



Interakce antiepileptik a léčiv potenciálně použitelných v léčbě COVID-19

MUDr. Jana Zárubová¹, Mgr. Richard Uhrina², Mgr. Antónia Modráková³, MUDr. Miloš Živanský, MBA²

¹Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

²Eisai GesmbH organizační složka, Praha

³Nemocniční lékárna FN Motol, Praha

Léčba epilepsie je komplexní a jejím cílem je dosáhnout a dlouhodobě udržet pacienta bez záchvatů. U 70 % pacientů s epilepsií se to za běžných podmínek daří, u 30 % záchvaty přetrvávají. Výskyt záchvatů mohou u obou skupin zvýšit faktory, které se označují jako rizikové, např. spánková deprivace, teplota, stres atd. V souvislosti se zvyšujícím se počtem pacientů infikovaných COVID-19 v populaci lze předpokládat výskyt této infekce i u lidí s epilepsií. O pacienty s COVID-19 a epilepsií budou pravděpodobně pečovat specialisté z oboru infektologie, pneumologie či intenzivní medicíny, u kterých antiepileptika pochopitelně nejsou v centru jejich odborného zájmu. Snahou autorů je poskytnout informace pro rychlou základní orientaci v oblasti interakcí antiepileptik s léčivy potenciálně použitelnými v léčbě COVID-19.

Infekce virem COVID-19 se často manifestuje horečkou, může být doprovázena úzkostí a spánkovou deprivací. Tyto okolnosti mohou vést k relapsu záchvatů i u jinak dlouhodobě kompenzovaného pacienta nebo ke zhoršení pacienta nekompenzovaného. Doporučuje se snižovat horečku vhodnou antipyretickou medikací a případně i fyzikální ochlazením. Důležité je pokračovat v pravidelném užívání antiepileptické medikace. Nespavost a úzkost je možné zmírnit farmakologicky i nefarmakologicky. V léčbě pacientů s COVID-19 se v současnosti používají i neregistrovaná léčiva a také se zkoušejí některá experimentální léčiva. Využití farmakologických možností na jedné straně zvyšuje pravděpodobnost dosažení významného klinického zlepšení, na druhé straně přináší celou řadu lékových interakcí – tj. situací, kdy při současném podávání dvou nebo více léků dojde ke změně účinku některého z nich. Lékové interakce jsou jednou z nejčastějších příčin chybného léčení i v rozvinutých zemích, zvláště u pacientů ve starším věku, kvůli polyterapii, s prevalencí 20–40 %. Záměrem autorů tohoto článku je uvést ty nejvýznamnější z nich.

Znalost klíčových lékových interakcí umožňuje předcházet potenciálně závažným nežádoucím účinkům a významnému snížení účinnosti. Umožňuje lékaři adekvátní úpravu dávek podávaných léčiv. S ohledem na předpokládané použití léčiv ze skupiny antiepileptik a zároveň léčiv indikovaných u pacientů s COVID-19 je možné očekávat zejména farmakokinetické interakce.

V klinické praxi je klíčové potenciální lékovou interakci rozpoznat včas a vyhodnotit její možný dopad. Z tohoto důvodu jsou lékové interakce vybraných léčiv kategorizovány do čtyř skupin:

- skupina interakcí bez významného klinického efektu – jedná se o skupinu interakcí, kde se neočekává klinický dopad a je považována za bezpečnou; z pohledu klinické praxe není vyžadována žádná doporučená intervence,
- skupina potenciálních interakcí s mírnou intenzitou; další intervence/monitorování nebo úprava dávek pravděpodobně nebudou zapotřebí,
- skupina potenciálních interakcí, které mohou vyžadovat úpravu dávky nebo aktivní sledování,
- skupina interakcí, v níž by léčiva neměla být, pokud možno, souběžně podávána.

V následujících tabulkách jsou uvedeny interakce antiepileptik a léčiv, u kterých se předpokládá použití v léčbě COVID-19 se závažným průběhem. V tabulce 1 jsou uvedeny jen ty nejrizikovější z nich, v tabulce 2 pak všechny, které se autorům podařilo dohledat. Některá z léčiv proti COVID-19 nejsou pro tuto indikaci registrována a některé patří dokonce mezi experimentální dosud neschválené látky. Před jejich použitím je třeba se dobře seznámit s jejich vlastnostmi z příslušných zdrojů.

