

Lékově-lékové interakce antiepileptik u dětského pacienta

Klapková E.¹, Tesfaye H.¹, Tesfayeová A.², Komárek V.²

1) Ústav klinické biochemie a patobiochemie, UK 2.LF a FN Motol

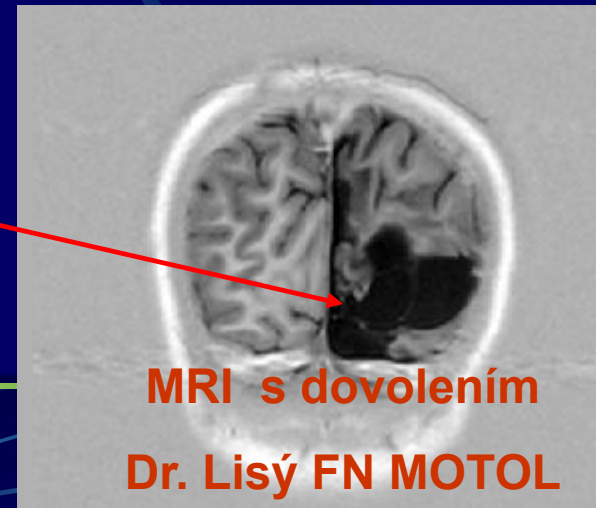
2) Klinika dětské neurologie, UK 2.LF a FN Motol

Cíl

- 14-letá dívka s generalizovanou formou epilepsie, u které došlo ke zhoršení záchvatovitých stavů, což bylo pravděpodobně způsobeno lékovými interakcemi mezi běžně předepisovanými antiepileptiky
- zejména: valproová kyselina, fenobarbital a/nebo primidon, karbamazepin – k výskytu nežádoucích účinků může dojít na jakékoliv úrovni

Případ interakce antiepileptik

- dívka (14 let) byla sledována a léčena pro refrakterní epilepsii
- její epilepsie byla rezistentní na léčbu dostupnými antiepileptiky (VPA, CBZ, LTG, PRM, TPM, TGB, LEV, PHT, CLZ, CLB, VGB, PB)
- další vyšetření prokázalo fokální kortikální dysplazii (FCD) IIb l.sin. s indikací k stereotaktické resekci



Případ interakce antiepileptik

- po operaci nedošlo k výraznému zlepšení stavu, naopak byla pozorována hemianopsie dx. a paraparéza dx.
- bylo nutné pokračovat v udržovací dávce AED, avšak bez zlepšení
- hladiny daných antiepileptik byly 4 měsíce před zhoršením stavu v konvenčním terapeutickém rozmezí (viz. tabulka).

Datum	Lék	Hladina ($\mu\text{mol/l}$)	Metoda	Referenční rozmezí
14.5.07	fenobarbital	85.2	FPIA	65 - 172
	primidon	53.5		23- 69
	karbamazepin	39.4		17- 43

- při současné terapii došlo k dramatickému zhoršení stavu
- k ostatním AED (PRM, PB i.v., CBZ) byla přidána VPA, avšak stav nadále progredoval (solmolence, alterace vědomí, halucinace, deliriózní stavy) a vyžadoval intenzivní péči
- kontrola hladin AED prokázala signifikantní zvýšení koncentrace PB

