Ostravská univerzita
Lékařská fakulta

Terapeutické monitorování antiepileptik

Ivana Kacířová, Blanka Kořístková,
Nadiia Hlushchenko, Milan Grundmann

OSTRAVA 2025

© Kacířová Ivana, 2025

© Kořístková Blanka, 2025

© Hlushchenko Nadiia, 2025

© Grundmann Milan, 2025

© Ostravská univerzita, Lékařská fakulta, 2025

Milé kolegyně, vážení kolegové,

dovolujeme si Vám předložit skripta týkající se terapeutického monitorování antiepileptik, která by měla být primárně určena pro studenty doktorského studijního programu Klinické neurovědy. Věříme však, že si v nich něco zajímavého najdou také studenti dalších lékařských i nelékařských směrů, kterým bude blízká problematika léčby epilepsie. Hlavním cílem těchto skript není naučit Vás, jak epilepsii léčit, k tomu jsou ostatně pravidelně vydávána a aktualizována doporučení odborných společností, ale představit Vám trochu jiný pohled na použití antiepileptik v běžné klinické praxi. Naší představou bylo Vám na reálných příkladech prezentovat, jaká úskalí při léčbě touto skupinou léčiv mohou nastat a jak je pomocí metody zvané „terapeutické monitorování léčiv“ lze objektivizovat a správnou úpravou dávkování minimalizovat. Kromě toho jsme Vám chtěli představit výsledky našeho vlastního dlouholetého výzkumu týkajícího se terapeutického monitorování antiepileptik v těhotenství a při kojení. Jedná se o aplikovaný výzkum, tedy výzkum postavený na zpracování rutinních klinických dat, a třeba bude pro někoho z Vás inspirací, jakým směrem se lze ve zdravotnickém prostředí ve vědeckém bádání také vydat.

Vaši autoři

OBSAH

1. Terapeutické monitorování léčiv a personalizovaná medicína 5
2. Terapeutické monitorování léčiv a antiepileptika 7
3. Farmakodynamika a farmakokinetika 14
4. Základní charakteristika antiepileptik 17
5. Nežádoucí účinky antiepileptik 27
6. Lékové/potravinové interakce antiepileptik 33
7. Farmakogenetika a antiepileptika 47
8. Terapeutické monitorování antiepileptik u speciálních skupin pacientů 49
9. Použitá literatura 54
10. Využití TDM k objektivizaci transplacentárního přenosu antiepileptik 56
11. Prostup antiepileptik do mateřského mléka a organismu kojeného dítěte 64
12. Přehled publikací 73

1. Terapeutické monitorování léčiv a personalizovaná medicína

Personalizovaná medicína:

- základní strategie moderní lékařské praxe k dosažení co nejefektivnějšího klinického postupu optimálního pro zdraví pacienta i populace
- činnosti se týkají jak *diagnostiky*, tak *terapie* (= *personalizovaná farmakoterapie*)
- *personalizovaná farmakoterapie* – „správná léčba správnému jedinci ve správný čas" nebo „terapie šitá na míru každému jednotlivému pacientovi"
- **jako *„klíč"* personalizované farmakoterapie řady onemocnění bývá označováno *terapeutické monitorování léčiv* (TDM)**

Terapeutické monitorování léčiv:

- specifická metoda klinické farmakologie používaná k monitorování farmakoterapie pomocí stanovení koncentrace léčiva v organismu (v séru, plné krvi, mateřském mléce apod.)
- ***základní předpoklad – existence užšího vztahu mezi farmakologickým účinkem léčiva a jeho koncentrací v organismu než s jeho dávkou***
- výsledek – nastavení optimální dávky léčiva u individuálního pacienta, což umožní minimalizací rizika výskytu nežádoucích účinků, snížení mortality a morbidity, snížení nákladů na léčebnou péči a zejména zlepšení kvality života pacienta
- tři základní součásti:
  1) stanovení koncentrace léčiva v biologickém materiálu
  2) interpretace naměřené koncentrace erudovaným klinickým farmakologem/farmaceutem
  3) zpětná vazba indikujícím klinikem, jeho akceptace doporučení a další kontrola
- TDM je vhodné provádět z několika důvodů:
  1) z hlediska léčiva
     a. u léčiva s obtížně klinicky měřitelným účinkem (antiepileptika)
     b. u léčiva s úzkou terapeutickou šíří (digoxin)
     c. u léčiva s farmakokinetikou 0. řádu (fenytoin)
     d. v případě podezření na intoxikaci léčivem

2) z hlediska pacienta
    a. objektivizace lékové interakce či interakce léčiva se složkami potravy
    b. objektivizace adherence pacienta k léčbě
    c. změny farmakokinetiky při chorobných stavech (onemocnění jater a ledvin, horečka, srdeční selhání)
    d. změny farmakokinetiky při fyziologických stavech (stáří, různá období dětského věku, těhotenství a laktace)

- analýza koncentrací léčiv je v současné době prováděna pomocí starších imunoanalytických metod a stále více také cestou chromatografických metod, jako jsou plynová chromatografie, kapalinová chromatografie a kapalinová chromatografie s hmotnostní detekcí (LC-MS), která se stává „zlatým standardem“, i když je pořízení přístroje finančně náročné
- farmakokinetická analýza stanovené koncentrace léčiva je zajišťována řadou softwarů, z nichž je v České republice nejvíce používán MwPharm
- nejčastěji analyzované skupiny léčiv:
    1) antiepileptika
    2) psychofarmaka (antidepresiva a antipsychotika)
    3) antibiotika (vankomycin, aminoglykosidová antibiotika, beta-laktámová antibiotika)
    4) antimykotika
    5) kardiovaskulární léčiva (digoxin, amiodaron)
    6) imunosupresiva
- TDM se stále více začíná objevovat i u dalších skupin léčiv, jako jsou antivirotika, protinádorová terapie (např. tyrosin-kinázové inhibitory), biologická terapie používaná u chronických střevních zánětů, roztroušené sklerózy, revmatoidní artritidy či psoriázy, nebo další kardiovaskulární léčiva (nově antihypertenziva) $\Rightarrow$ v těchto případech umožňuje moderní vysoce vyspělá laboratorní technika stanovení přesných koncentrací léčiv v biologické materiálu, avšak zjištění vztahu ke klinickému účinku (případně nežádoucím účinkům) a nastavení referenčních rozmezí je často teprve úkolem budoucnosti

2. Terapeutické monitorování léčiv a antiepileptika

Obecné zásady

- TDM antiepileptik (AEP) napomáhá k optimalizaci farmakoterapie epilepsie s cílem potlačení záchvatů spolu s minimalizací nežádoucích účinků léčby již téměř 70 let
- umožňuje vyhodnotit:
  - adherenci pacienta k léčbě
  - intra-individuální (u jednoho pacienta) a inter-individuální (mezi pacienty) variabilitu farmakokinetiky jednotlivých AEP
  - vliv lékových i potravinových interakcí
  - případnou toxicitu terapie
- v odborné literatuře se k interpretaci naměřených sérových koncentrací používají různé termíny, a to zvláště „*reference range*" a „*individual therapeutic concentration*"
- *referenční rozmezí („reference range")*:
  - uváděno laboratoří zpracovávající pacientské vzorky
  - lze jej specifikovat dolním limitem (pod nímž je již terapeutická odpověď nepravděpodobná) a horním limitem (nad kterým hrozí větší riziko toxicity)
  - vychází z populačních dat získaných z výzkumu nebo klinických studií a může se v různých literárních zdrojích lišit
- *individuální terapeutická koncentrace („individual therapeutic concentration")*:
  - řídí se pravidly personalizované farmakoterapie a bere v úvahu interindividuální rozdíly v typu epilepsie a tíži záchvatů
  - definována jako rozmezí koncentrací AEP, při kterém je dosažena optimální kompenzace u daného konkrétního pacienta
  - může mezi jednotlivými pacienty lišit – někteří epileptici mohou dosahovat terapeutický efekt při koncentracích mimo referenční rozmezí (a to jak pod dolním, tak nad horním limitem), naopak u jiných pacientů se mohou objevit známky toxicity i při koncentracích v tzv. „referenčním rozmezí"
- odběr na stanovení sérové koncentrace AEP:
  - ideálně nalačno před užitím ranní dávky (údolní, tzv. „trough" nebo „minimální" koncentrace) a to po dosažení ustáleného stavu, tedy za 4–5 biologických eliminačních poločasů po nasazení nebo změně dávkování (v případě karbamazepinu může odběr před dokončením autoindukce vést k nadhodnocení koncentrace v ustáleném stavu)