Při léčbě antiepileptiky je důležité pravidelné užívání, aby byla zajištěna, pokud možno, stabilní plazmatická koncentrace. V případě vynechání dávky či více dávek se zvyšuje riziko vzniku záchvatu.

Pokud pacient dočasně není schopen perorálního příjmu, je možné podat medikaci do sondy. Pokud nepřijímá sondou, je nutné použít antiepileptikum v parenterální formě (klonazepam, lakosamid, levetiracetam, fenobarbital, fenytoin, valproát).

Některá z léčiv mohou mít prokonvulzivní účinky. Mezi ta nejvýznamnější patří karbapenemy, cefalosporiny, peniciliny, metronidazol, tramadol, petidin, fentanyl, propofol, aminofylin, ale také antimalarika mefloquine a chloroquine. Pokud možno, je dobré se u pacienta s epilepsií této medikací vyhnout, a není-li to možné, pak postupovat s opatrností.

V případě epileptologické komplikace (relapsu nebo kumulace záchvatů, rozvoje status epilepticus, nedostupnosti užívaného antiepileptika v parenterální formě) vzniklé při léčbě COVID-19 se doporučuje konzultovat epileptologa, nejlépe toho, který má pacienta v péči. Pokud to není možné, může pomoci kterýkoliv z lékařů se statutem epileptologa. Jejich seznam a kontakty jsou dostupné na stránkách České ligy proti epilepsii ČLS JEP. <http://www.clpe.cz/seznamstatut.htm>.

Použitá literatura:

1. Epistandardy 2017 – Soubor minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií. <https://www.epistop.cz/ke-stazeni/publikace/item/epistandardy-2>.
2. Státní ústav pro kontrolu léčiv. <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.
3. Russo E, Iannone L. LICE – Lega Italiana Contro l'Epilessia. https://www.lice.it/LICE_ita/commissione_farmaco/commissione_farmaco.php.
4. Liverpool Drug Interaction Group. Liverpool COVID-19 Interactions. <https://www.covid19-druginteractions.org/>.
5. Krzeminski P, Lesiak A, Narbutt J. Seizures as a rare adverse effect of chloroquine therapy in systemic lupus erythematosus patients: a case report and literature survey. *Pdia* 2018; 35: 429–430.
6. Sutter R, Rüegg S, Tschudin-Sutter S. Seizures as adverse events of antibiotic drugs: a systematic review. *Neurology* 2015; 85: 1332–1341.
7. Zaccara G, Perucca E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic Disorders* 2014; 16: 409–431.
8. Palleria C, et al. Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. *J Res Med Sci* 2013; 18: 601–61.
9. Johannessen SI, Landmark CJ. Antiepileptic drug interactions – principles and clinical implications. *Curr Neuropharmacol* 2010; 8: 254–267.
10. Květina J, Grundmann M. Farmakologické interakce. *Klinická farmakologie a farmacie* 2003; 17: 17–21.
11. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *The Lancet Neurology* 2003; 2: 473–481.
12. Malcangi G, Fraticelli P, Palmieri C, Cappelli M, Danieli G. Hydroxychloroquine – induced seizure in a patient with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology International* 2000; 20: 31–33.
13. Hantson Ph Léonard F, Maloteaux JM, Mahieu P. How Epileptogenic are the Recent Antibiotics? *Acta Clinica Belgica* 1999; 54: 80–87.
14. Lexicomp – Clinical Drug Information. <https://online.lexi.com/lco/action/login>. Viděno 31. březen 2020.

