



Gyógyszerinterakciók
Online kerekasztal
2023. február
Dr. Selmeci Eszter

	Description	Examples	Prevention	Management
Type A	Related to the known mechanism of action of the drug; common (1–10%) or very common (>10%); acute; dependent on dose or serum concentration; predictable; reversible	Drowsiness, lethargy, tiredness, fatigue, insomnia; dizziness, unsteadiness, vertigo, imbalance, ataxia, diplopia, tremor; cognitive impairment; irritability, aggressive behaviour, depression; gastrointestinal symptoms; hyponatraemia; paresthesias	Select an antiepileptic drug with a profile of tolerability suitable to the characteristics and preferences of the patient; start at low doses; up-titrate gradually; target the lowest effective maintenance dose	Reduce dose; modify the dosing scheme; discontinue antiepileptic drug if measures to prevent or ameliorate toxicity are ineffective
Type B	Related to the individual vulnerability (immunological, genetic, or other mechanism); uncommon (0.1–1%) or rare (<0.1%); develop during the first few weeks of treatment; unpredictable; high morbidity and mortality; reversible	Skin rashes, severe mucocutaneous reactions (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome); aplastic anaemia, agranulocytosis; hepatotoxic effects, pancreatitis; angle closure glaucoma; aseptic meningitis	Avoid (or use very cautiously) specific antiepileptic drugs in high-risk groups; start at low doses; up-titrate gradually	Discontinue antiepileptic drug promptly; symptomatic or supportive management; substitute antiepileptic drug with least risk for cross-reactivity reactions or worsening of underlying condition
Type C	Related to the cumulative dose of the drug; common (1–10%); chronic; mostly reversible	Decreased bone mineral density; weight gain, weight loss; folate deficiency; connective tissue disorders; hirsutism, gingival hypertrophy; alopecia; visual field loss	Select an antiepileptic drug with a tolerability profile suitable to the characteristics and preferences of the patient	Symptomatic or replacement treatment (eg, calcium, vitamin D, folic acid) as needed; discontinuation of antiepileptic drug if required
Type D	Related to prenatal exposure to the drug (eg, teratogenesis) or carcinogenesis; uncommon (0.1–1%); delayed; dose dependent; irreversible	Birth defects; neurodevelopmental delay in the offspring; pseudolymphoma	If possible, avoid valproate, phenobarbital, and polytherapy in women of childbearing potential; aim at low-risk monotherapies at the lowest effective dose before pregnancy; avoid discontinuation or major treatment changes during pregnancy	..
Type E	Adverse drug interactions; common (1–10%); predictable; reversible	Increased risk of skin rash after adding lamotrigine to valproate; reduced seizure control after adding the combined contraceptive pill to lamotrigine; reduced effectiveness of warfarin after adding carbamazepine; increased risk for CNS neurotoxicity after combination of sodium-channel-blocking antiepileptic drugs	Avoid unnecessary polytherapy; choose concurrent drugs with low potential for adverse drug interactions	Adjust doses according to clinical response and, if necessary, drug concentrations in serum

Table 3: Adverse effects of antiepileptic drugs based on a modified version of the WHO classification

Category	Target molecule	Antiepileptic drugs
Ion-channel modulators (reduce neuronal excitability)	Calcium ion channel	Ethosuximide
		Gabapentin ^a
		Pregabalin ^a
	Potassium ion channel	Retigabine (ezogabine) ^a
		Carbamazepine
	Sodium ion channel	Eslicarbazepine ^a
		Lacosamide ^a
		Lamotrigine ^a
		Oxcarbazepine ^a
		Phenytoin
		Rufinamide ^a
Enhancers of GABAergic transmission (enhance inhibitory neurotransmission)	GABA _A	Clobazam
		Clonazepam
		Diazepam
		Phenobarbital
	GABA transporter	Tiagabine ^a
	GABA transaminase	Vigabatrin ^a

