

# Protizáchvatové léky a interakce

**MUDr. Jana Zárubová**

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Neurologie, Medicon, a. s., Praha

Farmakologická léčba epilepsie je čím dál složitější, vyžaduje komplexní znalosti a klinickou zkušenost. Až jedna čtvrtina lidí s epilepsií užívá více než jeden protizáchvatový lék, mají časté komorbidity, ale i akutní či chronická interkurentní onemocnění vyžadující podávání dalších léčiv. Farmakokinetické a farmakodynamické lékové interakce jsou zpravidla dobře popsány a informace o nich snadno dohledatelné. Méně víme o aktivním influxním/effluxním transportu léčiv jak v průběhu jejich vstřebávání z gastrointestinálního traktu, tak při jejich přestupu přes hematoencefalickou bariéru. Neurolog potřebuje při volbě kombinace/kombinací protizáchvatových léků a/nebo léčivých přípravků z jiných indikací vědět, zda mezi nimi může dojít ke klinicky významné interakci, jaký je její mechanismus a projevy, jak vysoká je pravděpodobnost, že k ní dojde a jak bude závažná.

**Klíčová slova:** interakce, farmakokinetika, farmakodynamika, hematoencefalická bariéra, protizáchvatový lék, farmakoterapie epilepsií.

## Anl seizure medications and interaction

Pharmacological treatment of epilepsy is more and more complex, requiring comprehensive knowledge and clinical experience. Up to one-quarter of people with epilepsy take more than one antiseizure medication, and they have frequent comorbidities, as well as acute or chronic intercurrent diseases requiring the administration of other drugs. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions are usually well described and information about them is easy to find. We know less about drugs' active influx/efflux transport both during their absorption from the gastrointestinal tract and their transfer across the blood-brain barrier. When choosing a combination(s) of antiseizure medication and/or drugs for other indications, the neurologist needs to know whether a clinically significant interaction can occur between them, what its mechanism and manifestations are, how high the probability of its occurrence and how severe it will be.

**Key words:** interaction, pharmacokinetic, pharmacodynamic, hematoencephalic barrier, antiseizure medication, pharmacotherapy of epilepsies.

## Úvod

V situacích, kdy pacient musí užívat více léků souběžně, může docházet k jejich interakcím na řadě úrovní celého procesu od aplikace po dosažení cílové tkáně až k eliminaci. Lékové interakce mohou vést ke změně očekávaných vlastností léku. Důsledkem může být: zvýšení nebo snížení (ztráta) účinku; zvýšení nebo snížení výskytu nežádoucích účinků; jiné

změny v účinku (reverzní efekt); neočekávaná toxicita; poškození zdraví nebo smrt.

Interakce může být klinicky nevýznamná, a/nebo závažná (4 – klinicky významná, vyžadující lékařskou intervenci u větší části pacientů; 5 – klinicky velmi významná, vyžadující lékařskou intervenci u všech pacientů až 6 – nejzávažnější, kdy výrobce uvádí, že kombinace takových dvou léků je kontraindikovaná).

## DECLARATIONS:

### Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

### Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18<sup>th</sup> WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

### Conflict of interest:

Not applicable.

### Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2025;26(1):48-53

<https://doi.org/10.36290/neu.2025.011>

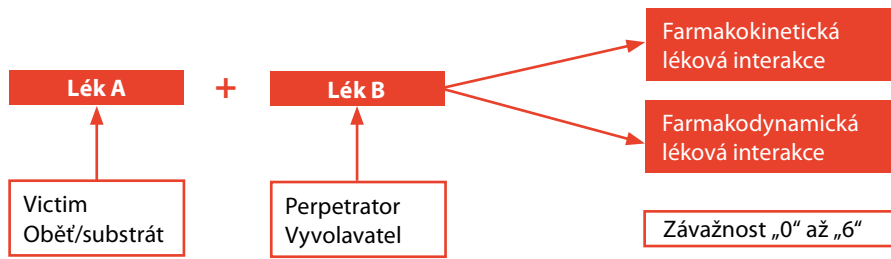
Článek přijat redakcí: 1. 1. 2025

Článek přijat k publikaci: 3. 2. 2025

**MUDr. Jana Zárubová**

[jana.zarubova161@gmail.com](mailto:jana.zarubova161@gmail.com)