- u AEP s dlouhým eliminačním poločasem (např. *etosuximid, fenobarbital, fenytoin, perampanel* a *zonisamid*) je kolísání koncentrací během dávkovacího intervalu zanedbatelné a vzorek může být odebrán v jakýkoliv čas
- u většiny AEP s kratším eliminačním poločasem (např. *karbamazepin, lamotrigin, lakosamid, brivaracetam, topiramát* a zejména *levetiracetam*) je důležité standardizovat odběrový čas vzhledem k času užití dávky před odběrem
- v některých případech může být užitečné odebrat dva vzorky – první vzorek jako minimální koncentraci a druhý vzorek v době očekávané maximální koncentrace (nebo ve spojitosti s výskytem symptomů ukazujících na přechodnou toxicitu závislou na koncentraci AEP)
- v případě podezření na předávkování nebo při status epilepticus by měl být odběr proveden co nejdříve, a to v jakémkoliv časovém odstupu od předchozí dávky
- koncentrace AEP mohou být kromě krevního séra stanoveny také ve slinách, v suché krevní kapce, v moči nebo v mateřském mléku
- ve většině případů stačí stanovení *celkové koncentrace* AEP
- někdy je vhodné monitorovat také *volnou* (tj. účinnou) *koncentraci* AEP:
    a. v případě snížení vazby na sérové proteiny (zejména albumin) – hypoalbuminemie během těhotenství, při renální nebo hepatální insuficienci
    b. týká se AEP s více než 90 % vazbou na albumin (zejména *karbamazepin, fenytoin, kyselina valproová*)
    c. u lékových interakcí ovlivňujících vazbu na sérové proteiny (např. vytěsnění *fenytoinu kyselinou valproovou*) je stanovení celkové koncentrace fenytoinu zavádějící a terapeutické i toxické účinky mohou být pozorovány při koncentraci nižší než očekávané

- základní desatero související s využitím TDM u AEP je uvedeno v **tabulce 1**
- referenční rozmezí AEP používané na Oddělení klinické farmakologie Ústavu laboratorní medicíny Fakultní nemocnice Ostrava (OKF ÚLM FNO) je uvedeno v **tabulce 2**
- ***TDM může poskytnout důležité informace k úpravě dávkování většiny AEP, a to zejména u pacientů s neočekávanými výsledky léčby nebo při stavech spojených se změnou farmakokinetiky (těhotenství, různé patologické stavy, lékové interakce) a u specifických věkových skupin (různá období dětského věku a stáří) ⇒ přispívá tak k personalizované farmakoterapii epilepsie***

Tabulka 1 Desatero související s využitím TDM u antiepileptik

[1]	Správně provedené TDM vyžaduje znalosti o farmakokinetice a farmakodynamice monitorovaných AEP.
[2]	Nutno zajistit kontrolu kvality laboratoře provádějící analýzu koncentrací AEP.
[3]	Dodržovat požadavek na stanovení sérové koncentrace AEP pouze v případě jasně definovaného klinického dotazu.
[4]	S výjimkou situací vyžadujících okamžité jednání (podezření na toxicitu, předávkování) stanovovat sérové koncentrace AEP v ustáleném stavu.
[5]	Standardizovat odběrový čas zejména u AEP s krátkým eliminačním poločasem ($\leq$ 12 h), a to většinou bezprostředně před další dávkou.
[6]	Při interpretaci koncentrací AEP zohlednit časový interval od doby užití poslední dávky před odběrem a očekávaný farmakokinetický profil monitorovaného AEP.
[7]	Vzít na vědomí, že referenční rozmezí AEP má pouze pravděpodobnostní hodnotu a že mnoho pacientů může vyžadovat koncentrace pod nebo nad tímto rozmezím. Zajistit, že je pacient informován o omezeních těchto referenčních rozmezí.
[8]	Při interpretaci sérových koncentrací AEP vzít v úvahu situace, které mohou měnit vztah mezi sérovou koncentrací AEP a klinickou odpovědí (např. věk pacienta, typ záchvatů a závažnost epilepsie, klinický stav vedoucí ke změnám vazby na plazmatický albumin, přítomnost farmakologicky aktivních metabolitů, možnost interakcí se současně užívanými léčivy).
[9]	Vzít v úvahu možnost aplikace koncepce individuální terapeutické koncentrace.
[10]	Léčit pacienta, ne sérovou koncentraci. Nikdy neprovádět klinické rozhodování pouze na základě samotné koncentrace AEP. Vzít v úvahu informace o pacientově anamnéze, klinických známkách a symptomech, a další významné laboratorní výsledky.

Tabulka 2 Referenční rozmezí používané na Oddělení klinické farmakologie ÚLM FNO

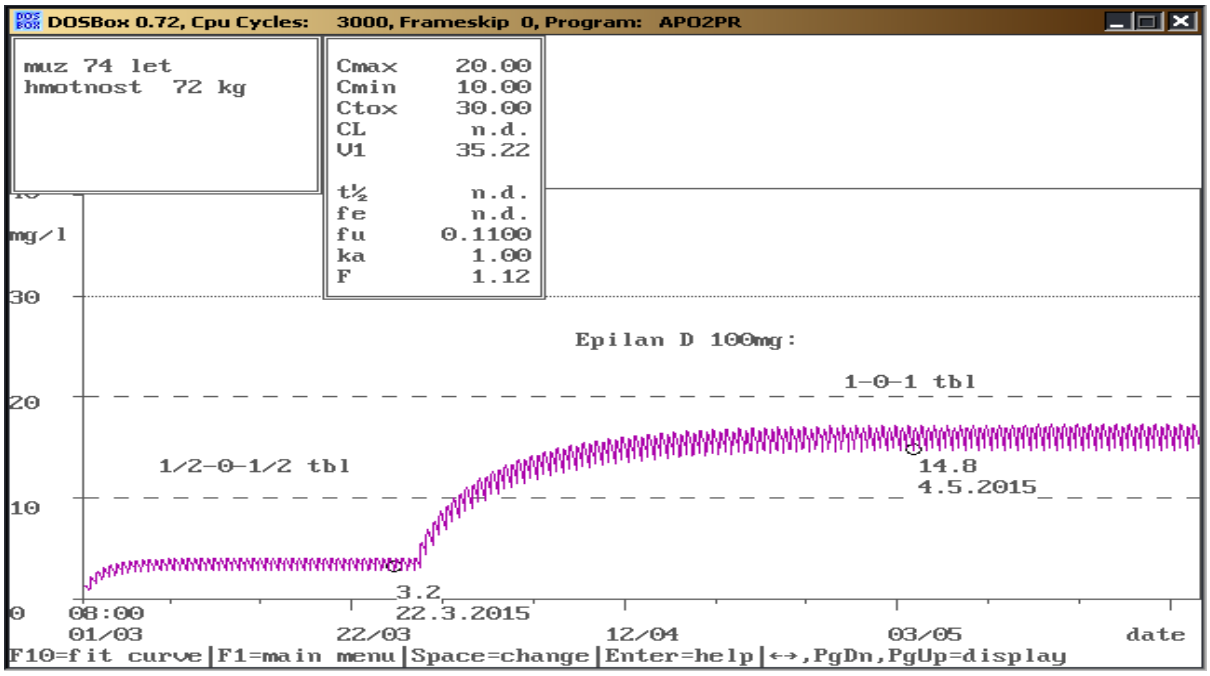
AEP	**Referenční rozmezí**
brivaracetam	0.2–2.0 mg/l
eslikarbazepin	3.0–35.0 mg/l
fenobarbital	15–35 mg/l
fenytoin	10–20 mg/l
gabapentin	2–20 mg/l
karbamazepin karbamazepin–epoxid	4–9 mg/l v součtu s karbamazepinem <12 mg/l
klobazam N-desmethylklobazam	30–300 µg/l 300–3000 µg/l
klonazepam	20–80 µg/l
kyselina valproová	50–100 mg/l
lacosamid	5–20 mg/l
lamotrigin	3–14 mg/l
levetiracetam	6–40 mg/l
perampanel	0.18–0.98 mg/l
pregabalin	2.0–8.0 mg/l
primidon	5–15 mg/l
rufinamid	4–31 mg/l
stiripentol	4–22 mg/l (dg. absence); 8–12 mg/l (dg. syndrom Dravetové)
sultiam	1.5–10 mg/l
topiramát	5–20 mg/l
zonisamid	10–40 mg/l

„Klasická“ versus „nová“ AEP

- AEP 1. generace („klasická“ nebo „stará“) jsou charakterizována:
  - výraznou interindividuální variabilitou farmakokinetiky
  - úzkým referenčním rozmezím
  - mnohem lépe zdokumentovanou korelací mezi sérovou koncentrací AEP a jejich terapeutickými i nežádoucími účinky
- AEP 2. a 3. generace („nová“) se vyznačují:
  - menším výskytem závažných nežádoucích účinků
  - více prediktabilní farmakokinetikou
  - širším referenčním rozmezím
  - méně zdokumentovanou korelací mezi sérovou koncentrací AEP a jejich terapeutickými a nežádoucími účinky
- TDM u „nových“ AEP:
  - vzhledem k výrazné inter-individuální variabititě metabolismu a clearance je rutinně užitečné zejména u lamotriginu, levetiracetamu, stiripentolu a zonisamidu
  - u ostatních „nových“ AEP napomáhá ke kontrole pacientovy compliance a úpravě dávkování při onemocnění eliminujících orgánů
  - umožňuje optimalizovat dávkování u specifických skupin pacientů (děti, těhotné a kojící ženy, staří pacienti)
  - přestože nejsou u některých „nových“ AEP známá referenční rozmezí, může být ustanovena individuální terapeutická koncentrace, která je u daného pacienta optimální