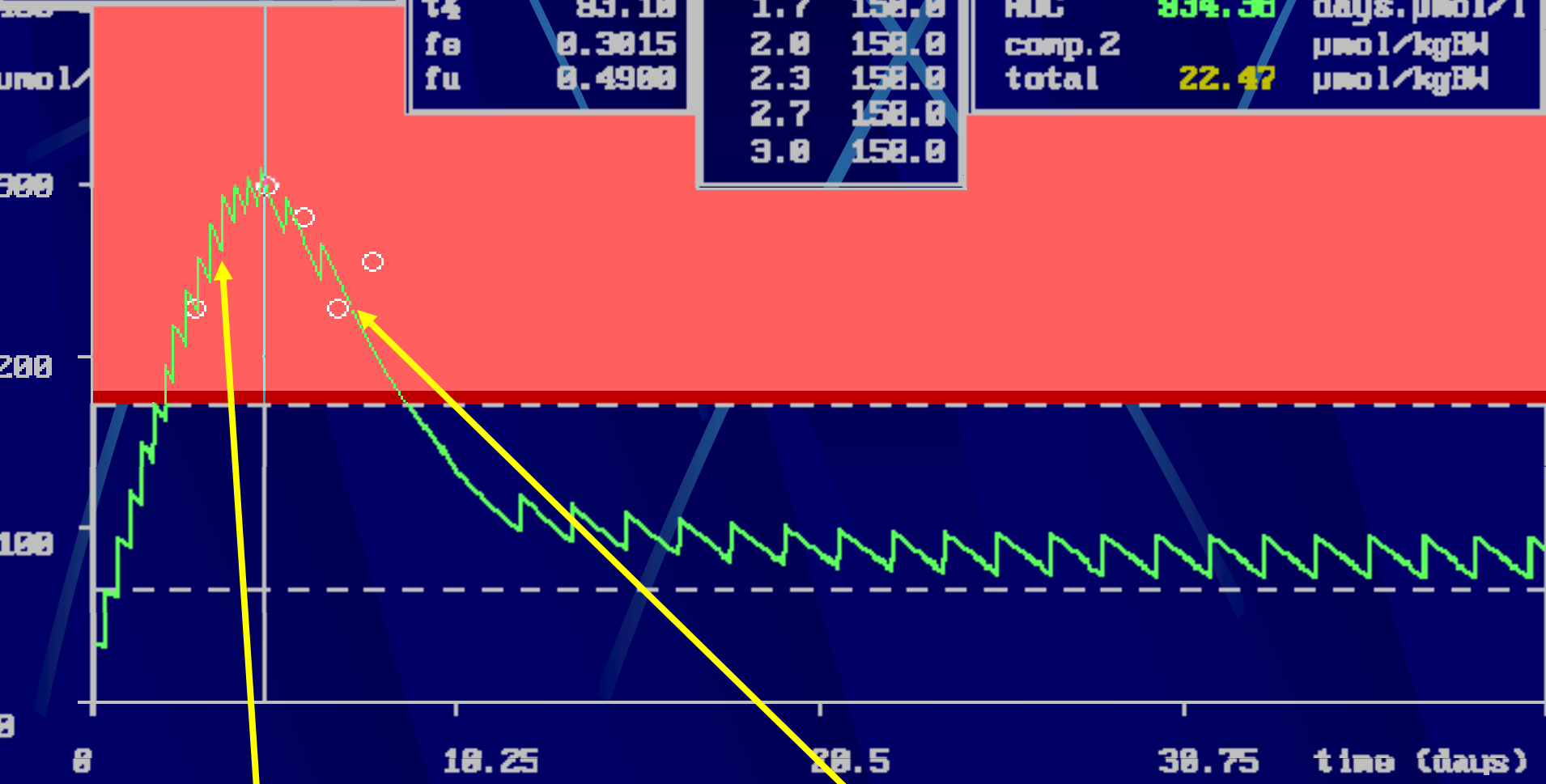
Datum	Lék	Hladina ($\mu\text{mol/l}$)	Metoda	Referenční rozmezí
19.9.07	fenobarbital primidon karbamazepin	99.1 56.2 32.4	FPIA	
21.9.07	fenobarbital primidon karbamazepin valproát	229.5 26 ----- 283.8	FPIA	65 - 172 23- 69 17- 43 347- 693
23.9.07	fenobarbital karbamazepin valproát	299.6 26 360	FPIA	

