

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 ⁺ blokátory		Snížit/vysadit dávku jednoho		
Vysoká dávka jednoho Na ⁺ 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 žádoucí farmakodynamické interakce 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 (Marusič 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⁺-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).