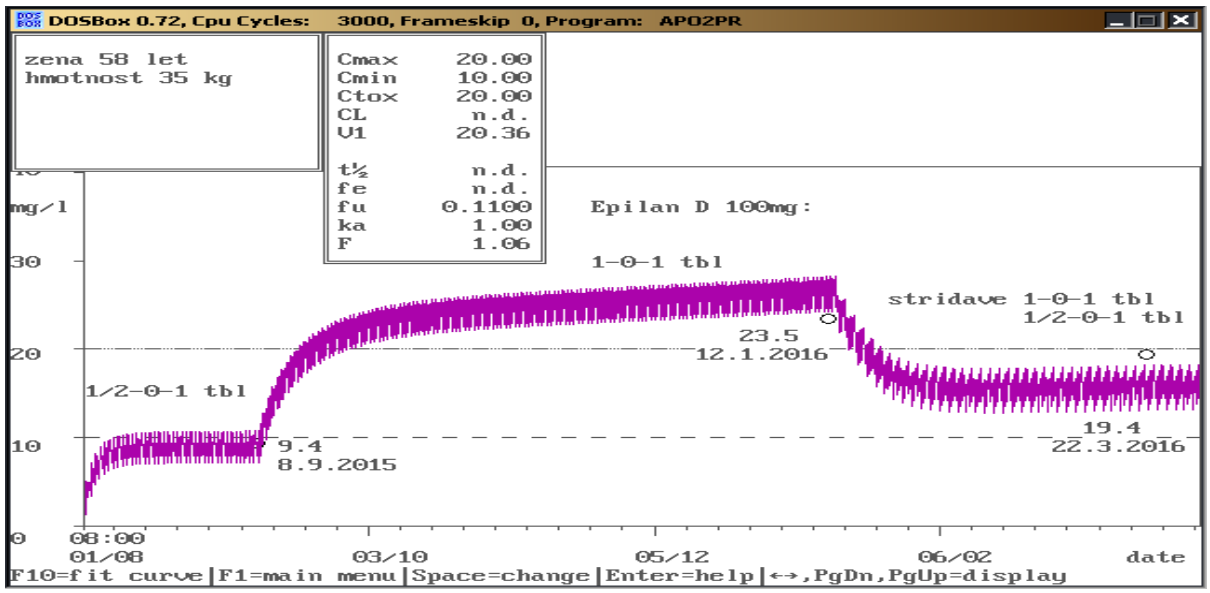
Na **grafech 1–9** jsou prezentovány případy z naší rutinní praxe, kdy byly fenytoin, karbamazepin a klonazepam měřeny metodou kapalinové chromatografie a kyselina valproová metodou plynové chromatografie, farmakokinetická analýza (model) provedena pomocí farmakokinetického programu MW-Pharm, verze 3.30.

Graf 1 Optimalizace dávkování fenytoinu – 1



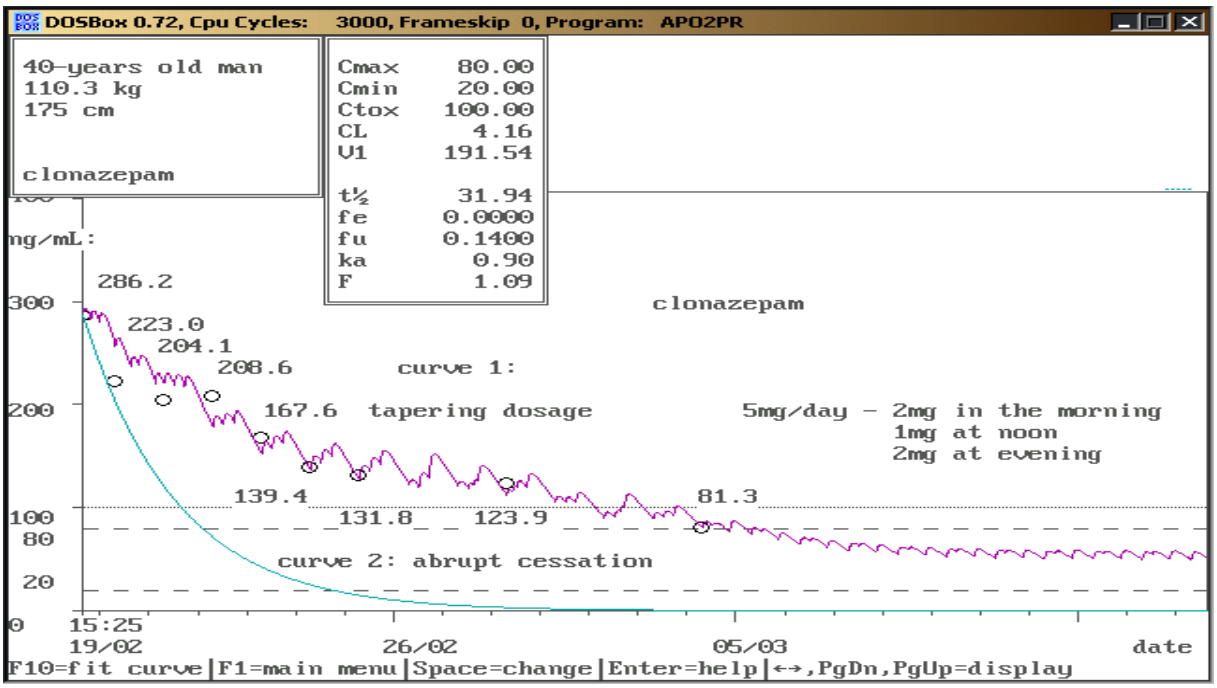
74letý muž, 72 kg, užíval fenytoin v dávce 100 mg/den, přičemž byla stanovena minimální sérová koncentrace pod dolní hranicí referenčního rozmezí. Vzhledem k *nelineární kinetice (kinetika 0. řádu) u fenytoinu* bylo doporučeno zvýšení dávky pouze na 2násobek (200 mg/den), při kontrolním odběru byla naměřena minimální sérová koncentrace více než 4násobná, a to v referenčním rozmezí.

Graf 2 Optimalizace dávkování fenytoinu – 2



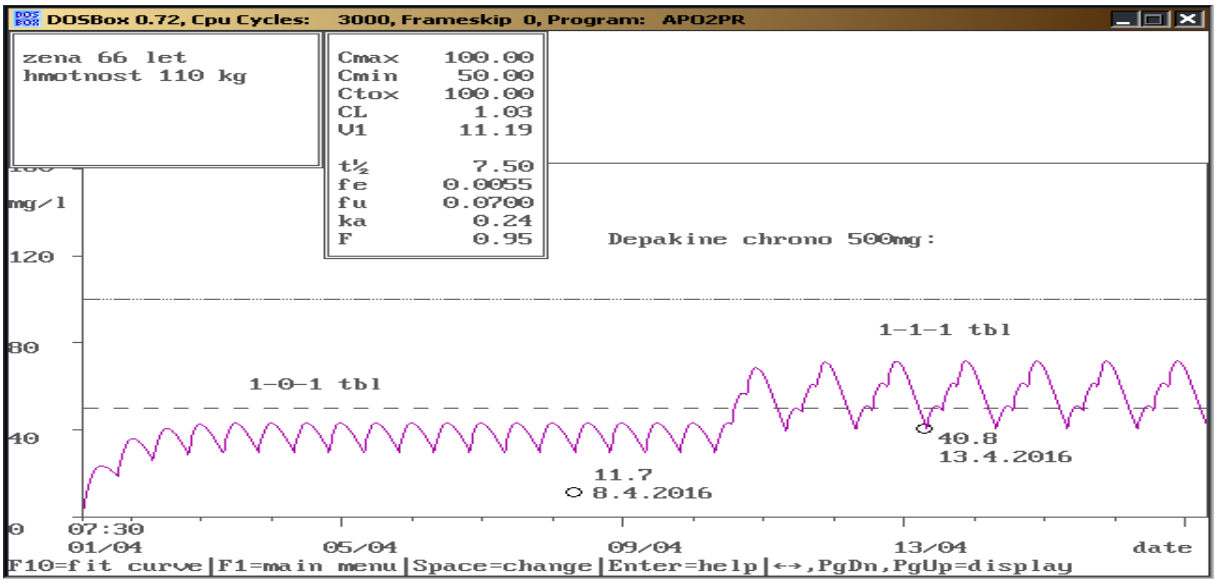
58letá žena, 35 kg, při dávce fenytoinu 150 mg/den byla naměřena minimální sérová koncentrace na dolní hranici referenčního rozmezí, přesto byla dávka ošetřujícím neurologem zvýšena na 200 mg/den (o 33 %), přičemž a minimální sérová koncentrace stoupla o 150 % nad horní hranici referenčního rozmezí. Bylo doporučeno snížení dávky na střídavě 150 mg/den a 200 mg/den, poté dosáhla kontrolní minimální sérová koncentrace referenčního rozmezí.