Obr. 1. Obecný princip interakce lék–lék (Suchopár, 2024)



Tab. 1. Terapie epilepsie podle typu záchvatu (EpiStop, 2021)

Typ záchvatu	Monoterapie 1. volba	Monoterapie 2. volba	Přídavná léčba
Fokální	LEV, LTG	CBZ, ESL, GBP, LCM, TPM, VPA!, ZNS	BRV, CLB, CNB, LEV, PER, PGB
GTCS	LEVš, LTG	TPM, VPA!	LEV, PER, ZNSš
Absence	ESM, LTG, VPA!	LEVš, TPMš	ZNSš
Myoklonické	LEVš, VPA!	LTG*š	BZD, LEV, TPMš, ZNSš

Poznámka:

Léky jsou řazeny abecedně

Léky 2. volby mohou být zvoleny jako lék 1. volby s ohledem na aktuální zdravotní stav, celkovou kondici nemocného a epileptický syndrom

Vysvětlivky:

! VPA – není lékem volby pro dívky a ženy ve fertilním věku

š Léky nemají v ČR registrovanou indikaci pro daný typ záchvatu nebo monoterapii (nutné zdůvodnění a informovaný souhlas)

\* Ne u Dravetové syndromu, může event. akcentovat myoklonie i u jiných syndromů

Existují interakce chtěné/požadované, kdy jsou např. současně podávána dvě různá léčiva za účelem zvýšení účinku. Nechtěné interakce snižují účinnost nebo zvyšují riziko nežádoucích účinků. V článku jsou uvedeny klinicky závažné interakce protizáchvatových léků první, druhé volby pro monoterapii a pro přídavnou léčbu (Tab. 1).

Podrobně se interakcím protizáchvatových léků (zejména starších generací) věnovaly články:

- Lékové interakce antiepileptik. Část 1. – vzájemné interakce mezi antiepileptiky (Kořístková et Grundmann, 2016),
- Interakce antiepileptik a léčiv potenciálně použitelných v léčbě COVID-19 (Zárubová et al., 2020),
- Farmakokinetické a farmakodynamické lékové interakce antiepileptik (Kacířová et Grundmann, 2021),
- Lékové interakce antiepileptik. Část 2 – interakce s léky z jiných indikačních skupin (Kořístková et Grundmann, 2021),
- Lékové interakce antiepileptik. Část 3 – interakce s hormonální antikoncepcí (Kořístková et Grundmann, 2021),
- Pacient s epilepsií u praktického lékaře, III. část. Nežádoucí účinky a interakce protizáchvatové medikace (ASM) (Kluhová et Zárubová, 2023).

V těchto článcích je řada přehledových tabulek, ve kterých jsou uvedeny známé a publikované interakce. Množství dat snižuje jejich přehlednost a využitelnost v každodenní klinické praxi. Proto jsou v tomto článku zmíněny pouze klinicky významné interakce, se kterými je možné se setkat často a vyžadují lékařovu pozornost při volbě a úpravách protizáchvatových léků.

### Farmakokinetické interakce

Klinicky nejdůležitější jsou interakce, které vyplývají z indukce nebo inhibice metabolismu léků. Většina léků je po vstupu do organismu chemicky přeměněna. Léky přicházejí do styku s enzymy odpovědnými za jejich metabolizování. Ke zvýšení/urychlení metabolismu léčiva může dojít prostřednictvím enzymu, jehož hladina, a tedy i aktivita, byla významně zvýšena jiným lékem, tzv. enzymovou **indukcí**, která nastává zpravidla **v řádu dní**. K **inhibici** metabolismu látky dochází v důsledku interakce jiného léku se stejným enzymem, kompeticí o aktivní místo, nastává ihned, **v řádu hodin**.

Nejdůležitějšími enzymy, které se na metabolismu léků podílejí, jsou **cytochromy P450** (CYP450), a to až v **75 %**. Tyto enzymy mají obrovskou variabilitu funkce (některé jsou výjimečně univerzální, jiné zcela specifické)

a jako jiné proteiny jsou geneticky kódovány. Díky jejich polymorfismu může být jejich **aktivity interindividuálně odlišná** (Anzenbacher et Chládek, 2018). Forem CYP450 účastnicích se na metabolismu léků u člověka existuje řada, nejdůležitější je CYP3A4, který je odpovědný za téměř polovinu všech metabolických interakcí, dále CYP2C9 a CYP2C19.