Mellékhatásprofil:
szédülés, ataxia,
diplopia, nystagmus

Mellékhatásprofil:
szédülés, szedáció,
nytagmus

Modulators of presynaptic machinery	SV2A	Levetiracetam ^a
Selective postsynaptic inhibitors of excitatory neurotransmission (reduce excitatory neurotransmission)	AMPA receptor	Perampanel ^a
Multiple modes of action	Sodium ion channel, GABA _A receptors, NMDA receptors	Felbamate ^a
	Sodium ion channel, AMPA/kainate receptors, GABA _A receptors	Topiramate ^a
	Sodium ion channel, GABA turnover, NMDA receptors	Valproate

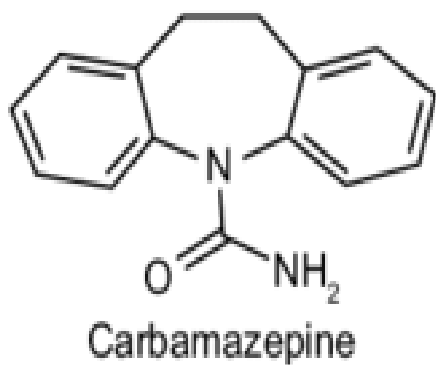
Mellékhatásprofil: szédülés, felhangoltság, szorongás

Mellékhatásprofil: tremor, szédülés, GI panaszok
B típusú r.: hepatotoxicitás, pancreatitis

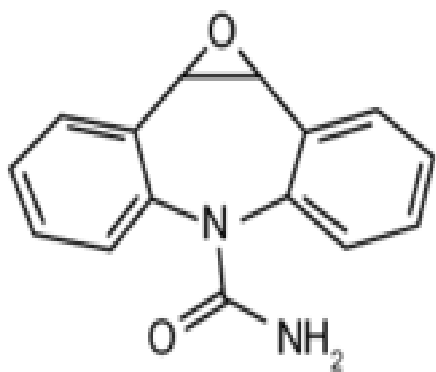
Note: ^aSecond- and third-generation antiepileptic drugs.

Abbreviations: AMPA, α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid; GABA, gamma-aminobutyric acid; NMDA, N-methyl-D-aspartate; SV2A, synaptic vesicle glycoprotein 2A.

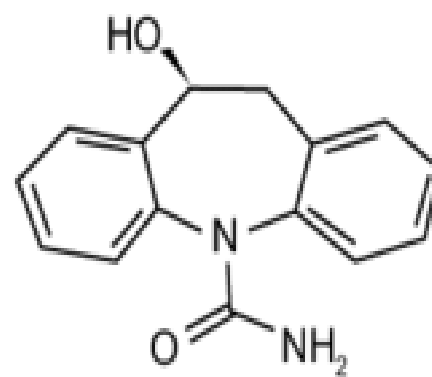
CYP 3A4 induktor



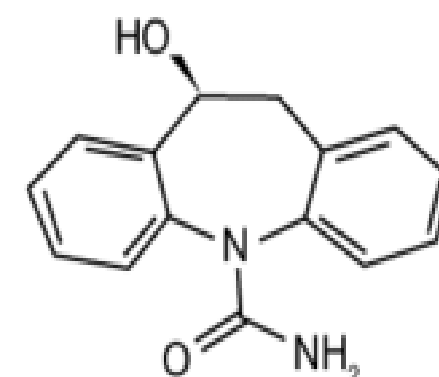
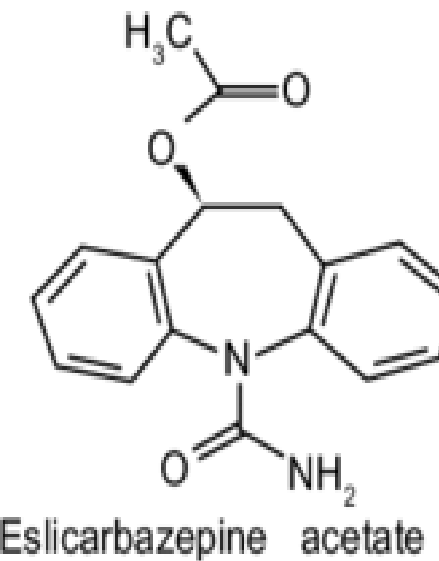
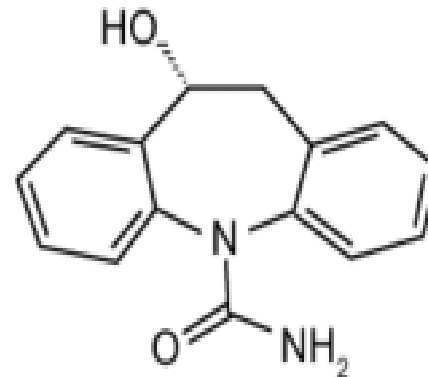
CYP 3A4