birth date 03/04/93
dep. KDNJ (JIP)
phenobarbital

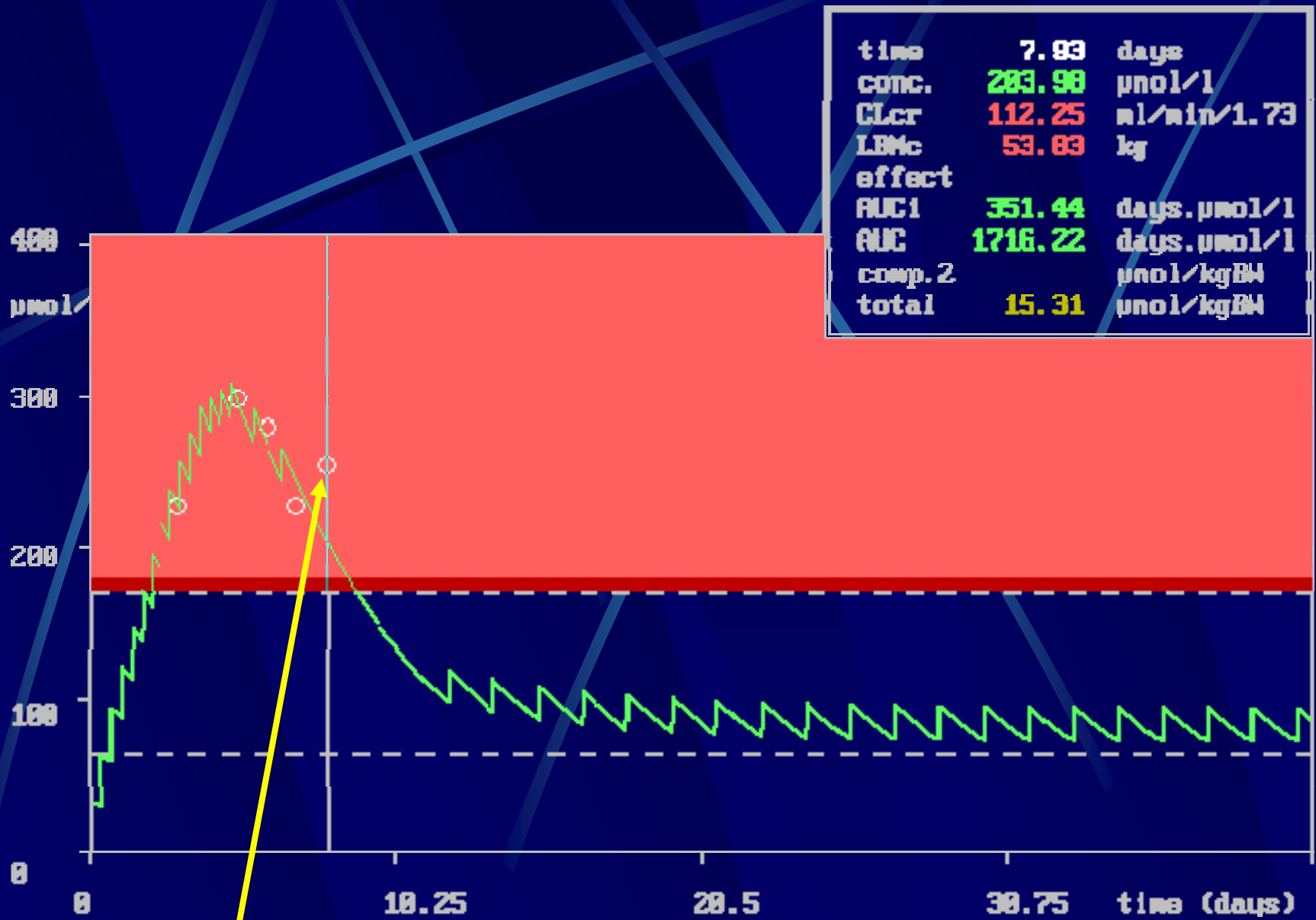
Cmax	172.00
Cmin	65.00
Ctox	180.00
CL	0.03
V1	4.50
t½	83.10
fe	0.3015
fu	0.4900

time	dose
0.0	150.0
0.3	150.0
0.7	150.0
1.0	150.0
1.3	150.0
1.7	150.0
2.0	150.0
2.3	150.0
2.7	150.0
3.0	150.0

time	4.05	days
conc.	299.32	µmol/l
CLcr	112.25	ml/min/1.73
LBMc	53.03	kg
effect		
AUC1	61.01	days.µmol/l
AUC	934.30	days.µmol/l
comp.2		µmol/kgBW
total	22.47	µmol/kgBW