Z jiné rodiny enzymů, které se na metabolizování léků podílejí, jsou **UDP glukuronosyl transferázy** (UGT), odhadem v **15 %**. I u těchto enzymů existuje **významný genový polymorfismus** (pomalí/rychlí metabolizátoři) a je možná jejich indukce a inhibice. U člověka se na metabolismu léků podílejí podrodiny UGT1A a UGT2B.

### Jiné farmakokinetické mechanismy

**Absorpce** z gastrointestinálního traktu není až tak obvyklým místem interakce. Např. společné užití protizáchvatových léků s antacidou může absorpci mírně ovlivnit.

**Vysoká vazba na plazmatické bílkoviny** (více než 80 %), která je známá u valproátu, může představovat problém ve chvíli, kdy je podáván současně s jiným lékem se stejně vysokou vazbou, např. s fenytoinem. Fenytoin je z vazby na plazmatické bílkoviny valproátem vytlačen, zvýší se jeho volná frakce, což zvýší terapeutické/toxické účinky i při nižší celkové plazmatické koncentraci.

Role efluxního intracelulárního **P-glykoproteinu** (Permeability glycoprotein, P-gp) je známa při transportu léků přes buněčnou membránu (hematoencefalickou bariéru, ale i buňky gastrointestinálního traktu, jater, pankreatu a ledvin). Nadměrná exprese a/nebo indukce/inhibice tohoto transmembránového proteinu může vést k subterapeutickým sérovým koncentracím některých protizáchvatových léků, ale i ke ztížení/zabránění jejich přestupu z krve do mozku.

### Farmakodynamické interakce

Lze rozlišit tři hlavní skupiny mechanismů účinku protizáchvatových léků:

**1. snížení presynaptické excitability a uvolňování neurotransmiterů** (dále lze rozdělit na tři podskupiny – ovlivnění Na<sup>+</sup>-kanálu, Ca<sup>2+</sup>-kanálu (P/Q typ) nebo synaptického vezikulárního proteinu 2A,

2. posílení GABA-erní transmise,

3. snížení postsynaptické excitability.

Některé protizáchvatové léky mají cíle vícečetné (kombinované) nebo jiné než výše uvedené (Marusič et Zárubová, 2019).

Farmakodynamické interakce protizáchvatových léků mohou jejich účinnost posílit, to platí především pro kombinace léků s odlišnými mechanismy působení. Kombinace léků se stejným mechanismem účinku na stejném receptorovém místě zpravidla účinnost významně nezvyšuje, naopak vede ke zvýšení nežádoucích vedlejších účinků. Proto není kombinování dvou léků se stejným mechanismem účinku, např. dvou blokátorů Na<sup>+</sup>-kanálu, doporučeno.

### Transport přes hemoencefalickou bariéru

Přestup léků přes neporušenou hemoencefalickou bariéru je proces dynamický, závislý na fyzikálně-chemických vlastnostech léků. Pro účinnost protizáchvatových léků je zásadní, zda a v jakém množství se z krve do mozkové tkáně dostanou. Přestup z lumen cévy do mozkové tkáně se odehrává difuzí nebo aktivním transportem sadou velkého množství specializovaných influxních transportérů. Jiné, ochranné efluxní transportéry naopak vstupu cizorodých látek (xenobiotik), mezi něž léky patří, brání, např. P-glykoprotein.

Transport přes hemoencefalickou bariéru se děje (Suchopár 2024):

- tzv. tenkým spojením (tight junction), paracelulární difuzí, což je cesta pro hydrofilní látky, 5 % léků,
- prostou transcelulární difuzí, pro látky, které jsou dostatečně lipofilní, 30 % léků,
- zprostředkovaným aktivním transportem (influxními transportéry, např. OCT1 – organický kationtový transportér, OATP1A – organický aniontový transportér), až 60 % léků,
- speciálním přenosem pro velké molekuly, bílkoviny.