4:1



1:4



Feszültségfüggő Na^+ csatornára ható gyógyszerek

CYP 3A4 induktor



1. Carbamazepin

Jellemző interakciók:

Kontraindikált: MAO-I (2 hét!)

Plazmaszintjét növelők: ibuprofen, klaritromicin, ciprofloxacin, fluoxetin, paroxetin (hiponatrémia fokozódhat), tiklopidin, olanzapin

Plazmaszintjét csökkentők: felbamát, fenobarbitál, fenitoin; rifampicin, teofillin

Carbamazepin hatása más gyógyszerekre:

NoAC-ok, warfarin, paracetamol, tramadol, levotiroxin, vorikonazol, **imatinib**, hormonális fogamzásgátlók (ösztrogén komponens)

Carbamazepin-plazmaszint monitorozás

- terápiás tart.: 4 - 12 mikrogramm/ml (17 - 50 mikromol/liter)
- rohamok gyakoriságának hirtelen fokozódása (compliance ellenőrzése)
- terhesség időszakában
- gyermekek, serdülők kezelése során
- feltételezett abszorpciós zavarokban
- feltételezett **toxicitás** esetén, ha kombinált kezelés történik



INTERAKCIÓK

Carbamazepin (induktorok) és az antikoagulánsok

- **Apixaban (Eliquis):** CYP3A4-és P-glycoprotein-mediált metabolizmusának indukálásával csökkenhet a terápiás hatás
 - **Rivaroxaban (Xarelto):** CYP3A4-mediált metabolizmusának indukálásával csökkenhet a terápiás hatás
 - **Edoxaban (Lixiana):** Up to Date /D típusú int.- P-gp és ABCB1 induktor/
 - **Dabigatrán (Pradaxa):** P-gp és ABCB1 induktorok csökkenthetik a Se koncentrációját
 - **Warfarin:** metabolizmusa fokozódhat
 - **Acenokumarol:** metabolizmusa fokozódhat
- } INR kontroll

Feszültségfüggő Na^+ csatornára ható gyógyszerek



2. Oxcarbazepin

A Trileptal-lal együtt adott antiepileptikumok	A Trileptal hatása az egyes antiepileptikumok koncentrációjára	Az antiepileptikumok hatása az MHD koncentrációjára
karbamazepin	0-22%-os csökkenés (karbamazepin-epoxid 30%-os emelkedés)	40%-os csökkenés
klobazám	nem vizsgálták	nincs hatása
felbamát	nem vizsgálták	nincs hatása
lamotrigin	nincs hatása	nincs hatása
fenobarbitál	14-15%-os emelkedés	30-31%-os csökkenés
fenitoin	0-40%-os emelkedés	29-35%-os csökkenés
valproinsav	nincs hatása	0-18%-os csökkenés

- oxcarbazepin és az MHD (monohidroxi szárm.) gátolja a CYP 2C19-et
- gyenge induktora a CYP 3A4-nek és a CYP 3A5-nek

3. Eslicarbazepin

- ✓ CYP3A4 és az UDP-glükuronil-transzferáz gyenge induktora
- ✓ eslicarbazepin gátolja a CYP2C19 enzimet

Feszültségfüggő Na⁺ csatornára ható gyógyszerek

4. Fenitoin

- klinikailag hatékony szérumszint 10-20 mg/l
- CYP2C9 enzim metabolizálja (CYP2C9*2, CYP2C9*3 variánsok)
- Magas fehérjekötődés jellemzi.
- Orbáncfűvel szedni ellenjavallt.
- A fenitoint szedő betegek hypothyreoidizmus diagnosztizálására a TSH meghatározás alkalmas (tiroxin per. metabolizmusát fokozza). Vércukor teszteket befolyásolhatja. Folsavszintet csökkentheti.



