

Wybrane farmakokinetyczne interakcje leków w trakcie leczenia padaczki. Część II

Selected pharmacokinetic drug interactions during treatment of epilepsy. Part II

Klinika Neurologii i Epileptologii, Katedra Chorób Układu Nerwowego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Adres do korespondencji: Klinika Neurologii i Epileptologii, Katedra Chorób Układu Nerwowego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi,

ul. Zeromskiego 113, 90-549 Łódź, e-mail: centurio@mp.pl, magda-kacperska@o2.pl

Praca finansowana z grantów UM w Łodzi nr 502-03/5-062-01/502-54-111 oraz 502-03/5-062-01/502-54-102

Streszczenie

Padaczka to choroba o nieznanym do końca etiologii, charakteryzująca się występowaniem nieprovokowanych napadów padaczkowych. Napad padaczkowy to z kolei przejściowa zmiana reaktywności lub zmiana stanu fizjologicznego części bądź całego mózgu. Napady dzielą się na: częściowe, uogólnione i niesklasyfikowane. Pojęcie padaczki lekoopornej może się wydawać oczywiste i zrozumiałe, niemniej jednak nie opracowano dotychczas powszechnie uznawanej szczegółowej definicji. W efekcie lekarze i badacze stosują bardzo różne kryteria, a w niektórych przypadkach nawet rezygnują z dokładnych kryteriów, co znacznie utrudnia porównywanie wyników badań klinicznych i tworzenie wytycznych. W leczeniu padaczki nie występuje jeden standardowy sposób postępowania. Celem terapii padaczki jest całkowita kontrola napadów i uzyskanie jak najmniejszych objawów niepożądanych podczas leczenia lekami przeciwpadaczkowymi. Lek powinien być dostosowany do typu napadu lub zespołu padaczkowego, częstości i ciężkości napadów. Wybór leków zależy od rodzaju napadów, przykładowo w napadach pierwotnych uogólnionych stosowany jest kwas walproinowy, natomiast we wtórnie uogólnionych i częściowych – karbamazepina. Leki starszej generacji (fenytoina, fenobarbital, prymidon) powoli wychodzą z użycia. Mogą być jednak przepisywane z powodu indywidualnych wskazań. Jest też bardzo duża grupa nowych leków (lamotrygina, wigabatryna, okskarbazepina, gabapentyna, lewetyracetam, felbamat, topiram, tiagabina), które stają się coraz bardziej popularne. Pojawienie się leków nowej generacji dało im pewną przewagę w stosunku do starszych leków. Cechują je: większa swoistość działania, lepsze właściwości farmakokinetyczne, lepsza ocena klinicznych prób i słabsze objawy niepożądane. Z badań klinicznych i z bezpośrednich obserwacji wynika, iż są to leki bardzo przydatne w niektórych typach padaczek. Nie ulega wątpliwości, że potrzebne są dalsze badania i obserwacje. W niniejszym artykule przedstawiono krótki przegląd właściwości farmakokinetycznych wybranych leków, a także potencjalne interakcje między nimi. Prawidłowo przebiegające procesy wchłaniania, metabolizmu, dystrybucji i eliminacji leków warunkują odpowiednią skuteczność terapeutyczną. Na powodzenie leczenia mogą także znacząco wpłynąć interakcje farmakokinetyczne i farmakodynamiczne.

Słowa kluczowe: metabolizm leków, reakcja pierwszej fazy, oksydacja leków, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP3A4, reakcja drugiej fazy, glukuronidacja, kwas walproinowy, UDP-glukuroniltransferazy, eliminacja leku

Summary

Epilepsy is a disease of unknown cause to the end, mainly characterized by the occurrence of unprovoked seizures. A seizure is a temporary change, in turn, reactivity or physiological change in part or whole brain. Seizures are divided into partial, generalized and unclassified. The concept of drug-resistant epilepsy may seem somewhat obvious and intuitively understandable, but not yet developed a detailed definition of commonly accepted. As a result, doctors and researchers use very different criteria and, in some cases, even give up the precise criteria, which makes it difficult to compare the results of clinical trials and the development of practical guidelines. In the treatment of epilepsy, there is no one standard way to proceed. The aim of epilepsy treatment is complete seizure control and