Pokud je lék do mozku transportován aktivně a dojde k narušení této cesty, nemůže účinkovat. Ovlivnit transhemoencefalický přestup lze i farmakologickým zásahem do aktivity P-glykoproteinu. Když ho farmakologicky zablokujeme, projde léku více a klinický efekt

se zvýší. Naopak pokud jeho aktivitu zvýšíme indukci, léku přestoupí méně a klinický efekt se sníží. Klinicky významné může být např. podání klaritromycinu, který blokuje asi 80 % aktivity P-gp, nebo užívání třezalky, která naopak zvyšuje aktivitu P-gp na trojnásobek. Významným substrátem pro P-gp je např. gabapentin, pokud P-gp zablokujeme klaritromycinem, chinidinem, fluvoxaminem či setralinem, tak gabapentin začne pronikat do mozku významně více.

Transportéry jakožto bílkovinné molekuly jsou polymorfní a každý jedinec může mít jejich aktivitu odlišnou.

### Farmakokinetické interakce mezi protizáchvatovými léky navzájem

Řada protizáchvatových léků, zejména starší generace, patří mezi látky s vysokým farmakokinetickým interakčním potenciálem. Ovlivňují aktivitu enzymů popsaných výše. Důsledky interakcí se mohou lišit v závislosti na faktorech, jako je dávka a sérová koncentrace obou léků (indukujícího/inhibujícího a ovlivněného), klinický stav pacienta (včetně jeho genetického profilu) a dalších (přidružená onemocnění a další podávané léky, fytofarmaka, nápoje, dietní opatření).

### Enzymatické induktory

**Silné** – fenobarbital, fenytoin, karbamazepin a primidon – stimulují aktivitu mnoha CYP450 enzymů, stejně i UGTáz a epoxid hydroláz.

**Slabé** – lamotrigin, rufinamid a perampanel (v dávce > 8–12 mg/den) – mají slabší enzym-indukční vlastnosti a mohou indukovat omezenější množství CYP450 a/nebo UGT enzymů.

Typickým důsledkem enzymatické indukce je zvýšení metabolismu jiného léku (substrátu konkrétního enzymu), což vede ke snížení jeho sérové koncentrace a účinnosti. Klinicky nejvýznamnější je vliv karbamazepinu na jiné protizáchvatové léky.

*Karbamazepin lehce až významně snižuje plazmatické koncentrace brivaracetamu, clonazepamu, ethosuximidu, valproátu, eslikarbazepinu, levetiracetamu, lamotriginu, lakosamidu, perampanelu, topiramátu nebo zonisamidu, a k dosažení jejich účinku mohou být nutné vyšší denní dávky.*

Je důležité myslet na to, že při vysazení induktoru (karbamazepinu) dojde logicky ke zvýšení plazmatické koncentrace léku/oběti, což může vést k významnému zvýšení plazmatické koncentrace a vzniku vedlejších nežádoucích účinků až k toxicitě.

### Enzymatické inhibitory

Z protizáchvatových léků je jako širokospektrální inhibitor enzymů metabolizujících léky známý valproát.

*Valproát významně zpomaluje metabolismus a zvyšuje plazmatické koncentrace lamotriginu, fenobarbitalu, rufinamidu. U dospělých dosahuje inhibice metabolismu lamotriginu maxima při dávce valproátu 500 mg/den, a dalším navyšováním dávky se už neeskáluje. Tato interakce má velký klinický dopad a je nezbytné při kombinování těchto dvou léků postupovat podle Souhrnu údajů o přípravku (Summary of product characteristics, SPC). Stejně tak i u dalších „obětí“ valproátové inhibice je nutné respektovat titrační schémata a doporučené denní dávky.*

### Enzymatické induktory i inhibitory

**Topiramát** indukuje CYP3A4 (intenzita závisí na dávce, středně silná v dávce > 200 mg/den), inhibuje CYP2C19 a β-oxidaci.

**Eslikarbazepin** mírně až středně indukuje CYP3A4 a UGT1A1, středně inhibuje CYP2C9 a CYP2C19 (Kořístková et Grundmann, 2016).

**Cenobamát** je na dávce závislým, středně silným induktorem CYP3A4/5, slabým induktorem CYP2B6, středně silným inhibitorem CYP2C19, inhibitorem UGT2B7, UGT1A1, OATP1B1, MATE1, MATE2K a OAT3.