5. Zonisamid (benzizoxazol-származék → SU szárm., KA-I)

- CYP 450 enzimrendszeren nem jellemző int.
- Urolithiasis
- Hematológiai mellékhatások



Feszültségfüggő Na⁺ csatornára ható gyógyszerek

6. Lacosamid

- PR szakasz megnyúlás, antiarritmiás gyógyszerek!
- Alapvetően alacsony interakciós potenciál jellemzi.
- A CYP2C9, CYP3A4 erős inhibitoraival és induktoraival óvatosan.
- OAC (levonorgesztrel, etinilösztadiol) nem befolyásolta a plazmakoncentrációt.



7. Lamotrigin

Metabolizáció: UDP-glükuronil-transzferáz enzimek!

Lassú titrálási folyamat!

1. Valproáttal biterápiában.
2. A lamotrigin glükuronidációját csökkentő vagy növelő gyógyszerekkel együtt.



Lamotrigin



A lamotrigin glükuronidációját jelentősen gátló gyógyszerek	A lamotrigin glükuronidációját jelentősen indukáló gyógyszerek	A lamotrigin glükuronidációját jelentősen nem gátló és nem indukáló gyógyszerek
valproát	fenitoin	oxkarbazepin
	karbamazepin	felbamát
	fenobarbitál	gabapentin
	primidon	levetiracetám
	rifampicin	pregabalin
	lopinavir/ritonavir	topiramát
	etinil- ösztadiol/levonorgesztrel kombináció**	zoniszamid
	atazanavir/ritonavir*	lítium
		bupropion
		olanzapin
		aripiprazol
		lakoamid
		perampanel

Gyakorlati példa

Lázlapon szereplő gyógyszerelés

- Tramalgic 50 mg 2x1 caps.
 - **Sertan 250 mg 2x1 tbl.**
 - Sevenaletta 15 mg Este 1 tbl.
 - Tegretol CR 200 mg 2x1 tbl.
 - Noacid 40 mg Reggel 1 tbl.
-
- sz.e. Emetron iv.
 - Clexane 0,4 ml sc.

Gyógyszeregyeztetést követően

- Tegretol CR 200 mg 2x1 tbl.
- Noacid 40 mg Reggel 1 tbl.
- Frisium 10 mg 2x1 tbl.
- Nitromint retard 2,6 mg 1-1-0
- Medazepam Q 10 mg 2x1 tbl.
- Bisoblock 5 mg Reggel 1 tbl.
- Betoptic szemcsepp 2x1-1 cs.
mindkét szembe
- sz.e. Emetron iv.
- Clexane 0,4 ml sc.

Interakciók



X	CarBAMazepine TraMADol
D	TraMADol PHENobarbital
D	TraMADol Primidone
C	CarBAMazepine PHENobarbital (CYP3A4 Inducers (Strong))
C	CarBAMazepine Primidone (CYP3A4 Inducers (Strong))
C	PHENobarbital (CNS Depressants) Primidone (CNS Depressants)

Anamnézis

A beteget OMSZ szállította osztályunkra. Elmondása szerint ma esti órákban otthonában a sötétben megcsúszott, jobb térdét megütötte. Azóta lábra nem tud. Fejét, mellkasát nem ütötte meg. Egyéb sérülés nem érte.

Ismert betegség: epilepszia

Rendszeresen szedett gyógyszerei (2021.11.02 zj alapján): Sertan 250 mg reggel 1 tbl.-este 1 tbl. Sevenaletta este 1 tbl., Tegretol CR 200 2x1 tbl-t szed

Gyógyszerérzékenység: nincs

1936.
Nőbeteg

GABA rendszeren ható gyógyszerek

Valproát (összetett hatásmechanizmus) **enziminhibitor!**
/glükuronidáció/

- terápiás tartomány: 40-100 mg/l (300-700 $\mu\text{mol/l}$)
- Hatásukat fokozza: neuroleptikumok, MAO-I, antidepresszánsok, bdz, carbamazepin, fenitoin, fenobarbitál, primidon; fehérjekötődés miatt: acetilszalicilsav, kumarin származékok, lamotrigin

- Valproát hatása csökkenhet:

OAC!