getting the least side effects during treatment with antiepileptic drugs. The drug should be tailored to the type of seizure or epilepsy syndrome, the frequency and severity of seizures. The choice depends on the type of drug seizures, for example, primary generalized seizures, valproic acid is used, and secondarily generalized seizures and partial carbamazepine. Older-generation drugs (phenytoin, phenobarbital, primidone) is slowly becoming obsolete. However, may be prescribed for specific indications. There is also a large group of new drugs (lamotrigine, vigabatrin, oxcarbazepine, gabapentin, levetiracetam, felbamat, topiramate, tiagabine), which are becoming increasingly popular. The emergence of a new generation of drugs gave them some advantage over older-generation drugs. They are characterized by greater specificity of action, improved pharmacokinetic properties, better evaluation of clinical trials and less side effects. These drugs are in clinical trials, and direct observation of lessons can be drawn that they are very useful in some types of epilepsy. There is no doubt that further research and observation. This article presents a brief overview of the pharmacokinetic properties of selected drugs as well as potential interactions between them. Properly processes of absorption, metabolism, distribution and elimination of drugs determine the appropriate therapeutic efficacy. The success of treatment can also significantly affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions.

Key words: metabolism of drugs, the reaction of the first phase oxidation of drugs, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP3A4, reaction of the second phase, glucuronidation, valproic acid, UDP-glucuronosyltransferases, elimination

METABOLIZM LEKÓW

REAKCJE PIERWSZEJ FAZY

Metabolizm pierwszej fazy prowadzi do powstania bardziej hydrofilowych substancji, mniej toksycznych, czasem jednak prowadzi do powstania aktywnych metabolitów (np. w przypadku karbamazepiny, prymidonu). Obejmuje oksydację przez:

- 1) układ monooksygenaz cytochromu P450;
- 2) układ monooksygenaz zawierających flawinę;
- 3) dehydrogenazę alkoholu i aldehydu etylowego;
- 4) monoaminooksydazę oraz peroksydazę;
- 5) redukcję przez układ reduktazy NADP – cytochrom P450 lub przez zredukowane żelazo zawarte w cytochromie P450;
- 6) hydrolizę przez esterazę lub amidazę oraz hydrolazę epoksydu.

Rodzina hemoprotein cytochromu P450 jest odpowiedzialna za metabolizm pierwszej fazy ponad 50% leków oraz za aktywację i inaktywację karcynogenów i toksyn środowiskowych. Ważną funkcją tego mikrosomalnego układu jest również biosynteza i degradacja hormonów i innych endogennych cząsteczek⁽¹⁾. Obecnie znanych jest 57 genów kodujących monooksygenazy cytochromu P450, z czego część nie ma jeszcze zidentyfikowanego substratu i nazywana jest „monooksygenazą sierocą”⁽²⁾. Być może za zmienną aktywność układu w ciągu ontogenezy człowieka odpowiada hormonalna regulacja związana z hormonami płciowymi oraz hormonem wzrostu⁽³⁾. Mechanizm regulacji jest prawdopodobnie częściowo związany z ludzkim jądrowym receptorem dla pregnenu X (hPXR) oraz receptorem dla ksenobiotyków oraz steroidów (SXR), dzięki którym w odpowiedzi na niektóre ksenobiotyki (w tym leki) dochodzi do zwiększonej ekspresji CYP3A4 oraz glikoproteiny-P (znane

również jako MDR1, ABCB1, GP170)⁽⁴⁾. Można zatem spodziewać się, że zwiększonej ekspresji CYP3A4 towarzyszy zawsze zwiększona aktywność glikoproteiny-P i może to mieć implikacje farmakokinetyczne, co stara się przedstawić w części pierwszej.

Oksydacja leków zachodzi w ponad 95% z udziałem cytochromu P450 i polega na wbudowaniu w cząsteczkę leku/ksenobiotyku cząsteczki tlenu, co umożliwia później sprzężenie powstałego produktu z kwasem glukuronowym, siarkowym, tauryną (obecną w niektórych „płynach energetyzujących”) lub glutationem. Zmienia to charakter cząsteczki z lipofilnego na hydrofilowy i tym samym pozwala usunąć taką substancję z moczem lub żółcią. W skład izoenzymów cytochromu P450 wchodzi rodziny i podrodziny wyróżnione na podstawie podobieństw w sekwencji aminokwasów, która zazwyczaj mieści się w przedziale 30–98%. Pokrewieństwo pomiędzy izoenzymami określa cyfra arabska oznaczająca rodzinę (co najmniej 40% identyczności) i duża litera oznaczająca podrodzinę (ponad 55% identyczności); kolejna cyfra arabska informuje, o jakim konkretnym izoenzymie jest mowa⁽⁵⁾.

