

Cenobamát vzhledem k jednomu ze svých mechanismů účinku může farmakodynamicky interagovat s protizáchvatovými léky, blokátory Na⁺-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 inhibitorem 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)

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