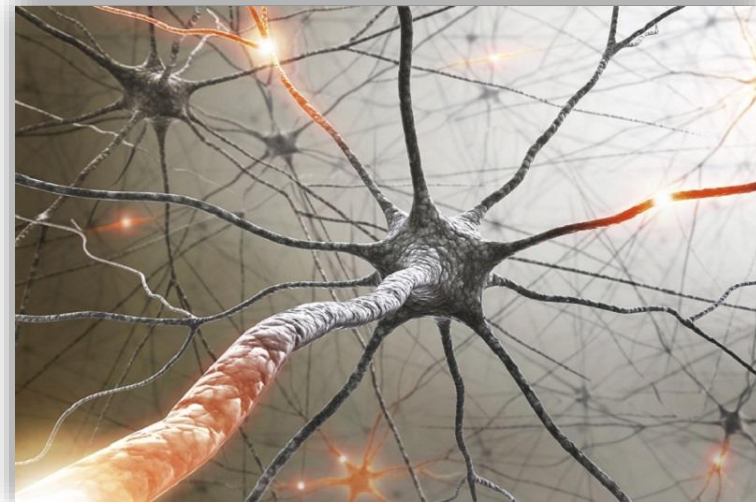
Metamizol (CYP2B6 és a CYP3A4 indukáló)

- Hiperammonémia: fenitoinnal komb.!



Görckszöböt csöckentő gyögzszerek

- AB: imipenem/cilasztatin, meropenem, FQ (cipro, moxi, levofloxacin), metronidazol
- !karbapenemek+valproát→ interakció!
- Opioidok (tramadol)
- TCA-k
- DNRI-k (bupropion)
- Antipszichotikumok
- Teofillin



AED és az orális antikonciptensek

Csökkenti a OAC hatását

- barbiturátok
- carbamazepin
- oxcarbazepin
- fenitoin
- topiramát
- zonisamid
- lamotrigin

Nem befolyásolja az OAC hatását

- levetiracetám
- ***valproát!***
- gabapentin
- vigabatrin
- felbamát
- lacosamid



Levetiracetám

- nincs CYP metabolizmus
- alacsony fehérjekötődés



Brivaracetám

- 10%-ban CYP 2C19 metabolizmus
- alacsony fehérjekötődés



Gyógyszer / Készítmény / Termék	S	T	Kia- dás	F	Adagolás
APIXABANUM ELIQUIS 5 MG FILMTABLETTA 60x buborécsomagolásban	N	F			2X 1 TBL naponta
PANTOPRAZOLUM NOACID 40 MG GYOMORNEDV-ELLENÁLLÓ TABLETTA 28x buborécsomagolásban	N	F			2X 1 TBL naponta
PERINDOPRILUM COVEREX-AS 5 MG FILMTABLETTA 30x pp tartályban	N	F			1X Reggel 1 TBL naponta
MIRTAZAPINUM YAROCEN 30 MG SZÁJBAN DISZPERGÁLÓDÓ TABLETTA 30x buborécsomagolásban (al/al leválasztható takarófoliájú, egységadagot tartalmazó)	N	F			1X Este 1 TBL naponta
ACIDUM VALPROICUM CONVULEX 300 MG RETARD FILMTABLETTA 50x hdpe tartályban	N	F			2X 1 TBL naponta
Lacosamidum COSIM 100 MG FILMTABLETTA 56x buborécsomagolásban	N	F			2X 1 TBL naponta

Konklúzió

- **AED→rohamkontroll (monoterápia (max. dózsisig titrálva)-csere-2. monoterápia-biterápia-politerápia)**
- Életminőség, speciális élethelyzet, betegcsoportok
- AED-k más gyógyszerekkel interakciót adnak
- Politerápiában melyek lesznek a racionális kombinációk?
- AED-k interakcióinak fontossága
- Sudden Unexplained Death in EPilepsy = SUDEP!

Interakciók:

- ☐ Mikor vizsgáljuk?
- ☐ Mikor képezze gyógyszerészi intervenció tárgyát?