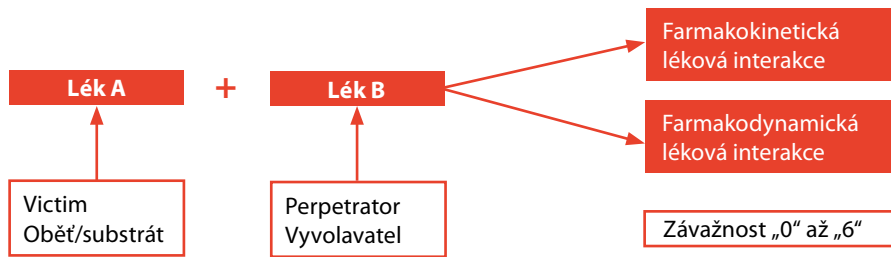


Obr. 1. Obecný princip interakce lék–lék (Suchopár, 2024)



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). Form CYP450 účastníků 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⁺-kanálu, Ca²⁺-kanálu (P/Q typ) nebo synaptického vezikulárního proteinu 2A,