Graf 3 Farmakokinetická analýza koncentrací klonazepamu během postupného snižování dávky při odvykací kúře (křivka 1) a během hypotetického náhlého vysazení (křivka 2)



40letý muž, 110 kg, byl hospitalizován na psychiatrickém oddělení k odvykací kúře při závislosti na klonazepamu, byly analyzovány koncentrace během postupného snižování dávek (“tapering dosage”, křivka 1) a porovnány s poklesem koncentrací v případě hypotetického náhlého vysazení (křivka 2).

Graf 4 Průkaz non-compliance při léčbě kyselinou valproovou



66letá žena, 110 kg, byla léčena kyselinou valproovou v dávce 1000 mg/den, stanovená minimální sérová koncentrace byla pod dolní hranicí referenčního rozmezí a neodpovídala uvedené dávce, bylo tedy vysloveno podezření na non-compliance. Dávka byla zvýšena na 1500 mg/den (o 50 %), naměřená kontrolní minimální sérová koncentrace stoupla o téměř 250 % a potvrdila non-compliance při předchozím vyšetření.

3. Farmakodynamika a farmakokinetika

Farmakodynamika

- zabývá se účinkem léčiva na organismus a mechanismem účinku léčiv v závislosti na dávce a cestě vstupu do organismu *(= co udělá léčivo s tělem)*
- mechanismus účinku léčiv spočívá ve specifické interakci léčiva s receptorem
- receptor – místo v cílovém orgánu, na které se molekula léčiva naváže a navodí tím buněčnou odpověď, která se projeví jako farmakologický účinek
- *agonista* – léčivo, které aktivuje receptory podobně jako endogenní látky (naváže se na receptor a interakcí s ním vyvolává účinek)
- *antagonista* – léčivo, které po navázání na receptor brání navázání a účinku endogenních látek a agonistů, pouze tedy receptor obsadí a neaktivuje

Farmakokinetika

- zabývá se průchodem léčiva v organismu *(= co udělá tělo s léčivem)*
- základní koncepce farmakokinetiky:
  - každý pacient je odlišný
  - farmakokinetiku může měnit genetika, nemoc, lékové/potravinové interakce, předávkování
- součásti **(CLADME)**: compliance, liberace, absorpce, distribuce, metabolismus, exkrece (metabolismus + exkrece = eliminace)
- **C**ompliance (nebo adherence):
  - pacient užívá léčivo podle instrukcí lékaře
  - non-compliance (nebo non-adherence) – užívání v nižší dávce (resp. neužívání) nebo ve vyšší dávce, než je doporučeno lékařem; případně také užívání jiným způsobem (ráno místo večer, drtí se retardované tablety apod.)
- **L**iberace:
  - léčivo je uvolněno z lékové formy, aby se rozpustilo a léčivá látka byla vstřebána
  - velmi důležitá je zvolená léková forma (kapky, sirup, retardované tablety apod.)
- **A**bsorpce (= vstřebání):
  - průnik léčiva z místa podání do systémového krevního oběhu
  - léčiva rozpustná v tucích (lipofilní) snadno prochází membránami a vstupují do CNS, špatně se vylučují močí
  - léčiva rozpustná ve vodě (hydrofilní) hůře prochází membránami, dobře se vylučují močí

- léčiva s nižší molekulovou hmotností se vstřebávají snadněji
- transportní mechanismy využívané při vstřebávání léčiv jsou zejména:
  a. *pasivní difuze* – nevyžaduje dodání energie, probíhá po koncentračním spádu
  b. *nosičový transport* – pomocí nosičů v buněčné membráně; facilitovaná difuze (po koncentračním spádu bez dodání energie) nebo aktivní nosičový transport (proti koncentračnímu spádu s dodáním energie)

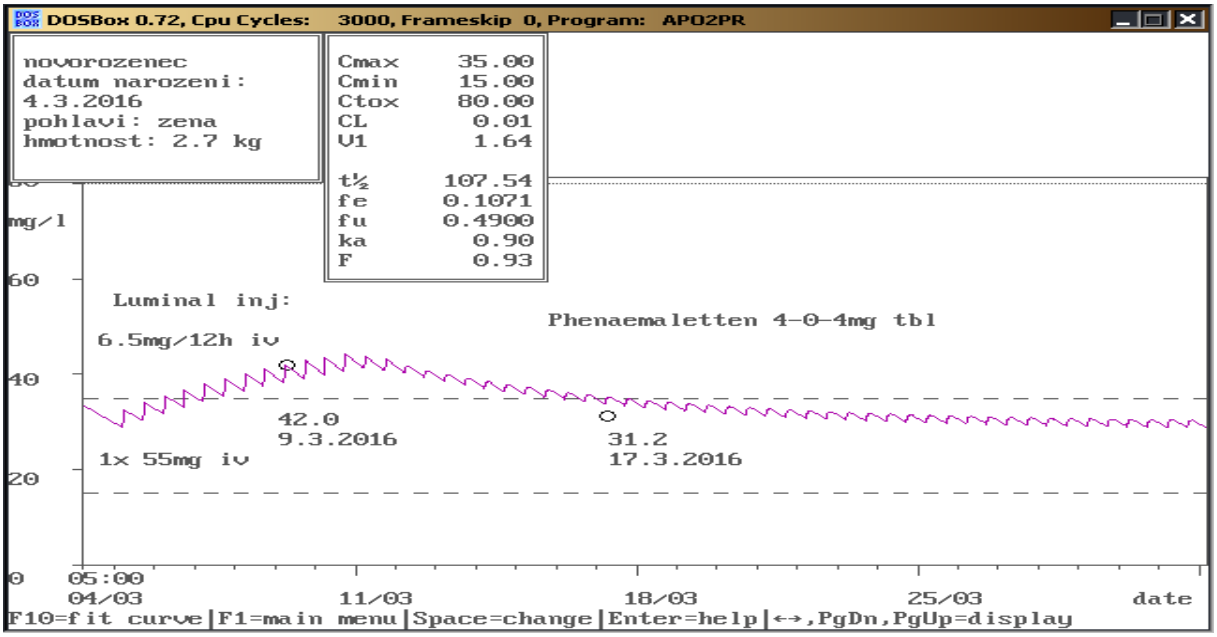
- **D**istribuce:
  - dopravení léčiva cirkulací do různých částí těla
  - ovlivňující faktory: vazba na plazmatické bílkoviny (zejména albumin), prokrvení cílové tkáně
  - volná (nevázaná) část léčiva prochází membránami, je metabolizovaná a vylučovaná **x** vázaná část léčiva je inaktivní
  - existuje rovnováha mezi vázanou a nevázanou částí léčiva **x** změny v této rovnováze mohou vést ke změnám v účinnosti léčiva (zejména riziko toxicity)
  - změny ve vazebnosti: snížená koncentrace plazmatického albuminu, lékové interakce
  - snížení koncentrace plazmatického albuminu: fyziologicky (novorozenci, těhotenství, stáří) nebo patologické stavy (cirhóza, chronické renální selhání, nefrotický syndrom, malnutrice, kritické stavy, chirurgické zákroky, maligní onemocnění)
- **M**etabolismus (biotransformace):
  - souhrn biochemických reakcí, kterými jsou látky endogenní (tělu vlastní) i exogenní (ze zevního prostředí) přeměňovány na metabolity
  - výsledek metabolismu léčiv:
    a. *biodegradace:* vznikají metabolity s vyšší rozpustností ve vodě, které mohou být neúčinné, účinné nebo se podílí na toxicitě léčiva
    b. *bioaktivace:* některá léčiva (tzv. „pro-drug“ = „pro-léčivo“) jsou neúčinná, metabolizací se teprve stanou účinnými
    c. některá léčiva se nemetabolizují a vylučují se v *nezměněné formě*
  - metabolizující orgány – játra, ledviny, plíce, střevní stěna atd.
  - ovlivňující faktory – věk, pohlaví, jaterní onemocnění, genetika

- 1. fáze: molekula léčiva se zmenšuje; zde se zejména uplatňuje enzymatický systém ***cytochrom P450 (CYP)*** ve formě izoenzymů s rozdílnou substrátovou specifitou (nejvýznamnější podíl na metabolismu léčiv mají CYP3A4, 2D6, 2C9, 2C19 a 1A2)
- 2. fáze: molekula léčiva se zvětšuje konjugací s kyselinou glukuronovou nebo sírovou, vznikají metabolity rozpustné ve vodě, které se snadno vylučují; významnou úlohu má enzymatický systém ***uridin 5'-difosfo-glukuronyl transferáz (UGTs)***, rovněž ve formě izoenzymů s rozdílnou substrátovou specifitou