U těchto léků může být výsledek farmakokinetických interakcí s jinými protizáchvatovými léky složitější.

Pro dosažení optimálního účinku a nejlepší snášenlivosti cenobamátu může být nutná úprava souběžně podávaných protizáchvatových léků (Smith et al., 2022). Je doporučeno tzv. **proaktivní snížení** (před vznikem nežádoucích vedlejších účinků) u **klobazamu, fenytoinu, fenobarbitalu** (inhibice CYP2C19) a **Na<sup>+</sup> blokátorů** (nikoli pro vliv na plazmatické koncentrace, ale pro farmakodynamickou interakci na Na<sup>+</sup>-kanálu). Redukci dávek pro-

**Tab. 2.** Proaktivní úprava denní dávky protizáchvatových léků po přidání/titrování cenobamátu (CNB)

Užívaný lék		CNB 1.–4. týden 12,5–25 mg/den	CNB 5.–10. týden 50–150 mg/den	Cílová udržovací denní dávka CNB 200–400 mg/den
Více než dva Na <sup>+</sup> blokátory		Snížit/vysadit dávku jednoho		
Vysoká dávka jednoho Na <sup>+</sup> blokátoru*				↓ karbamazepin o 100–200 mg/den ↓ lamotrigin o 100 mg/den
Lacosamid	≤ 400 mg/den			
	> 400 mg/den		↓ o 100 mg/den při CNB 50 mg/den ↓ o 100 mg/den při CNB 100 mg/den	
Klobazam > 40 mg/den		↓ o 10–20 mg/den při nasazení CNB 12,5 mg ↓ o 10–20 mg/den při CNB 25 mg/den		
Klobazam ≤ 40 mg/den	30–40	↓ o 10 mg/den při nasazení CNB 12,5 mg	↓ o 10 mg/den při CNB 50 mg/den ↓ o 5–10 mg/den při CNB 100 mg/ den	
	25	↓ o 5 mg/den při nasazení CNB 12,5 mg	↓ o 5–10 mg/den při dávce CNB 100 mg/den	
	10–20		↓ o 5–10 mg/den při dávce CNB 100 mg/den	
Fenytoin Hladina ≥ 15 mg/l (≥ 60 μmol/l)		↓ o 25–33 % při CNB 25 mg/den	↓ o 25–33 % při CNB 50 mg/den	
Fenobarbital** Hladina < 25 mg/l (< 100 μmol/l)		↓ o 25 % při CNB 50 mg/den		
Fenobarbital** Hladina ≥ 25 mg/l (≥ 100 μmol/l)		↓ o 25 % při CNB 25 mg/den		

\* Karbamazepin ≥ 1 200 mg; lamotrigin ≥ 500 mg

\*\* Primidon je z velké části metabolizován na fenobarbital a lze předpokládat, že bude třeba upravovat jeho dávky podobně

**Tab. 3.** Reaktivní úprava denní dávky protizáchvatových léků při titrování cenobamátu (CNB)

Užívaný lék	CNB 1.–4. týden 12,5–25 mg/den	CNB 5.–10. týden 50–150 mg/den	Cílová udržovací denní dávka CNB 200–400 mg/den
Lacosamid ≤ 400 mg/den	↓ 100 mg/den (nebo o 25 % dávky) při nežádoucích účincích (např. závratích), opakujte podle potřeby každé 2 týdny		
Klobazam > 40 mg/den			↓ 10 mg/den při nežádoucích účincích (např. ospalosti), opakujte podle potřeby každé 2 týdny
Klobazam ≤ 40 mg/den			↓ 5–10 mg/den při nežádoucích účincích (např. ospalosti), opakujte podle potřeby každé 2 týdny
Fenytoin Hladina < 15 mg/l (≥ 60 μmol/l)		↓ 25–33 % při nežádoucích účincích (např. závratích), obvykle při dávce 50–100 mg/den, opakujte podle potřeby každé 2 týdny	
Fenobarbital*			↓ 25 % při nežádoucích účincích (např. ospalosti), opakujte podle potřeby každé 2 týdny
Všechny ostatní protizáchvatové léky	↓ 25 % při nežádoucích účincích, opakujte podle potřeby každé 2 týdny		↓/vysazení s cílem racionalizace polyterapie

\* Primidon je z velké části metabolizován na fenobarbital a lze předpokládat, že bude třeba upravovat jeho dávky podobně

tizáchvatových léků, ke kterým cenobamát přidáváme, zahajujeme buď hned při zahájení léčby, nebo v průběhu navyšování denní dávky (Tab. 2).