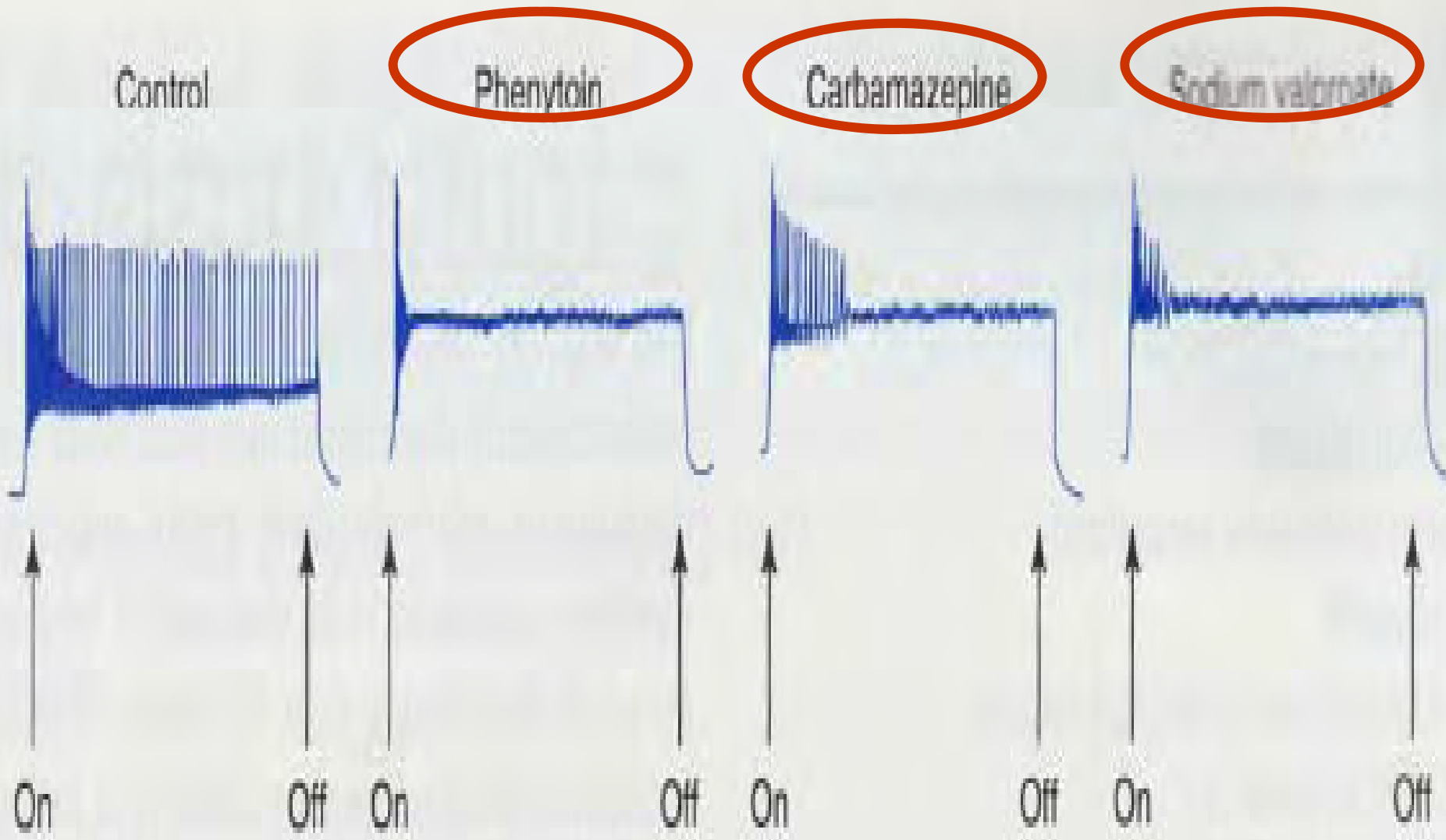


Evidentní kumulace fenobarbitalu s prodlouženým poločasem při současném podávání inhibitoru biodegradace (v tomto případě valproátu) a eliminace po redukci dávky .



Pravděpodobně falešná hladina (kontaminace z infuzního setu? nesprávný čas odběru?) nebo tzv. redistribuce do centrálního kompartmentu. Pravděpodobně je chybná hladina.