- **E**xkrece (vyloučení):
  - vylučování mateřské látky a jejich metabolitů
  - vylučující orgány: ledviny (močí), gastrointestinální systém (stolicí), plíce (dechem), kůže (potem), sliny, mateřské mléko
  - ovlivňující faktory: vazba na plazmatické proteiny, příjem tekutin, pH moči, věk, pohlaví, choroby ledvin, lékové interakce

TDM pomáhá přesně objektivizovat změny farmakokinetiky AEP u individuálního pacienta v době aktuální změny klinického stavu, při konkrétní lékové nebo potravinové interakci nebo ve specifické věkové skupině. Příkladem může být **graf 5.**

Graf 5 Úprava dávkování fenobarbitalu u novorozence



6denní novorozenec, 2.7 kg, aplikována nárazová dávka fenobarbitalu 55mg intravenózně a následně Luminal 6.5 mg/12 h intravenózně, za 2 h po aplikaci byla stanovena sérová koncentrace nad horní hranicí referenčního rozmezí; bylo doporučeno snížení dávky na 4.5 mg/12 h intravenózně s případným vysazením až tří dávek. Způsob aplikace byl změněn na perorální v nižší dávce 2x 4 mg a 14. den po narození byla naměřena minimální sérová koncentrace v referenčním rozmezí.

4. Základní charakteristika antiepileptik

Základní charakteristika a způsob eliminace antiepileptik jsou uvedeny v **tabulkách 3 a 4**.

Brivaracetam

- *mechanismus účinku:* vykazuje afinitu k 2A proteinu synaptických vezikul (SV2A)
- *kinetika:* rychle absorbován, čas k dosažení maximální sérové koncentrace (T_{max}) je 0.5–1.0 h, biologická dostupnost 100 %, vazba na plazmatické bílkoviny 35 %, kinetika lineární. Je metabolizován v játrech cestou CYP2C19, eliminační poločas je 7–8 h.
- *koncentrace a klinický efekt:* vzhledem k úzké terapeutické šíři a široké inter-individuální variabilitě v rychlosti eliminace je TDM vhodné zvláště k objektivizaci lékových interakcí, ale také ke zjištění pacientovy compliance a při případných známkách toxicity.

Cenobamát

- *mechanismus účinku*: pozitivní alosterický modulátor subtypů iontového kanálu kyseliny γ-aminomáselné (GABA), inaktivuje sodíkové kanály a inhibuje perzistentní složky sodíkového proudu.
- *kinetika:* dobře se vstřebává (biologická dostupnost 88 %), T_{max} 1–4 h, vazba na plazmatické bílkoviny 60 %, kinetika je lineární. Primární metabolickou cestou je glukuronidace prostřednictvím UGT2B7 (v menší míře UGT2B4), s podílem CYP2E1, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C19 a CYP3A4/5. Eliminační poločas je 50–60 h.
- *koncentrace a klinický efekt:* referenční rozmezí dosud nebylo stanoveno.

Ethosuximid

- *mechanismus účinku:* antikonvulzivní účinek je pravděpodobně důsledkem kombinace přímých a nepřímých účinků (aktivita Ca^{2+}, Na^{+} a K^{+} kanálu v talamických a kortikálních regionech, ovlivnění hladin kyseliny gama-aminomáselné a glutamátu).
- *kinetika:* rychle a téměř kompletně absorbován, T_{max} je 1–4 h u dospělých a 3–7 h u dětí, vazba na plasmatické proteiny nulová. Metabolizmus probíhá cestou izoenzymů CYP3A. Eliminační poločas je 40–60 h u dospělých (20–40 h s enzymatickými induktory) a 30–40 h u dětí. Kinetika je lineární.
- *koncentrace a klinický efekt:* u většiny pacientů je terapeutický efekt pozorován při sérových koncentracích v rozmezí 40–100 mg/l, přesto u pacientů s refrakterními záchvaty nebo absencemi může být k dosažení kompenzace potřebná koncentrace až do 150 mg/l.

Eslikarbazepin-acetát

- *mechanismus účinku:* stabilizuje inaktivovanou fázi napěťově řízených sodíkových kanálů, zabraňuje tak jejich návratu do aktivované fáze, a tím brání opakované neuronální aktivitě.
- *kinetika:* jedná se o prodrug, který je v játrech přeměňován na aktivní metabolit eslikarbazepin. Biologická dostupnost >90 %, T_{max} dosažen za 2–3 h, vazba na plazmatické bílkoviny je relativně nízká (30–40 %). Eliminační poločas je 10–20 h, kinetika lineární. Vylučování probíhá renální exkrecí a závisí na renální funkci.
- *koncentrace a klinický efekt:* TDM hraje minimální roli z důvodu prediktabilní kinetiky.

Fenobarbital

- *mechanismus účinku:* posiluje inhibici synaptického přenosu zprostředkovanou GABA, presynapticky potlačuje uvolnění excitačního mediátoru a zpomaluje aktivitu neuronů, postsynapticky inhibuje kanály glutamátového receptoru.
- *kinetika:* u dospělých rychle a téměř úplně absorbován (T_{max} 2–4 h, biologická dostupnost >90 %), u novorozenců absorpce opožděná a neúplná (T_{max} 1.5–6 h). Vazba na plazmatické proteiny je 40–60 %, dobře prostupuje hematoencefalickou bariérou, kinetika lineární. Přibližně 20–25 % dávky je vyloučeno nezměněno močí, zbytek je metabolizován v játrech primárně CYP2C9, méně CYP2C19. Eliminační poločas závisí na postnatálním věku (prvních 10 dnů 114 ± 40 h, 11.–30. den života 73 ± 24 h, 31.–70. den života 41 ± 14 h), menší změny jsou patrné v dětství (37 h), v dospělosti se prodlužuje na 70–140 h. U fenobarbitalu dochází k autoindukci se zvyšováním jeho clearance po nasazení.
- *koncentrace a klinický efekt:* TDM je důležité zejména kvůli variabilitě kinetiky. Referenční rozmezí se uvádí 10–40 mg/l, riziko nežádoucích účinků se zvyšuje při koncentraci 30–50 mg/l, toxická koncentrace je uváděna ≥ 50 mg/l. Časem se vytváří tolerance na sedativní účinky, proto se předchozí netolerovaná sérová koncentrace může stát tolerovatelnou.

Fenytoin

- *mechanismus účinku:* způsobuje prahovou stabilizaci proti hyperexcitabilitě způsobené nadměrnou stimulací nebo změnami prostředí schopnými snížit membránový sodíkový gradient, a to pravděpodobně podporou efluxu sodíku z neuronů.
- *kinetika:* pomalu a nestále se absorbuje (T_{max} 4–12 h, biologická dostupnost ≥80 %), vazba na plazmatické bílkoviny je asi 90 %, v játrech probíhá metabolizace zejména přes CYP2C9

a CYP2C19. Eliminace je nelineární (tzv. kinetika „nultého řádu“), kdy se se zvyšující koncentrací fenytoinu snižuje rychlost jeho metabolizace. Eliminační poločas závisí na sérové koncentraci, u dospělých a starých pacientů s koncentrací >10 mg/l se pohybuje v rozmezí 30–100 h, zatímco u menších dětí nebo u pacientů s traumatem hlavy bývá často <10 h. U fenytoinu probíhá autoindukce se zvyšováním clearance po nasazení.

- *koncentrace a klinický efekt:* neprediktabilní vztah mezi dávkou a koncentrací, úzká terapeutická šíře a riziko četných klinicky významných lékových interakcí podporují potřebu individualizace terapie fenytoinu pomocí TDM (**graf 1 a 2**).

Gabapentin

- *mechanismus účinku:* váže se na podjednotku α2δ napěťově řízených kalciových kanálů
- *kinetika:* rychle absorbován (T_{max} 2–3 h), biologická dostupnost klesá se zvyšující se dávkou a dosahuje hodnot <60 %, vazba na plazmatické bílkoviny je nulová. Vylučování probíhá renálně v nezměněné podobě, eliminační poločas je 5–9 h a prodlužuje se při zhoršení renálních funkcí. Poměr koncentrace k dávce se zvyšuje s věkem a sérové koncentrace po podání stejné dávky mezi jednotlivci výrazně kolísají.
- *koncentrace a klinický efekt:* výrazná inter-individuální variabilita kinetiky a biologická dostupnost závislá na dávce napovídají o významnosti TDM gabapentinu.