Při objevení se nežádoucích vedlejších účinků (nejčastěji ospalosti, závratí) upravujeme denní dávky protizáchvatových léků při titraci cenobamátu reaktivně (Tab. 3).

### Farmakodynamické interakce mezi protizáchvatovými léky

Mezi klinicky žádanou farmakodynamickou interakcí patří takové, kdy dvě léčiva mají synergickou (nebo aditivní) účinnost, ale antagonistickou nebo méně než aditivní (infraaditivní) toxicitu, což vede k lepšímu terapeutickému indexu kombinace. Znalost těchto interakcí vzniká obvykle empiricky a je obtížné je objektivizovat. Znalost mechanismu účinku jednotlivých protizáchvatových léků umožňuje klinikovi predikovat pravděpodobnost pozitivní nebo negativní farmakodynamické interakce a podle toho je do kombinace volit. Obecně je doporučeno kombinovat protizáchvatové léky s odlišnými mechanismy účinku (Marušič et Zárubová, 2019).

Mezi nejznámější supraaditivní farmakodynamickou interakci v účinnosti patří kombinace **valproátu a lamotriginu** (Zaccara et Perucca, 2014). Tento klinicky pozitivní efekt je ovšem zatížen složitými interakcemi farmakokinetickými a vyžaduje velmi opatrnou titraci a hledání tolerovaných cílových dávek obou. Jinou potenciálně pozitivní farmakodynamickou interakcí je kombinace **valproátu a ethosuximidu** u pacientů s absencemi. K farmakodynamické interakci, kterou lze vysvětlit na základě synergického efektu ovlivňujícího účinnost, patří kombinace **pregabalínu s blokátory sodíkových kanálů** (Grundmann et Kacířová, 2021). Současná terapie látkami účinkujícími přes napěťově řízený Na<sup>+</sup>-kanál (**eslikarbazepin, karbamazepin, lacosamid, lamotrigin**) zvyšuje **riziko neurotoxicity**, která se projevuje jako ataxie, diplopie, závratě, ospalost. **Topiramát zvyšuje incidenci encefalopatie po kyselině valproové** (z 0,13 % na 0,57 %), s projevy jako hyperamonemie, amonemická encefalopatie, apatie, hypotermie a zvýšení transamináz při zachovalých jaterních funkcích (Kořístková et Grundmann, 2016).

**Cenobamát** vzhledem k jednomu ze svých mechanismů účinku může farmakodynamicky interagovat s protizáchvatovými léky, blokátory Na<sup>+</sup>-kanálu (popsáno u lacosamidu, lamotriginu, karbamazepinu), což může vyvolávat nežádoucí vedlejší účinky i při jejich plazmatických koncentracích v referenčním rozmezí (dokonce i při jejich poklesu proti hodnotám před přidáním cenobamátu, v důsledku farmakokinetické interakce) a vyžadovat snížení dávek (Tab. 2 a 3) (Suchopár et al., 2022).

### Interakce mezi protizáchvatovými a jinými léky

Protizáchvatové léky induktry mohou snižovat účinnost jiných léčiv (Tab. 4).

U léků, které jsou tzv. prekurzory (pro-drugs) a až jejich metabolizováním vzniká účinná látka, mohou induktry vést ke **zvýšení expozice** účinné látky (např. u **cyklofosfamidu**) a je nutné doporučené denní dávky snížit.

**Valproát:** zvyšuje volnou frakci **warfarinu** vytěsněním z vazebných míst na plazmatických bílkovinách (následkem je zvýšení INR), snižuje dávku potřebnou k dosažení sedace u **propofolu** (Křístková et Grundmann, 2021).

### Interakce mezi jinými a protizáchvatovými léky

Léky indikované pro jiná onemocnění mohou významně ovlivnit plazmatické koncentrace protizáchvatových léků. V případě zvýšení hladin dochází k rozvoji nežádoucích vedlejších účinků až toxicitě. **Erytromycin**, který je inhibítozem CYP3A4, může zdvojnásobit nebo dokonce **ztrojnásobit sérové koncentrace karbamazepinu**, který je substrátem CYP3A4 (Zaccara et Perucca, 2014).