CYP2D6

Obecnie znanych jest około 48 substancji będących lekami, które są substratem dla tego enzymu, w związku z czym CYP2D6 odpowiada za metabolizm około 25% używanych w obrocie leków⁽⁶⁾. Wśród tych leków nie ma leków przeciwpadaczkowych, ale warto pamiętać, że substratami są: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, SSRI, neuroleptyki, beta-blokery oraz leki antyarytmiczne. Genetyczne warianty tego enzymu prowadzą do czterech fenotypów ważnych klinicznie:

- 1) PM (*poor metabolizer*) – brak lub niewielka aktywność enzymu;
- 2) IM (*intermediate metabolizer*) – pośrednia wartość aktywności enzymu;

- 3) EM (*efficient/extensive metabolizer*) – „normalna” aktywność enzymu;
- 4) UM (*ultra-rapid metabolizer*) – aktywność większa niż „normalna”⁽⁷⁾.

Ze względu na zróżnicowany fenotyp występujący między innymi w populacji rasy kaukaskiej zaleca się, aby leki przeciwdepresyjne i neuroleptyki były podawane w różnych dawkach⁽⁸⁾. Osoby z fenotypem PM są narażone na występowanie działań niepożądanych leków, w związku z czym powinny otrzymywać niskie dawki leków, aby osiągnąć efekt terapeutyczny i uniknąć działań niepożądanych leku. Osoby z fenotypem UM bardzo szybko metabolizują lek, więc nie osiąga on stężenia terapeutycznego lub pomiędzy dawkami dochodzi do spadku stężenia leku poniżej terapeutycznego, dlatego osoby te, aby osiągnąć efekt terapeutyczny, powinny otrzymywać większe dawki lub/i w krótszych odstępach czasu.

Pomimo braku bezpośredniego związku z metabolizmem leków przeciwpadaczkowych zdecydowano się przedstawić w zasadzie najlepiej przebadany genetycznie izoenzym, aby nakreślić złożoność tematu i ułatwić interpretację niżej zamieszczonych informacji.

CYP2C9 i CYP2C19

Lekiem przeciwpadaczkowym metabolizowanym przez enzymy CYP2C9 i CYP2C19 jest fenytoina. W większości (90%) fenytoina jest metabolizowana przez CYP2C9, a pozostałe 10% hydroksylacji przypada na CYP2C19⁽⁹⁾. W badaniach populacyjnych wykazano, że polimorfizm i mutacje w obu genach CYP2C odgrywają istotną rolę w farmakokinetyce tego leku. I tak defektywny/nieaktywny jeden allel CYP2C9 powoduje istotny wzrost stężenia fenytoiny w surowicy i może przyczyniać się do wystąpienia działań niepożądanych, podobnie jest w CYP2C19, ale tutaj znaczenie kliniczne mają supramaksymalne dawki – choć tu dane są nie jednoznaczne^(10,11).

Kolejny lek przeciwpadaczkowy o dość złożonym i nie w pełni poznany metabolizm, który jest substratem dla CYP2C19, stanowi **prymidon**. Ulega on biotransformacji (głównie w wątrobie) do czynnych biologicznie metabolitów: fenobarbitalu – około 15%, fenyloetylamonamidu – około 80%⁽¹²⁾ oraz do parahydroksyprymidonu⁽¹³⁾. Obecnie nie jest znany wpływ poszczególnych alleli CYP2C19 na metabolizm prymidonu, jednak z badań populacyjnych wynika, że u rasy kaukaskiej (u której fenotyp PM występuje u 2,8%, natomiast fenotyp UM u 4,2%⁽¹⁴⁾) mogą wystąpić objawy niepożądane, a także że przy standardowo stosowanych dawkach terapia może okazać się nieskuteczna.

Kolejnym lekiem, który ma złożoną biotransformację, jest **klobazam**. Jest on metabolizowany do częściowo aktywnych metabolitów, w tym N-desmetyl-klobazamu, w którego metabolizmie istotną rolę odgrywa CYP2C19⁽¹⁵⁾. Izoenzym CYP2C9 nie posiada silnego inhibitora, czyli takiego związku, który powoduje wzrost AUC ponad 5 razy. Ma jednak umiarkowane inhibitory

(podnosi AUC mniej niż 5 razy, ale więcej niż 2 razy). Substancją zwiększającą ekspresję CYP2C9 (aktywator) jest delta-9-tetrahydrokannabinol, który jest obecny w marihuanie, co może powodować, że osoby stosujące tę substancję psychoaktywną mają szybszy metabolizm – np. fenytoiny⁽¹⁶⁾.