Farmakodynamické lékové interakce

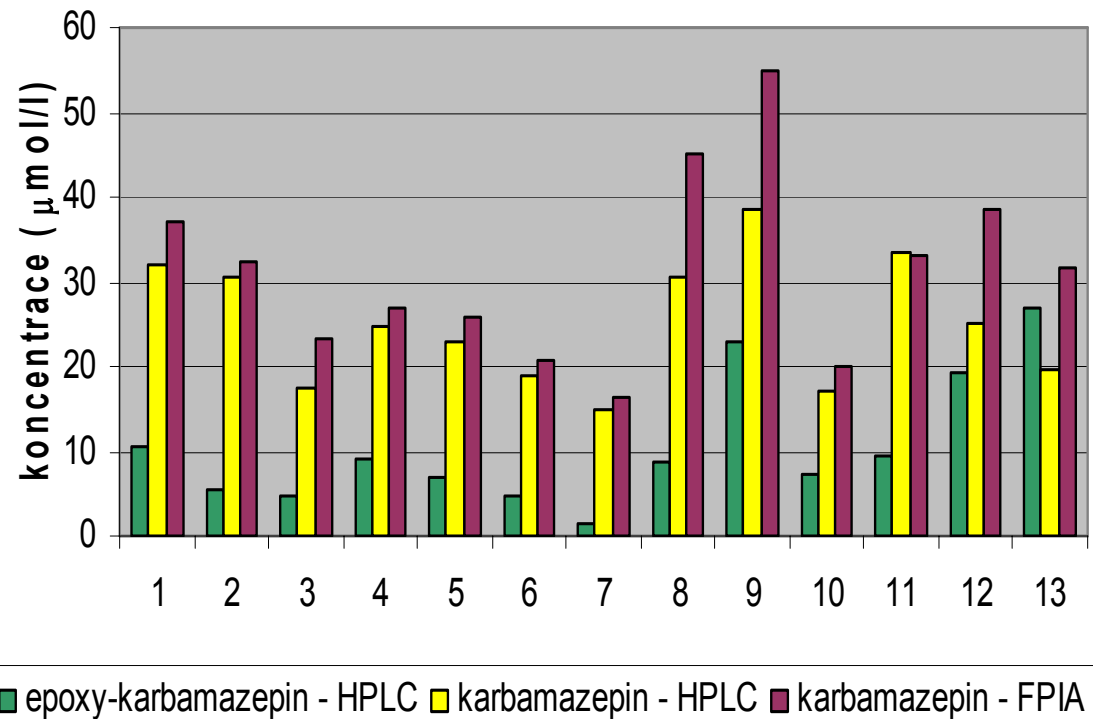


- **Valproová kyselina a valnoktamid interagují s karbamazepinem, inhibují mikrosomální epoxid hydrolasu (mEH), enzym zodpovědný za štěpení karbamazepin-10,11 epoxidu na neaktivní metabolit.**
- **Inhibicí mEH způsobují valproová kyselina a valnoktamid zesílení aktivního metabolitu, prodlužují efekt karbamazepinu a zpožďují jeho exkreci.**
- **VPA působí jako inhibitor v kombinaci s PB (Pozor: PB intoxikace po přidání PB/PRM k VPA, tedy pozdní efekt).**

- **V kombinaci s KBZ, VPA inhibuje redukci metabolitu KBZ-epoxidu, což vede k předávkování KBZ-epoxidem.**
- **Z počátku VPA může nahradit protein vázající KBZ a zejména PHT (Pozor: PHT intoxikace je způsobená volnou frakcí PHT v krvi – bez zvýšení koncentrace celkového PHT – pokud je přidána VPA).**
- **Kombinace KBZ, LTG může mít příznaky předávkování KBZ (závratě, nausea, dvojité vidění) – způsobeno pravděpodobně zvýšením KBZ-epoxidu.**
- **V takových případech je nezbytné snížit dávku KBZ o 10-20 % (možné i jako prevence v případě, kdy hladina KBZ je již vysoká před přidáním LTG).**

Porovnání FPIA a HPLC k stanovení karbamazepinu a metabolitu (10,11-epoxid)

	HPLC	HPLC	FPIA
Pac	CBZ-E	CBZ	CBZ
1	10,6	31,9	37,0
2	5,3	30,6	32,4
3	4,6	17,6	23,1
4	9,1	24,6	27,0
5	7,0	23,1	25,7
6	4,6	18,8	20,6
7	1,5	14,9	16,4
8	8,7	30,5	45,3
9	23,0	38,5	55,0
10	7,2	17,2	20,1
11	9,4	33,6	33,2
12	19,4	24,9	38,7
13	27,0	19,8	31,5



Děkuji Vám za pozornost