Tabulka 1. Rizikové interakce antiepileptik a vybraných léčiv používaných při léčbě COVID-19

	Hydroxychlorochin	Klarithromycin	Doxycyklin	Paracetamol	Lopinavir/Ritonavir	Metylprednisolon	Remdesivir	Flukonazol
Fenobarbital	potenciálně snížená expozice hydroxychlorochinu	nepředvídatelná expozice klarithromycinu	potenciálně snížená expozice doxycyklinu	potenciálně snížená expozice paracetamolu, hepatotoxicita	potenciálně snížená expozice lopinaviru/ritonaviru	potenciálně snížená expozice metylprednisolonu	potenciálně snížená expozice remdesiviru	potenciálně zvýšená expozice fenobarbitalu
Fenytoin	potenciálně snížená expozice hydroxychlorochinu	nepředvídatelná expozice klarithromycinu	potenciálně snížená expozice doxycyklinu	potenciálně snížená expozice paracetamolu, hepatotoxicita	potenciálně snížená expozice lopinaviru/ritonaviru	potenciálně snížená expozice metylprednisolonu	potenciálně snížená expozice remdesiviru	potenciálně zvýšená expozice fenytoinu
Karbamazepin	potenciálně snížená expozice hydroxychlorochinu	potenciálně snížená expozice klarithromycinu, zvýšené rizika NÚ karbamazepinu	potenciálně snížená expozice doxycyklinu	potenciálně snížená expozice paracetamolu, hepatotoxicita	potenciálně zvýšená expozice karbamazepinu; potenciálně snížená expozice lopinaviru/ritonaviru	potenciálně snížená expozice metylprednisolonu	potenciálně snížená expozice remdesiviru	potenciálně zvýšená expozice karbamazepinu
Primidon	potenciálně snížená expozice hydroxychlorochinu	potenciálně snížená expozice klarithromycinu	potenciálně snížená expozice doxycyklinu	potenciálně snížená expozice paracetamolu, hepatotoxicita	potenciálně snížená expozice primidonu; potenciálně snížená expozice lopinaviru/ritonaviru	potenciálně snížená expozice metylprednisolonu	potenciálně snížená expozice remdesiviru	bez významného efektu
pozn. QT – prodloužení QT/PR intervalu					Návrh intervence pro kliniku			
	Skupina interakcí bez významného klinického efektu.				Nejsou třeba intervence			
	Skupina potenciálních interakcí s mírnou intenzitou.				Doporučuje se klinicky sledovat případnou interakci			
	Skupina potenciálních interakcí, které mohou vyžadovat úpravu dávky				Doporučuje se aktivní monitorování (EKG, plazmatické hladiny, atd.)			
	Skupina interakcí, kde se nedoporučuje společné podávání				Doporučuje se konzultovat s klinickým farmakologem/farmaceutem			