CYP2E1

W związku z częstym szkodliwym spożywaniem alkoholu w polskim społeczeństwie warto pamiętać, że etanol jest induktorem i jest jednocześnie metabolizowany przez CYP2E1, a często stosowany w uzależnieniu disulfiram to silny inhibitor tego enzymu i może powodować tzw. reakcję antabusową. Sam wpływ etanolu na funkcje najważniejszego izoenzymu CYP3A4 polega na stabilizowaniu hydrofobowych wiązań w miejscu aktywnym enzymu oraz wzrostu ekspresji tego enzymu – przynajmniej w ludzkich makrofagach⁽¹⁷⁾. Obserwacja ta może wyjaśniać częste sytuacje w izbach przyjęć, kiedy osoby uzależnione odpowiadają dopiero na zdecydowanie wyższe dawki benzodiazepin niż standardowo stosowane.

CYP3A4

Najważniejszy z farmakologicznego punktu widzenia jest izoenzym CYP3A4, który odpowiada za metabolizm około 60% stosowanych leków i w największym stopniu ulega ekspresji w mikrosomach w stosunku do innych izoenzymów. Stwierdzono jego obecność głównie w jelicie cienkim, wątrobie i trzustce, gdzie ulega ekspresji wraz z glikoproteiną P⁽¹⁸⁾. Można stwierdzić jego obecność również w mózgu⁽¹⁹⁾.

Przez ten izoenzym metabolizowane są między innymi leki przeciwpadaczkowe, takie jak: klonazepam⁽²⁰⁾, alprazolam⁽²¹⁾, diazepam⁽²²⁾, midazolam⁽²³⁾, zonisamid⁽²⁴⁾, karbamazepina⁽²⁵⁾.

Oprócz wymienionych enzym ten metabolizuje: antybiotyki makrolidowe, nifedypinę, cyklosporynę, chinidynę, steroidy, w tym testosteron. CYP3A4 wykazuje zatem powinowactwo do różnego rodzaju substratów, stan ten tłumaczy się mnogimi interakcjami allosterycznymi, zdolnością do oligomeryzacji i tym samym zmianami konformacyjnymi enzymu^(26,27).

Szczegółowe omówienie pozostałych reakcji związanych z pierwszą fazą przekracza ramy niniejszego opracowania. Istnieją liczne opracowania łączące metabolizm leków przeciwpadaczkowych, przedstawiające zróżnicowane poglądy – zainteresowanych odsyłamy do najnowszych publikacji.

METABOLIZM DRUGIEJ FAZY

Metabolizm drugiej fazy zazwyczaj kończy biologiczną aktywność ksenobiotyku dzięki reakcji: **glukuronidacji, acetylacji, metylacji i sulfuracji**. Reakcje te są katalizowane przez: UDP – glukuronilotransferazy (UGT), N-acetylotransferazę (NAT), S-transferazę glutationową (GST),

S-metylotransferazę tiopuryny (TPMT), sulfotransferazy. Najistotniejsze znaczenie w metabolizmie leków przeciwpadaczkowych ma grupa glukuronylotransferaz.

Glukuronidacja jest podstawowym mechanizmem usuwania substancji lipofilnych ze względu na mechanizm sprzęganiu tych substancji z kwasem glukuronowym dzięki obecności UDP-glukuronylotransferaz. Obecnie znanych jest około 19 ludzkich izoenzymów odgrywających istotną rolę w przemianach ksenobiotyków/leków⁽²⁸⁾. Enzymy te znajdują się w gładkiej siateczce endoplazmatycznej, co prawdopodobnie jest niezbędne do prawidłowego działania enzymu. Izoenzymy dzielone są ze względu na podobieństwa w sekwencji aminokwasów na dwie główne rodziny: UGT1(A) i UGT2(A,B,C). Izoenzymy rodziny UGT1A generowane są przez alternatywne składanie eksonów genu znajdującego się na chromosomie 2(2q37), natomiast klastery (*cluster*) genów rodziny UGT2 zostały zmapowane na chromosomie 4(4q13) i kodują konkretne izoenzymy. Naturalnymi substratami dla rodziny 1A są: bilirubina, steroidy, retinoidy oraz hormony tarczycy, natomiast dla 2B: kwasy żółciowe, niektóre lipidy, kwasy tłuszczowe. Do leków, które metabolizują te enzymy, zalicza się: morfinę, kodeinę, NLPZ (acetoaminofenon, naproksen), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne^(28,29).