Karbamazepin

- *mechanismus účinku:* blokuje napětí sodíkových kanálů, má tlumivý vliv na přeměnu katecholaminů a uvolňování glutamátu, zabraňuje opakovaným neuronálním výbojům a snižuje synaptické rozšiřování excitačních impulsů.
- *kinetika:* absorbuje se relativně pomalu s biologickou dostupností 75–85 %, T_{max} je 2–9 h, vazba na plazmatické bílkoviny 70–80 %. Vyznačuje se autoindukčním efektem, kinetika nelineární. Je metabolizován cestou CYP3A4 na aktivní metabolit karbamazepin-10, 11- epoxid. Eliminační poločas se liší v závislosti na čase, kombinaci s jinými léčivy a věku.
- *koncentrace a klinický efekt:* nepředvídatelný vztah mezi dávkou a koncentrací, úzká terapeutická šíře a možnost řady klinicky závažných lékových interakcí jsou faktory podporující individualizaci terapie pomocí TDM.

Klobazam

- *mechanismus účinku:* stimuluje inhibiční GABA-A receptory.
- *kinetika:* rychle a téměř úplně absorbován (T_{max} 0.5–4 h, biologická dostupnost >95 %), vazba na plazmatické proteiny je 80–90 %, kinetika lineární. Je metabolizován CYP3A4 (v menší míře CYP2C19) zejména na N-desmetylklobazam, který se podílí na účinku. Eliminační poločas klobazamu je 10–30 h, u N-desmetylklobazamu 36–46 h. Ve stáří je eliminace pomalejší, při hepatálním onemocnění může být snížena eliminace i vazba na plazmatické proteiny.
- *koncentrace a klinický efekt:* může se vyvinout tolerance k nežádoucím i terapeutickým účinkům, vztah mezi účinností a sérovými koncentracemi není zcela jasný. Při vyšších sérových koncentracích byly pozorovány známky toxicity centrálního nervového systému.

Klonazepam (CLZ)

- *mechanismus účinku:* zesílení GABAergní neurotransmise na inhibičních synapsích.
- *kinetika:* je rychle absorbován (T_{max} 1–4 h) s biologickou dostupností >80 %, vazba na plazmatické bílkoviny 82–86 %. Metabolizace probíhá v játrech pomocí CYP 3A4. Eliminační poločas je uváděn u dospělých mezi 17–56 h (při kombinaci s enzymatickými induktory 12–46 h), u dětí 22–33 h a u novorozenců 22–81 h. Kinetika je lineární.
- *koncentrace a klinický efekt:* vzhledem k tomu, že se u mnoha pacientů vyvine tolerance, je obtížné stanovit jasnou korelaci mezi koncentrací a účinkem nebo toxicitou.

Kyselina valproová (VPA)

- *mechanismus účinku:* jde o širokospektré antiepileptikum, přičemž hlavní mechanismus účinku je pravděpodobně spojen s posílením gabaergního přenosu; dále inhibuje sodíkové kanály a ovlivňuje N-metyl-D-aspartátové (NMDA) receptory.
- *kinetika:* dobře se absorbuje (biologická dostupnost >90 %), T_{max} je v závislosti na galenické formě 1–7 h, vazba na plazmatické proteiny 90 %. Je téměř plně metabolizována v játrech převážně β-oxidací a glukuronidací. Děti vyžadují k dosažení stejné sérové koncentrace podání vyšší dávky na kg tělesné hmotnosti než dospělí. Eliminační poločas je u dospělých 12–16 h (u pacientů užívajících enzymatické induktory 5–9 h), u dětí 8–12 h (s induktory 4–9 h) a u novorozenců 20–40 h.
- *koncentrace a klinický efekt:* neprediktabilní vztah mezi dávkou a koncentrací podporuje využití TDM při optimalizaci terapie VPA.

Lacosamid (LCS)

- *mechanismus účinku:* selektivně zesiluje pomalou inaktivaci napěťově řízených („voltage-gated“) sodíkových kanálů a stabilizuje tak hyperexcitabilní membrány neuronů.
- *kinetika*: rychle a úplně se vstřebává (biologická dostupnost ~100 %, T_{max} 0.5–4 h), vazba na plazmatické bílkoviny minimální. Přibližně 40 % je vylučováno v nezměněné podobě močí, zbytek je metabolizován v játrech. Eliminační poločas je 12–16 h, kinetika lineární.
- *koncentrace a klinický efekt:* TDM je vhodné k nastavení individuálního referenčního rozmezí, zejména v případě hepatálního a/nebo renálního selhání.

Lamotrigin (LTG)

- *mechanismus účinku:* blokuje napěťově řízené sodíkové kanály a rychle opakované výboje akčních potenciálů na neuronech, inhibuje uvolňování glutamátu
- *kinetika:* rychle a téměř úplně absorbován (T_{max} 1–3 h, biologická dostupnost ≥95 %), vazba na plazmatické bílkoviny je přibližně 55 %, kinetika lineární. Je metabolizován konjugací s kyselinou glukoronovou (primárně UGT1A4 s pomocí UGT1A1 a UGT2B7). Vyznačuje se autoindukčním efektem, eliminační poločas je 15–35 h u monoterapie, výrazně zkrácen (8–20 h) při kombinaci s enzymatickými induktory a naopak prodloužen (30–90 h) při užívání s kyselinou valproovou.
- *koncentrace a klinický efekt:* TDM je vhodné zejména vzhledem k výrazné inter-individuální variabilitě kinetiky, možným významným změnám sérových koncentrací v době těhotenství a vysokému potenciálu lékových interakcí.

Levetiracetam (LEV)

- *mechanismus účinku:* ovlivňuje hladinu Ca^{2+} v neuronech částečnou inhibicí kalciových kanálů typu N a snížením uvolňování Ca^{2+} z intraneuronálních zásob, částečně antagonizuje snížení aktivity GABA a glycinových kanálů a váže se na vezikulární synaptický protein SV2A.
- *kinetika:* je rychle (T_{max} 1–2 h) a téměř úplně absorbován (biologická dostupnost ≥95 %), vazba na plazmatické bílkoviny nízká, kinetika lineární. Eliminuje se zejména renálně glomerulární filtrací s následnou tubulární reabsorpcí. Eliminační poločas je 6–8 h u dospělých, 16–18 h u novorozenců, 5–7 h u dětí a 10–11 h ve stáří.
- *koncentrace a klinický efekt:* referenční rozmezí se uvádí mezi 5–46 mg/l (nejčastěji jako 12–46 mg/l), na OKF ÚLM FNO používáme 6–40 mg/l.

Perampanel

- *mechanismus účinku:* selektivní nekompetitivní antagonista ionotropního glutamátového AMPA receptoru na postsynaptických neuronech.
- *kinetika:* rychle se vstřebává, T_{max} je 0,5–2,5 h, biologická dostupnost 100 %, vazba na plazmatické proteiny 98 %, kinetika lineární. Je rozsáhle metabolizován v játrech cestou CYP3A4, eliminační poločas u dospělých je 48 h.
- *koncentrace a klinický efekt:* u pacientů, kteří reagovali na perampanel v klinických studiích fáze III, se plazmatické koncentrace pohybovaly v rozmezí 0.180–0.980 mg/l.

Pregabalin (PGB)

- *mechanismus účinku:* váže se na přídatnou podjednotku (α2-δ protein) napěťově řízených kalciových kanálů v centrálním nervovém systému.
- *kinetika:* rychle absorbován (T_{max} 1–2 h) s biologickou dostupností ≥90 %, není vázán na plazmatické bílkoviny, kinetika je lineární. Vylučování probíhá zejména renální cestou v nezměněné podobě, eliminační poločas se pohybuje mezi 5–7 h.
- *koncentrace a klinický efekt:* TDM může být využito zejména ke kontrole compliance a u pacientů s příznaky předávkování.

Rufinamid (RFM)

- *mechanismus účinku*: prodlužuje inaktivní stav napěťově řízených sodíkových kanálů.
- *kinetika:* je dobře absorbován (biologická dostupnost ≥80 %, T_{max} 4–6 h), vazba na plazmatické proteiny nízká. Eliminace probíhá téměř výhradně metabolizací v játrech, eliminační poločas se pohybuje v rozmezí 6–10 h.
- *koncentrace a klinický efekt:* sérové koncentrace dobře korelují s kontrolou záchvatů a umožňují stanovení individuální terapeutické koncentrace.

Stiripentol (STP)

- *mechanismus účinku:* zvyšuje hladinu GABA inhibicí jejího reuptake a/nebo inhibicí GABA transaminázy, zvyšuje střední dobu otevření chloridových kanálů GABA-A receptoru mechanizmem podobným barbiturátovému.
- *kinetika:* rychle a dobře se vstřebává (T_{max} 0.5–2 h, biologická dostupnost ≥70 %), avšak výrazný first-pass metabolizmus biologickou dostupnost snižuje. Vazba na plazmatické

bílkoviny je vysoká (99 %), kinetika nelineární. Je rozsáhle metabolizován v játrech, eliminační poločas dosahuje rozmezí 4.5–13 h.

- *koncentrace a klinický efekt:* referenční rozmezí je uváděno mezi 4–22 mg/l, kdy sérové koncentrace korelují s kontrolou záchvatů typu absencí u dětí, a 8–12 mg/l u syndromu Dravetové. Svými vlastnostmi (nelineární farmakokinetika, vysoká vazba na plazmatické proteiny a extenzivní metabolismus) se podobá fenytoinu.