	Hydroxychlorochin	Klarithromycin	Azithromycin	Amoxicilin/klavulanát	Kotrimoxazol	„Fluorchinolony (Ciprofloxacin, Moxifloxacin)“	Doxycyklin	Paracetamol	Metamizol	Lopinavir/Ritonavir	Metylprednisolon	Remdesivir	Oseltamivir	Tocilizumab	Flukonazol
Brivaracetam	potenciálně zvýšená expozice brivaracetamu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	potenciálně snížená expozice brivaracetamu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu
Eslikarbazepin acetát	potenciálně snížená expozice hydroxychlorochinu	nepředvídatelná expozice klarithromycinu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	potenciálně snížená expozice lopinaviru/ritonaviru; CAVE QT	bez významného efektu	potenciálně snížená expozice remdesiviru	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu
Fenobarbital	„potenciálně snížená expozice hydroxychlorochinu	nepředvídatelná expozice klarithromycinu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	potenciálně snížená expozice doxycyklinu	potenciálně snížená expozice paracetamolu, hepatotoxicita	bez významného efektu	potenciálně snížená expozice lopinaviru/ritonaviru	potenciálně snížená expozice metylprednisolonu	potenciálně snížená expozice remdesiviru	bez významného efektu	potenciálně snížená expozice fenobarbitalu	potenciálně zvýšená expozice fenobarbitalu
Fenytoin	potenciálně snížená expozice hydroxychlorochinu	nepředvídatelná expozice klarithromycinu	bez významného efektu	bez významného efektu	potenciálně zvýšená expozice fenytoinu, riziko NÚ	potenciálně snížená expozice fenytoinu	potenciálně snížená expozice doxycyklinu	potenciálně snížená expozice paracetamolu, hepatotoxicita	bez významného efektu	potenciálně snížená expozice lopinaviru/ritonaviru	potenciálně snížená expozice metylprednisolonu	potenciálně snížená expozice remdesiviru	bez významného efektu	potenciálně snížená expozice fenytoinu	potenciálně zvýšená expozice fenytoinu
Gabapentin	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu
Karbamazepin	potenciálně snížená expozice hydroxychlorochinu	potenciálně snížená expozice klarithromycinu, zvýšení rizika NÚ karbamazepinu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	potenciálně zvýšená expozice karbamazepinu	potenciálně snížená expozice doxycyklinu	potenciálně snížená expozice paracetamolu, hepatotoxicita	bez významného efektu	potenciálně zvýšená expozice karbamazepinu; potenciálně snížená expozice lopinaviru/ritonaviru	potenciálně snížená expozice metylprednisolonu	potenciálně snížená expozice remdesiviru	bez významného efektu	potenciálně snížená expozice karbamazepinu	„potenciálně zvýšená expozice karbamazepinu“
Klonazepam	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	potenciálně zvýšená expozice karbamazepinu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	potenciálně zvýšená expozice klonazepamu
Lakosamid	bez významného efektu	potenciálně zvýšená expozice lakosamidu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	CAVE QT	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu
Lamotrigin	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	potenciálně snížená expozice lamotriginu	bez významného efektu	potenciálně snížená expozice lamotriginu (o 50%)	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu
Levetiracetam	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu
Perampanel	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	potenciálně zvýšená expozice perampanelu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu
Pregabalin	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu
Primidon	potenciálně snížená expozice hydroxychlorochinu	potenciálně snížená expozice klarithromycinu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	potenciálně snížená expozice doxycyklinu	potenciálně snížená expozice paracetamolu, hepatotoxicita	bez významného efektu	potenciálně snížená expozice primidonu; potenciálně snížená expozice lopinaviru/ritonaviru	potenciálně snížená expozice metylprednisolonu	potenciálně snížená expozice remdesiviru	bez významného efektu	potenciálně snížená expozice primidonu	bez významného efektu
Rufinamid	potenciálně snížená expozice hydroxychlorochinu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	potenciálně snížená expozice lopinaviru/ritonaviru	bez významného efektu	potenciálně snížená expozice remdesiviru	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu
Topiramát	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu
Valproová kys.	bez významného efektu	potenciálně zvýšená expozice valproátu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	potenciálně zvýšená expozice lopinaviru/ritonaviru (o 38 %)“	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu
Zonisamid	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu
Klarithromycin	CAVE QT	x	CAVE QT	bez významného efektu	bez významného efektu	CAVE QT	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	potenciálně zvýšená expozice klarithromycinu; CAVE QT	potenciálně zvýšená expozice metylprednisolonu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	CAVE QT
Azithromycin	CAVE QT	CAVE QT	x	bez významného efektu	bez významného efektu	CAVE QT	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	CAVE QT	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	CAVE QT
Amoxicilin/klavulanát	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	x	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu
Kotrimoxazol	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	x	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu
Fluorchinolony	CAVE QT	CAVE QT	CAVE QT	bez významného efektu	bez významného efektu	x	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	potenciálně snížená expozice moxifloxacinu (ciprofloxacin ok); CAVE QT	nedoporučená kombinace, zvýšené riziko ruptury šlach	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	CAVE QT
Doxycyklin	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	x	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu
Flukonazol	potenciálně snížená expozice hydroxychlorochinu	CAVE QT	CAVE QT	bez významného efektu	bez významného efektu	CAVE QT	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	bez významného efektu	x
Závažnost interakce	Návrh intervence pro kliniky														pozn.: QT – prodloužení QT/PR intervalu; NÚ – nežádoucí účinky
	Skupina interakcí bez významného klinického efektu.	Nejsou třeba intervence													
	Skupina potenciálních interakcí s mírnou intenzitou.	Doporučuje se klinicky sledovat případnou interakci													
	Skupina potenciálních interakcí, které mohou vyžadovat úpravu dávky.	Doporučuje se aktivní monitorování (EKG, plazmatické hladiny, atd.)													
	Skupina interakcí, kde se nedoporučuje společně podávání.	Doporučuje se konzultovat s klinickým farmakologem/farmaceutem													