Pro gynekology i neurology je důležitá znalost **interakce perorální hormonální antikoncepce s lamotriginem**, při které dochází k významnému poklesu hladiny lamotriginu až o více než 50 %. Takový pokles hladiny lamotriginu může způsobit relaps záchvatů. Prevencí je vyšetření plazmatické hladiny lamotriginu před zahájením perorální hormonální antikoncepce a kontrola po 3–5 dnech společného užívání, s navýšením

**Tab. 4.** Léky, jejichž hladina může být při současném užívání enzymových induktorů (zejména silných) snížena (Zárubová et al., 2020; Kluhová et Zárubová, 2023)

<b>Analgetika</b>	buprenorfin, fentanyl, methadon, paracetamol, pethidin, tramadol
<b>Antimikrobiální léky</b>	doxycyklin, itraconazol, klaritromycin, lopinavir metronidazol, rifampicin, remdesivir, ritonavir, saquinavir, vorikonazol
<b>Protinádorové léky</b>	busulfan, etoposid, imatinib, metotrexát, nitrosourea, prokarbazin, tamoxifen, thiotepa, vinca alkaloidy
<b>Léky kardiiovaskulárního systému</b>	amiodaron, NOAK, warfarin, statiny, digoxin, betablokátory, kalciové blokátory
<b>Imunosupresiva</b>	cyklosporin A, takrolimus
<b>Antidepresiva/antipsychotika/anxiolytika</b>	chlormpromazin, klozapin, haloperidol, mirtazapin, olanzapin, paroxetin, quetiapin, sertralin, risperidon, trazodon, amitriptylin, benzodiazepiny, bupropion, citalopram
<b>Steroidy</b>	dexamethazon, hydrokortizon, kortizol, methylprednisolon, prednison, kombinovaná perorální hormonální antikoncepce*
<b>Ostatní</b>	alprazolam, midazolam, theofylin, tyroxin

\* U pacientek užívajících silné a středně silné induktry jaterních enzymů (cenobamát, eslikarbazepin, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, primidon, topiramát > 200 mg), je vhodnou antikoncepcí nitroděložní tělíčko (Smetanová et Zárubová, 2024).

dávky lamotriginu dle výsledku, a dosažením jeho hladiny před zahájením podávání antikoncepce. Při vysazení perorální hormonální antikoncepce z komedikace s lamotriginem se může jeho hladina naopak zvýšit, což může vést ke vzniku nežádoucích vedlejších účinků.

Mezi léčivými přípravky z jiných indikací a protizáchvatovými léky mohou také nastat **interakce farmakodynamické**. Například **aditivní (nebo synergické) terapeutické účinky mezi valproátem** a některými antipsychotiky nové generace používanými k léčbě mánie, jako např. **quetiapinem**, nebo **zhoršení nežádoucích** metabolických účinků při kombinaci **valproátu s olanzapinem** (Zaccara et Perucca, 2014).

### Interakce mezi nápoji, stravou a protizáchvatovými léky

Citrusové plody (také jablečná šťáva, zelený čaj) inhibují CYP3A4, ale inhibují i transportér OATP2B1 v enterocytech. **Léky se zapíjejí vodou.**

### Souhrn

Taktika a strategie podávání protizáchvatových léků může být (zejména u některých) v případě nutnosti podávání jejich kombinace nebo současného podávání s jinými léčivy z hlediska interakcí složitá. Existují data o tom, jak je každý lék metabolizován a jaké lze očekávat farmakokinetické interakce, nicméně díky genetickému polymorfismu je i tato predikce interindividuálně odlišná (v budoucnu

lze v této oblasti předpokládat přínos vyšetřením farmakogenomického profilu). Mnohem složitější jsou interakce farmakodynamické a transport protizáchvatových léků přes hematoencefalickou bariéru. Je důležité, aby pacient vždy upozornil lékaře i lékárníka na všechny léky, které užívá (ale i potravinové doplňky, fytofarmaka a jiné látky), protože mohou účinnost/toxicitu protizáchvatových léků ovlivnit.