Sultiam (STM)

- *mechanismus účinku:* inhibitor karboanhydrázy.
- *kinetika:* rychle a úplně se vstřebává (T_{max} 1–5 h, biologická dostupnost 100 %), vazba na plazmatické bílkoviny 29 %. Částečná metabolizace probíhá v játrech a přibližně 32 % z podané dávky je v nezměněné podobě vyloučeno močí. Eliminační poločas je 8–15 h u dospělých a 5–7 h u dětí.
- *koncentrace a klinický efekt:* referenční rozmezí se pohybuje mezi 2–10 mg/l u dospělých a mezi 1–3 mg/l u dětí.

Topiramát (TPM)

- *mechanismus účinku:* blokuje sodíkový kanál, potencuje aktivitu GABA, antagonizuje excitační glutamátový receptor a inhibuje některé izoenzymy karboanhydrázy.
- *kinetika:* rychle a dobře se vstřebává (T_{max} 2–4 h, biologická dostupnost ≥80 %), vazba na plazmatické bílkoviny je 13–17 %, farmakokinetika lineární. Metabolizováno je přibližně 20 % dávky (u pacientů užívajících enzymatické induktory se může metabolismus zvýšit až na 50 %), močí je v nezměněné formě vyloučeno 20–50 % dávky. Eliminační poločas se pohybuje v rozmezí 20–30 h, u pacientů s enzymatickými induktory je zkrácen na 10–15 h. Clearance je u dětí ve srovnání s dospělými zvýšena o 25–170 %.
- *koncentrace a klinický efekt:* u pacientů léčených terapeutickými dávkami je uváděna sérová koncentrace v rozmezí 5–20 mg/l, u dětí ve věku 6–12 let bývá jako referenční rozmezí někdy uváděna koncentrace 2–21 mg/l.

Vigabatrin (VGB)

- *mechanismus účinku:* selektivní ireverzibilní inhibitor transaminázy GABA, čímž vede ke zvýšení koncentrace GABA v mozku.

- *kinetika:* je rychle absorbován (T_{max} 1–2 h) s biologickou dostupností 60–80 %, vazba na plazmatické bílkoviny zanedbatelná, kinetika lineární. Vylučování probíhá zejména renální exkrecí v nezměněné formě, eliminační poločas je 5–8 h. Clearance dosahuje vyšších hodnot u dětí, u pacientů se zhoršenou renální funkcí je naopak nižší.
- *koncentrace a klinický efekt:* mezi sérovou koncentrací a účinností není přímá korelace, trvání účinku závisí na rychlosti resyntézy GABA transaminázy. TDM může být užitečné při kontrolování pacientovy compliance, při dávkách 1000–3000 mg/den je očekávána minimální sérová koncentrace 0.8–36 mg/l.

Zonisamid (ZNS)

- *mechanismus účinku:* působí na napěťově řízené natriové a kalciové kanály, má modulační účinek na inhibici neuronů zprostředkovanou GABA.
- *kinetika:* rychle a téměř úplně absorbován (T_{max} 2–5 h, biologická dostupnost >90 %), vazba na plazmatické proteiny je 40–50 %, kinetika lineární. Eliminace probíhá metabolizací pomocí CYP3A4, močí je v nezměněné formě vyloučeno přibližně 30 % dávky. Eliminační poločas je 50–70 h při monoterapii a 25–35 h při užívání s enzymatickými induktory. Děti vyžadují vyšší dávku na kilogram tělesné hmotnosti k dosažení srovnatelných sérových koncentrací ve srovnání s dospělými.
- *koncentrace a klinický efekt:* navrhované referenční rozmezí se uvádí mezi 10–40 mg/l.

Tabulka 3 Způsob eliminace antiepileptik

antiepileptikum	**způsob eliminace**
brivaracetam	amidáza, CYP2C19
cenobamát	UGT: 2B7, 2B4; CYP: 2E1, 2A6, 2B6, 2C19, 3A4/5
eslikarbazepin	esterázy, UGT: 1A4, 1A9, 2B4, 2B7, 2B17
ethosuximid	CYP: 3 A, 2E1, 2B
fenobarbital	CYP: 2C9, 2C19, 2E1
fenytoin	CYP: 2C9, 2C19
gabapentin	renálně v nezměněné formě
karbamazepin	CYP: 1A2, 2C8, 3A4 (epoxid metabolizován epoxid-hydrolázou)
klobazam	CYP: 3A4, 2C19
klonazepam	CYP3A4
lakosamid	CYP: 2C19, 2C9, 3A4
lamotrigin	UGT: 1A1, 1A4, 2B7
levetiracetam	esteráza B, 70 % renálně v nezměněné formě
perampanel	CYP3A4
pregabalin	renálně v nezměněné formě
primidon	CYP: 2C9, 2C19
rufinamid	hydrolýza nezávislá na CYPs
stiripentol	CYP: 1A2, 2C19, 3A4
sultiam	částečná metabolizace v játrech neznámými enzymy
topiramát	neidentifikovaný CYP, močí v nezměněné formě
valproát	CYP: 2A6, 2B6, 2C9, 2C19; UGT: 1A3, 2B7; β-oxidace
vigabatrin	renálně v nezměněné formě
zonisamid	CYP3A4

Tabulka 4 Základní charakteristika antiepileptik; T_{max} = čas k dosažení maximální sérové koncentrace

antiepileptikum	**biologická dostupnost (%)**	**vazba na bílkoviny plasmy (%)**	**T_{max} (h)**	**eliminační poločas (h)**
brivaracetam	100	35	0.5–1.0	7–8
cenobamát	88	60	1–4	50–60
eslikarbazepin	> 90	30-40	2–3	10–20
ethosuximid	> 90	0	1–4	40–60 dospělí (20–40 s induktory) 30–40 děti
fenobarbital	> 90	40-60	2–4	70–140 dospělí 37 děti, 114 ± 40 novorozenci
fenytoin	≥ 80	90	4–12	30–100 dospělí < 10 děti
gabapentin	< 60	0	2–3	5–9
karbamazepin	75-85	70-80	2–9	8–20 dospělí (5–12 s induktory) 10–13 děti, 30–50 stáří
klobazam N-desmetylklobazam	> 95	80-90	0.5–4	10–30 36–46
klonazepam	> 80	82-86	1–4	17–56 dospělí (12–46 s induktory) 22–33 děti, 22–81 novorozenci
kyselina valproová	> 90	90	1–7	12–16 dospělí (5–9 s induktory) 8–12 děti (4–9 s induktory) 20–40 novorozenci
lacosamid	100	< 15	0.5–4	12–16
lamotrigin	≥ 95	55	1–3	15–35 8–20 s induktory, 30–90 s valproátem
levetiracetam	≥ 95	< 10	1–2	6–8 dospělí 5–7 děti, 16–18 novorozenci, 10–11 stáří
perampanel	100	98	0.5–2.5	48
pregabalin	≥ 90	0	1–2	5–7
primidon	> 90	10	2–4	7–22 dospělí (3–12 s induktory) 5–11 děti, 8–80 novorozenci
rufinamid	≥ 80	26-35	4–6	6–10
stiripentol	≥ 70	99	0.5–2	4.5–13
sultiam	100	29	1–5	8–15 dospělí 5–7 děti
topiramát	≥ 80	13-17	2–4	20–30 (10–15 s induktory)
vigabatrin	60-80	0	1–2	5–8
zonisamid	> 90	40-50	2–5	50–70 (25–35 s induktory)

5. Nežádoucí účinky antiepileptik

Nežádoucí účinky léčiv se dělí do šesti skupin:

- účinky **A** – **adverse**
  - vyvolány stejným mechanismem jako účinky terapeutické, závisí na dávce
- účinky **B** – **bad**
  - vyvolány geneticky (idiosynkrazie) nebo imunologicky (alergie), nezávisí na dávce
- účinky **C** – **continuus**
  - vznikají jako důsledek dlouhodobého kontinuálního podávání
- účinky **D** – **delayed**
  - objeví se až po delší době latence (teratogeneze, mutageneze, kancerogeneze)
- účinky **E** – **end of use**
  - vzniknou po náhlém ukončení podávání léčiva („syndrom z vysazení“)
- účinky **F** – **failure**
  - selhání léčby

Stejně tak lze zařadit do všech těchto skupin také nežádoucí účinky antiepileptik:

- účinky **A** – **adverse**
  - *závratě a somnolence* po podání vyšší dávky (respektive dosažení vyšší sérové koncentrace) u *většiny AEP*
- účinky **B** – **bad**
  - *geneticky (idiosynkrazie)* – přibývá důkazů o souvislosti mezi genetickými markery a výskytem kožních nežádoucích účinků (Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, léky vyvolaná vyrážka s eozinofilií, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza a makulopapulózní vyrážka). U pacientů japonského a evropského původu bylo tyto reakce spojeny s užíváním *karbamazepinu* a přítomností alely HLA-A*3101, u pacientů čínského a thajského původu a u některých dalších asijských populací byla prokázána silná souvislost mezi přítomností alely HLA-B*1502 a Stevensovým-Johnsonovým syndromem a toxickou epidermální nekrolýzou.
  - *imunologicky (alergie)* – anafylaktická reakce s hypotenzí, dušností, otokem rtů, krku a jazyka popisovaná např. u *gabapentinu*

