

2. posílení GABA-ergní 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⁺-kanálu, doporučeno.

Transport přes hematoencefalickou bariéru

Přestup léků přes neporušenou hematoencefalickou 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 difúzí 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 hematoencefalickou bariéru se děje (Suchopár 2024):

- tzv. tenkým spojením (tight junction), paracelulární difúzí, což je cesta pro hydrofilní látky, 5 % léků,
- prostou transcelulární difúzí, 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 transhematoencefalický 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⁺ blokátorů** (nikoli pro vliv na plazmatické koncentrace, ale pro farmakodynamickou interakci na Na⁺-kanálu). Redukci dávek pro-