Znalost klinicky významných lékových interakcí umožňuje předcházet potenciálně závažným nežádoucím účinkům a/nebo významnému snížení účinnosti. Umožňuje lékaři adekvátní úpravu dávek podávaných léčiv. V klinické praxi je zásadní o potenciální lékové interakci vědět ještě před souběžným podáváním nevhodných léků, eventuálně ji po zavedení kombinace rozpoznat včas a vyhodnotit její možný dopad. V některých situacích nezbývá než kombinovat léky, jejichž rizikové interakce jsou známé, ale terapeutický profit převažuje.

Z hlediska protizáchvatových léků mají vysoký interakční potenciál především ty ze starší generace, novější jsou v tomto směru zatížené méně s výjimkou cenobamátu, u kterého by však bylo škoda pro obavy z interakcí přijít o jeho výjimečný terapeutický potenciál u pacientů s fokální epilepsií, pokud selhala léčba dvěma protizáchvatovými léky. Lékaři s menší zkušeností mohou při kombinování cenobamátu s klobazamem a dalšími protizáchvatovými léky využít doporučené postupy.

## LITERATURA

1. Anzenbacher P, Chládek J. Farmakodynamika. Farmakokinetika. Farmakologie. Švihovec J, Bultas J, Anzenbacher P, Chládek J, Přeborský J, Slíva J, Votava M. Praha: Grada publishing. 2018; str. 5-92. ISBN 978-80-247-5558-8.
2. EpiStop – kolektiv autorů. Soubor minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií, Epistop 2021 (<http://www.epistop.cz/>). ISBN 978-80-906982-1-5.
3. Grundmann M, Kacířová I. Farmakokinetické a farmakodynamické lékové interakce antiepileptik. *Klin Farmakol Farm.* 2021;35(1):12-18 | DOI: 10.36290/far.2021.002
4. Kluhová J, Zárubová J. Pacient s epilepsií u praktického lékaře, III. část. Nežádoucí účinky a interakce protizáchvatové medikace (ASM). *Practicus.* 2023:13-18.
5. Kořístková B, Grundmann M. Část 1. – vzájemné interakce mezi antiepileptiky. *Klin Farmakol Farm.* 2016;30(4):19–23. DOI: 10.36290/far.2016.030.
6. Kořístková B, Grundmann M. Lékové interakce antiepileptik. Část 2 – interakce s léky z jiných indikačních skupin. *Klin Farmakol Farm.* 2021;35(2):78-87. DOI: 10.36290/far.2021.013.
7. Kořístková B, Grundmann M. Lékové interakce antiepileptik. Část 3 – interakce s hormonální antikoncepcí. *Klin Farmakol Farm.* 2021;35(3):78-79.
8. Marusič P, Zárubová J. Mechanismy účinku antiepileptik a jejich význam v klinické praxi. *Neurol. praxi.* 2019;20(2):150-152.
9. Smetanová D, Zárubová J. Optimální antikoncepce. EpiStop – kolektiv autorů. *Žena a epilepsie.* Praha. EpiStop 2024; str. 33-40. ISBN 978-80-906982-5-3.
10. Smith MC, Klein P, Krauss GL, et al. Dose Adjustment of Concomitant Antiepileptic Medications During Cenobamate Treatment: Expert Opinion Consensus Recommendations. *Neurol Ther.* 2022 Dec;11(4):1705-1720. doi: 10.1007/s40120-022-00400-5. Epub 2022 Sep 3. PMID: 36057761; PMCID: PMC9588096.
11. Suchopár J. Lékové interakce v neurologii. Seminář Hejnerovy neurologické kliniky 9.10.2024.
12. Suchopár J, Suchopár Š, Prokeš M. Lékové interakce cenobamátu. *Remedia.* 2022;32:488-495.
13. Zaccara G, Perucca E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic Disord.* 2014 Dec;16(4):409-31. doi: 10.1684/epd.2014.0714. PMID: 25515681.
14. Zárubová J, Uhrina R, Modráková A, Živanský M. Interakce antiepileptik a léčiv potenciálně použitelných v léčbě COVID-19. Available from: [https://www.czech-neuro.cz/content/uploads/2020/04/covid-19\\_aeds-final-1.pdf](https://www.czech-neuro.cz/content/uploads/2020/04/covid-19_aeds-final-1.pdf).