1542/peds.2019-3182
- Gaetano, Z., & Perucca, E. (15. May 2014). Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drug and other drugs. *Epileptic Disorders*, stránky 409-432.
- M, C., F, A., R, R., & A, B. (August 2004). Levetiracetam Therapeutic Monitoring in Patients with Epilepsy - Effect of Concomitant Antiepileptic Drugs. *Therapeutic Drug Monitoring*, stránky 375-379. doi:10.1097/00007691-200408000-00006
- Plummer, S., Beaumont, B., & al., e. (29. December 2020). Species differences in phenobarbital-mediated UGT gene induction in rat and human liver microtissues. *Toxicology Reports*, stránky 155-161. doi:10.1016/j.toxrep.2020.12.019
- RM, P., NS, A., S, A., G, B., F, B., MR, C., & al., e. (16. April 2023). Treatment of seizures in the neonate: Guidelines and consensus-based recommendations - Special report from ILEA Task Force on Neonatal Seizures. *Epilepsia*, stránky 2550-2570.
- SmPC - Depakine. (2023). SÚKL.
- SmPC Phenaemaletten . (2021). SÚKL.
- Thomas, C., Priano, J., & Smith, T. L. (March 2020). Meropenem as an antidote for intentional valproic acid overdose: A case report. *American Journal of Emergency Medicine*. doi:10.1016/j.ajem.2019.09.011