Dwa leki przeciwpadaczkowe – lamotrygina i kwas walproinowy – są w głównej mierze usuwane z organizmu dzięki wcześniejszej glukuronidacji. W przypadku lamotryginy jest to UDP-glukuronylotransferaza (UGT) 1A4, który to izoenzym metabolizuje jeszcze inne substancje, takie jak: imipramina, amitryptylina, nikotyna⁽²⁸⁾, kłozapina⁽³⁰⁾. Zatem można się spodziewać potencjalnie niekorzystnego wpływu jednoczesnego stosowania wyżej wymienionych leków na tym poziomie metabolizmu. Prawdopodobnie nadmierna aktywacja UGT1A4 w czasie ciąży, związana z 17-beta-estradiolem, prowadzi do obniżenia stężenia lamotryginy w surowicy⁽³¹⁾. Nadmierna aktywacja UGT1A4, hipalbuminemia w konsekwencji mogą prowadzić u ciężarnych do wystąpienia napadów padaczkowych i tym samym zagrażać płodowi i jego matce. Aby uniknąć takich zdarzeń, należy przed ciążą ustalić tak zwane „referencyjne stężenie lamotryginy”, następnie monitorować od chwili poczęcia co 4 tygodnie stężenie lamotryginy i jeśli stężenie leku spadnie poniżej wcześniej wyznaczonej wartości referencyjnej, zwiększyć dawkę leku o 20–25%. W okresie połogu powinno się dokonywać oznaczenia co 1 tydzień i jeśli wzrośnie stężenie powyżej wartości referencyjnej, wówczas proponuje się zmniejszenie dawki leku o 20–25%⁽³²⁾. **Zielona herbata** – drugi najczęściej spożywany płyn na świecie – jest induktorem UGT w wątrobie głównie rodziny 1A, co określono w modelu zwierzęcym⁽³³⁾. Należy się zatem spodziewać, że podobna interakcja może występować u ludzi i może być przyczyną zwiększenia eliminacji substancji farmakologicznie czynnych będących substratem dla tych izoenzymów. Innym enzymem, który wykazuje podobne do UGT1A4 powinowactwo do substratów, jest UGT2B10^(34,35).

Kwas walproinowy jest sprzęgany z kwasem glukuronowym w wątrobie za pomocą UGT1A6. Prawdopodobnie na tym etapie dochodzi do ważnej z punktu widzenia klinicyisty interakcji lek – lek⁽³⁶⁾. Na modelu z wykorzystaniem ludzkiej wątroby jednoczesna inkubacja kwasu walproinowego i antybiotyków karbapenemowych – meropenemu i biapenemu – powodowała wzrost aktywności UGT1A6 w przypadku tego pierwszego o 35,4%, a drugiego 20,7%⁽³⁷⁾. Opisano przypadki wystąpienia napadów padaczkowych po podaniu antybiotyków karbapenemowych u pacjentów leczonych między innymi kwasem walproinowym^(38,39). Walproinian wpływa na metabolizm karbamazepiny, hamując hydrolazę epoksydu karbamazepiny (która jest również obecna w tkance nerwowej)⁽⁴⁰⁾ oraz glukuronidację 10,11-trans-diolkarbamazepiny, co odznacza się zmniejszeniem usuwania skoniugowanych pochodnych karbamazepiny i zwiększeniem stężenia epoksydu karbamazepiny – może się to wiązać ze zwiększeniem toksyczności tych leków⁽⁴¹⁾.

Kwas walproinowy wpływa również na metabolizm lamotryginy, powodując wydłużenie $T^{1/2}$ i klirensu tego leku.

Glukuronylotransferazy są obecne w tkance mózgowej zwierząt⁽⁴²⁾ i w śladowych ilościach u ludzi⁽⁴⁰⁾, co dodatkowo przemawia za metabolicznym aspektem lekooporności w padaczce oraz komplikuje nasz pogląd na lekooporność.

ELIMINACJA

Eliminacja leków i ich metabolitów z organizmu zachodzi głównie przez nerki, ale odbywa się również przez żółć, osoczowe esterazy i inne, tzw. mniejsze szlaki. Można zatem powiedzieć, że eliminacja zależy od filtracji kłębuszkowej, wydzielania i wchłaniania kanalikowego.

Lekiem, który w większości wydalany jest przez nerki w postaci niezmienionej, jest topiramata. Jednoczesne stosowanie kwasu walproinowego i benzodiazepin nie zmienia farmakokinetyki leku, natomiast jednoczesne stosowanie karbamazepiny powoduje zwiększenie klirensu topiramatu o około 70%⁽⁴³⁾. Zwiększeniu klirensu topiramatu przypisywana jest indukcja enzymów wątrobowych, jednak opisano również wzrost klirensu nerkowego^(43,44), co już trudniej wyjaśnić.

PODSUMOWANIE

Należy zaznaczyć, że wszystkie wymienione przemiany są procesami dynamicznymi i wzajemnie powiązanymi. W podejściu do pacjenta trzeba zatem uwzględnić jednocześnie wiele różnych i „małych” przyczyn, które w konsekwencji prowadzą do niepowodzenia leczenia – niedostatecznej kontroli napadów i występowania działań niepożądanych. Musimy pamiętać, że każdy organizm reaguje w indywidualny sposób na przyjmowany lek i w niektórych przypadkach nie jesteśmy w stanie tej reakcji przewidzieć. Mamy nadzieję, że przedstawione

informacje pozwolą podejmować racjonalne decyzje u pacjentów przewlekle leczonymi lekami przeciwpadaczkowymi. Nie ulega wątpliwości, że dalsze badania zarówno na modelach zwierzęcych, jak i na ludziach są niezbędne i konieczne, by z sukcesem leczyć i pomagać chorym.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

- Oscarson M., Ingelman-Sundberg M.: CYPalleles: a web page for nomenclature of human cytochrome P450 alleles. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 2002; 17: 491–495.
- Guengerich F.P., Wu Z.L., Bartleson C.J.: Function of human cytochrome P450s: characterization of the orphans. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005; 338: 465–469.
- Kennedy M.: Hormonal regulation of hepatic drug-metabolizing enzyme activity during adolescence. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2008; 84: 662–673.
- Zhang J., Kuehl P., Green E.D. i wsp.: The human pregnane X receptor: genomic structure and identification and functional characterization of natural allelic variants. *Pharmacogenetics* 2001; 11: 555–572.
- Daniel W.A.: Polimorfizm genetyczny działania leków w fazie farmakokinetycznej i farmakodynamicznej – znaczenie farmakologiczne i toksykologiczne. W: Bal J. (red.): *Biologia molekularna w medycynie*. PWN, Warszawa 2008: 261–284.
- Ingelman-Sundberg M.: Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *Pharmacogenomics J.* 2005; 5: 6–13.
- Zanger U.M., Raimundo S., Eichelbaum M.: Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. *Naunyn-Schmiedeberg Arch. Pharmacol.* 2004; 369: 23–37.
- Kirchheiner J., Nickchen K., Bauer M. i wsp.: Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol. Psychiatry* 2004; 9: 442–473.
- Giancarlo G.M., Venkatakrishnan K., Granda B.W. i wsp.: Relative contributions of CYP2C9 and 2C19 to phenytoin 4-hydroxylation in vitro: inhibition by sulfaphenazole, omeprazole, and ticlopidine. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2001; 57: 31–36.
- Rosemary J., Adithan C., Padmaja N. i wsp.: The effect of the CYP2C19 genotype on the hydroxylation index of omeprazole in South Indians. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2005; 61: 19–23.
- Mamiya K., Ieiri I., Shimamoto J. i wsp.: The effects of genetic polymorphisms of CYP2C9 and CYP2C19 on phenytoin metabolism in Japanese adult patients with epilepsy: studies in stereoselective hydroxylation and population pharmacokinetics. *Epilepsia* 1998; 39: 1317–1323.
- Alvin J., Goh E., Bush M.T.: Study of the hepatic metabolism of primidone by improved methodology. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1975; 194: 117–125.
- Hooper W.D., Treston A.M., Jacobsen N.W. i wsp.: Identification of p-hydroxyprimidone as a minor metabolite of primidone in rat and man. *Drug Metab. Dispos.* 1983; 11: 607–610.
- Strom C.M., Goos D., Crossley B. i wsp.: Testing for variants in CYP2C19: population frequencies and testing experience in a clinical laboratory. *Genet. Med.* 2012; 14: 95–100.
- Contin M., Sangiorgi S., Riva R. i wsp.: Evidence of polymorphic CYP2C19 involvement in the human metabolism of N-desmethyloclobazam. *Ther. Drug Monit.* 2002; 24: 737–741.
- Bland T.M., Haining R.L., Tracy T.S., Callery P.S.: CYP2C-catalyzed delta9-tetrahydrocannabinol metabolism: kinetics, pharmacogenetics and interaction with phenytoin. *Biochem. Pharmacol.* 2005; 70: 1096–1103.
- Jin M., Arya P., Patel K. i wsp.: Effect of alcohol on drug efflux protein and drug metabolic enzymes in U937 macrophages. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2011; 35: 132–139.
- von Richter O., Burk O., Fromm M.F. i wsp.: Cytochrome P450 3A4 and P-glycoprotein expression in human small intestinal enterocytes and hepatocytes: a comparative analysis in paired tissue specimens. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2004; 75: 172–183.
- Ghosh C., Marchi N., Desai N.K. i wsp.: Cellular localization and functional significance of CYP3A4 in the human epileptic brain. *Epilepsia* 2011; 52: 562–571.
- Seree E.J., Pisano P.J., Placidi M. i wsp.: Identification of the human and animal hepatic cytochromes P450 involved in clonazepam metabolism. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 1993; 7: 69–75.
- Greenblatt D.J., von Moltke L.L., Harmatz J.S. i wsp.: Alprazolam pharmacokinetics, metabolism, and plasma levels: clinical implications. *J. Clin. Psychiatry* 1993; 54 suppl.: 4–11; discussion 12–14.
- Kenworthy K.E., Clarke S.E., Andrews J., Houston J.B.: Multisite kinetic models for CYP3A4: simultaneous activation and inhibition of diazepam and testosterone metabolism. *Drug Metab. Dispos.* 2001; 29: 1644–1651.
- Wandel C., Böcker R., Böhrer H. i wsp.: Midazolam is metabolized by at least three different cytochrome P450 enzymes. *Br. J. Anaesth.* 1994; 73: 658–661.
- Nakasa H., Komiya M., Ohmori S. i wsp.: Rat liver microsomal cytochrome P-450 responsible for reductive metabolism of zonisamide. *Drug Metab. Dispos.* 1993; 21: 777–781.
- Kang P., Liao M., Wester M.R. i wsp.: CYP3A4-Mediated carbamazepine (CBZ) metabolism: formation of a covalent CBZ-CYP3A4 adduct and alteration of the enzyme kinetic profile. *Drug Metab. Dispos.* 2008; 36: 490–469.
- Koley A.P., Buters J.T., Robinson R.C. i wsp.: CO binding kinetics of human cytochrome P450 3A4. Specific interaction of substrates with kinetically distinguishable conformers. *J. Biol. Chem.* 1995; 270: 5014–5018.
- Koley A.P., Buters J.T., Robinson R.C. i wsp.: Differential mechanisms of cytochrome P450 inhibition and activation by α -naphthoflavone. *J. Biol. Chem.* 1997; 272: 3149–3152.
- Bock K.W.: Functions and transcriptional regulation of adult human hepatic UDP-glucuronosyl-transferases (UGTs): mechanisms responsible for interindividual variation of UGT levels. *Biochem. Pharmacol.* 2010; 80: 771–777.
- Radomska-Pandya A., Czernik P.J., Little J.M. i wsp.: Structural and functional studies of UDP-glucuronosyltransferases. *Drug Metab. Rev.* 1999; 31: 817–899.
- Erichsen T.J., Ehmer U., Kalthoff S. i wsp.: Genetic variability of aryl hydrocarbon receptor (AhR)-mediated regulation of the human *UDP glucuronosyltransferase (UGT) 1A4* gene. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2008; 230: 252–260.
- Chen H., Yang K., Choi S. i wsp.: Up-regulation of UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A4 by 17 β -estradiol: a potential mechanism of increased lamotrigine elimination in pregnancy. *Drug Metab. Dispos.* 2009; 37: 1841–1847.
- Sabers A.: Algorithm for lamotrigine dose adjustment before, during, and after pregnancy. *Acta Neurol. Scand.* 2011; 126: e1–e4.
- Embola C.W., Sohn O.S., Fiala E.S., Weisburger J.H.: Induction of UDP-glucuronosyltransferase 1 (UDP-GT1) gene complex by green tea in male F344 rats. *Food Chem. Toxicol.* 2002; 40: 841–844.
- Breyer-Pfaff U., Mey U., Green M.D., Tephly T.R.: Comparative N-glucuronidation kinetics of ketotifen and amitriptyline by expressed human UDP-glucuronosyltransferases and liver microsomes. *Drug Metab. Dispos.* 2000; 28: 869–872.
- Kaivosaaari S., Toivonen P., Hesse L.M. i wsp.: Nicotine glucuronidation and the human UDP-glucuronosyltransferase UGT2B10. *Mol. Pharmacol.* 2007; 72: 761–768.

36. Mori H., Takahashi K., Mizutani T.: Interaction between valproic acid and carbapenem antibiotics. *Drug Metab. Rev.* 2007; 39: 647–657.
37. Fudio S., Carcas A., Piñana E., Ortega R.: Epileptic seizures caused by low valproic acid levels from an interaction with meropenem. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2006; 31: 393–396.
38. Coves-Orts F.J., Borrás-Blasco J., Navarro-Ruiz A. i wsp.: Acute seizures due to a probable interaction between valproic acid and meropenem. *Ann. Pharmacother.* 2005; 39: 533–537.
39. Ghersi-Egea J.F., Perrin R., Leininger-Muller B. i wsp.: Subcellular localization of cytochrome P450, and activities of several enzymes responsible for drug metabolism in the human brain. *Biochem. Pharmacol.* 1993; 45: 647–658.
40. Bernus I., Dickinson R.G., Hooper W.D., Eadie M.J.: The mechanism of the carbamazepine-valproate interaction in humans. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1997; 44: 21–27.
41. Ghersi-Egea J.F., Walther B., Decolin D. i wsp.: The activity of 1-naphthol-UDP-glucuronosyltransferase in the brain. *Neuropharmacology* 1987; 26: 367–372.
42. Vovk T., Jakovljević M.B., Kos M.K. i wsp.: A nonlinear mixed effects modelling analysis of topiramate pharmacokinetics in patients with epilepsy. *Biol. Pharm. Bull.* 2010; 33: 1176–1182.
43. Britzi M., Perucca E., Soback S. i wsp.: Pharmacokinetic and metabolic investigation of topiramate disposition in healthy subjects in the absence and in the presence of enzyme induction by carbamazepine. *Epilepsia* 2005; 46: 378–384.
44. Mimrod D., Specchio L.M., Britzi M. i wsp.: A comparative study of the effect of carbamazepine and valproic acid on the pharmacokinetics and metabolic profile of topiramate at steady state in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46: 1046–1054.

Neuropsychiatric
Association



Towarzystwo
Neuropsychiatryczne

Konferencja Naukowa Towarzystwa Neuropsychiatrycznego

Farmakologia w psychiatrii i neurologii: Odnajdując wspólną część

18–19 października 2013 r.,
Hotel Sheraton, Warszawa

Szanowni Państwo!

Serdecznie zapraszam do udziału w kolejnej Konferencji Naukowej pt.: „Farmakologia w psychiatrii i neurologii – Odnajdując wspólną część”.

103 lata temu, w dniach 11–13.10.1909 r. w Warszawie, odbył się historyczny I Zjazd Neurologów, Psychiatrów i Psychologów Polskich. Formalne rozdzielenie psychiatrii i neurologii nastąpiło dopiero w roku 1950 – w czasie konferencji na Sorbonie i było spowodowane dwiema przyczynami: „nadmiarem wiedzy”, której nie dawało się już rozwijać razem, oraz przeświadczeniem o generalnie czynnościowym charakterze zaburzeń psychicznych, co konfrontowano z biologicznie zorientowaną neurologią. Podział ten miał zalety i wady.

Obecny postęp naukowy skłania jednak nie tylko do większej kooperacji, ale wręcz wymusza konwergencję obu dziedzin. Skąd ta tendencja? Współczesne, zaawansowane techniki diagnostyczne i metody leczenia „odkrywają” w coraz większym stopniu biologiczny charakter psychiatrii. Z kolei sama neurologia nie chce rezygnować z jakościowych i funkcjonalnych rezultatów leczenia, a te są niemożliwe do osiągnięcia bez całościowego dobrostanu. Rozwijane są też „wspólne” leki – wykorzystywane zarówno w psychiatrii, jak i neurologii. Bodaj najważniejsze jest jednak to, że szeregu chorób nie da się leczyć bez wspólnego podejścia neuropsychiatrycznego. I taki jest cel projektowanej konferencji – doskonalic tego typu zintegrowane podejście.

*Prof. dr hab. n. med. Bartosz Łoza
Przewodniczący Komitetu Organizacyjnego Konferencji
Prezes Towarzystwa Neuropsychiatrycznego*

Biuro organizacyjne:

Pharma2pharma

ul. Ogrodowa 1a/3, 00-893 Warszawa

tel.: 22 254 86 95, faks: 22 833 31 49

biuro@pharma2pharma.pl

www.pharma2pharma.pl

Szczegółowe informacje o konferencji wraz z aktualnym programem znajdują się na stronie internetowej:

www.neuropsychiatry.info