- účinky **C** – **continuus**
  - případy *snížené kostní denzity, osteopenie, osteoporózy a zlomenin* u pacientů dlouhodobě léčených *karbamazepinem* nebo *kyselinou valproovou*
- účinky **D** – **delayed**
  - *teratogeneze* prokázaná při užívání *fenytoinu, fenobarbitalu* nebo *kyseliny valproové* v těhotenství
- účinky **E** – **end of use**
  - *příznaky z vysazení* po přerušení léčby *gabapentinem* nebo *pregabalinem*
- účinky **F** – **failure**
  - *selhání léčby* – žádné z *AEP* není schopno kompenzovat klinický stav u všech pacientů

V **tabulce 5** jsou uvedeny **velmi časté** a vybrané **časté** nežádoucí účinky AEP:

- k **velmi častým** nežádoucím účinkům patří *závrať* a *somnolence*, které souvisí s užíváním příliš vysoké dávky s dosažením toxické sérové koncentrace u daného pacienta a tento stav lze jednoduše objektivizovat stanoveném sérové koncentrace podávaného AEP. Nelze však zapomínat na to, že je třeba stanovit sérovou koncentraci také u aktivního metabolitu (pokud je u tohoto AEP přítomen), který se na nežádoucích (respektive toxických) účincích může také podílet (viz **tabulka 6**). Příkladem využití TDM může být také **graf 6**, kde je demonstrováno monitorování sérové koncentrace fenobarbitalu po intoxikaci při suicidálním pokusu neznámým množstvím tohoto léčiva.
- K **častým** nežádoucí účinkům mnoha AEP se řadí zejména:
  - poruchy rovnováhy a koordinace, vertigo, poruchy chůze, ataxie, pády
  - nystagmus, porucha akomodace, diplopie a rozmazané vidění
  - insomnie nebo naopak nespavost
  - podrážděnost, nervozita, agresivita, hyperaktivita, afektivní labilita, třes, křeče
  - úzkost, deprese, kognitivní poruchy, poruchy pozornosti a řeči, únava, amnézie
  - gastrointestinální potíže (bolest břicha, nauzea, zvracení, průjem i zácpa)
  - různé typy infekcí a příznaky podobné chřipce
  - kožní projevy (exantém, pruritus, vyrážka, akné, alopecie)
  - snížená/zvýšená chuť k jídlu a snížení/zvýšení tělesné hmotnosti
  - odchylky v laboratorních vyšetřeních (hyponatrémie, změny v krevním obraze, zvýšení jaterních enzymů)

Tabulka 5 Vybrané nežádoucí účinky antiepileptik

AEP	velmi časté	časté
brivaracetam	závrať, somnolence	snížená chuť k jídlu, deprese, anxieta, insomnie, vertigo, infekce horních cest dýchacích, nauzea, zvracení, zácpa
cenobamát	závrať, somnolence, únava, sedace, hypersomnie, vertigo, porucha rovnováhy, ataxie, porucha chůze, abnormální koordinace, bolest hlavy	stav zmatenosti, podrážděnost, dysartrie, nystagmus, afázie, porucha paměti, diplopie, rozmazané vidění, zácpa, průjem, nauzea, zvracení, sucho v ústech, vyrážka, zvýšení jaterních enzymů
eslikarbazepin	závratě, somnolence	hyponatrémie, snížená chuť k jídlu, insomnie, porucha pozornosti, tremor, ataxie, porucha rovnováhy, diplopie, rozmazané vidění, vertigo, nauzea, zvracení, průjem, únava, poruchy chůze, astenie, zvýšení tělesné hmotnosti
ethosuximid		snížená chuť k jídlu, snížení tělesné hmotnosti, ospalost, vertigo, hyperaktivita, euforie, poruchy chůze/ataxie, dyspepsie, nauzea, zvracení, bolest břicha, průjem
fenobarbital	závrať, sedace, únava, spavost, slabost, zmatenost, poruchy rovnováhy, ataxie	paradoxní stavy excitace u dětí a starších osob, úzkost, podrážděnost, nervozita
fenytoin	ataxie, insomnie, hyperaktivita, tremor, vertigo, porucha řeči, únava, zmatenost	hyperplazie dásní, morbiliformní vyrážka někdy doprovázená horečkou, hypertrichóza
gabapentin	závratě, somnolence, ataxie, únava, horečka, virové infekce	infekce, zvýšená chuť k jídlu, zmatenost, emoční labilita, úzkost, nervozita, křeče, dysartrie, amnézie, třes, nespavost, parestézie, poruchy koordinace, nystagmus, diplopie, vertigo, hypertenze, zvracení, nauzea, průjem, bolest břicha, dyspepsie, zácpa, vyrážka, pruritus, akné, artralgie, myalgie, bolest zad, impotence, periferní otoky, abnormální chůze, malátnost, příznaky podobné chřipce
karbamazepin	závratě, somnolence, ataxie, nauzea, zvracení, alergická dermatitida, urtika, únava, leukopenie	retence tekutiny, hyponatremie, anorexie, porucha akomodace, diplopie, rozmazané vidění, sucho v ústech, edém, zvýšení tělesné hmotnosti
klobazam	somnolence a únava (především na začátku léčby a při podávání vyšších dávek)	snížená chuť k jídlu, podrážděnost, agresivita, neklid, deprese, agitovanost, sedace, závrať, poruchy pozornosti, poruchy řeči, třes, ataxie, sucho v ústech, zácpa, nauzea

AEP	velmi časté	časté
klonazepam		somnolence, únava, porucha pozornosti, zpomalená reakce, hypotonie, závrať, ataxie, svalová slabost
kyselina valproová	tremor, nauzea	zvýšení tělesné hmotnost, podrážděnost, halucinace, zmatenost, extrapyramidové poruchy, somnolence, křeče, poruchy paměti, nystagmus, závratě, zvracení, hyperplazie dásní, průjem, alopecie, dysmenorea, močová inkontinence, anémie, trombocytopenie
lacosamid	závratě, bolest hlavy, diplopie, nauzea	stavy zmatenosti, insomnie, ataxie, porucha rovnováhy, kognitivní porucha, somnolence, třes, nystagmus, parestezie, rozmazané vidění, vertigo, tinnitus, zvracení, zácpa, průjem, pruritus, svalové spasmy, poruchy chůze a držení těla, únava, podrážděnost, pocit opilosti, pády
lamotrigin	bolest hlavy, kožní vyrážka	agresivita, podrážděnost, somnolence, závrať, tremor, nespavost, agitovanost, nevolnost, zvracení, průjem, artralgie, únava, bolest zad
levetiracetam	somnolence, bolest hlavy, nazofaryngitida	anorexie, deprese, agresivita, úzkost, insomnie, podrážděnost, porucha rovnováhy, závratě, vyrážka, únava, bolesti břicha, průjem, dyspepsie, zvracení, nauzea
perampanel	závratě, spavost	snížená nebo zvýšená chuť k jídlu, agresivita, úzkost, zmatenost, dysartrie, poruchy rovnováhy, diplopie, rozostřené vidění, vertigo, nausea, poruchy chůze, únava
pregabalin	závratě, somnolence, bolest hlavy	zvýšená chuť k jídlu, zvýšení tělesné hmotnosti, euforie, zmatenost, podrážděnost, nespavost, poruchy koordinace, třes, dysartrie, amnézie, poruchy pozornosti, parestezie, sedace, rozmazané nebo dvojité vidění, vertigo, zvracení, nauzea, zácpa, průjem, svalové křeče, bolest zad a končetin, erektilní dysfunkce, periferní otoky, poruchy chůze, pády, pocit opilosti, únava
rufinamid	závratě, somnolence, bolest hlavy, nausea, zvracení, únava	anorexie, snížená chuť k jídlu, pokles tělesné hmotnosti, úzkost, insomnie, křeče, nystagmus, třes, diplopie, rozmazané vidění, vertigo, epistaxe, zácpa, dyspepsie, průjem, akné, bolesti zad, oligomenorea
stiripentol	anorexie, ztráta chuti k jídlu, pokles tělesné hmotnosti, nespavost, ospalost, ataxie, hypotonie, dystonie	agresivita, iritabilita, poruchy chování, nepřátelské chování, hyperexcitabilita, poruchy spánku, hyperkineze, nauzea, zvracení
sultiam	žaludeční potíže, nauzea, zvracení	pokles tělesné hmotnosti, nechutenství, parestézie, závratě, bolest hlavy dvojité vidění, stenokardie, tachykardie, tachypnoe, dyspnoe, singultus

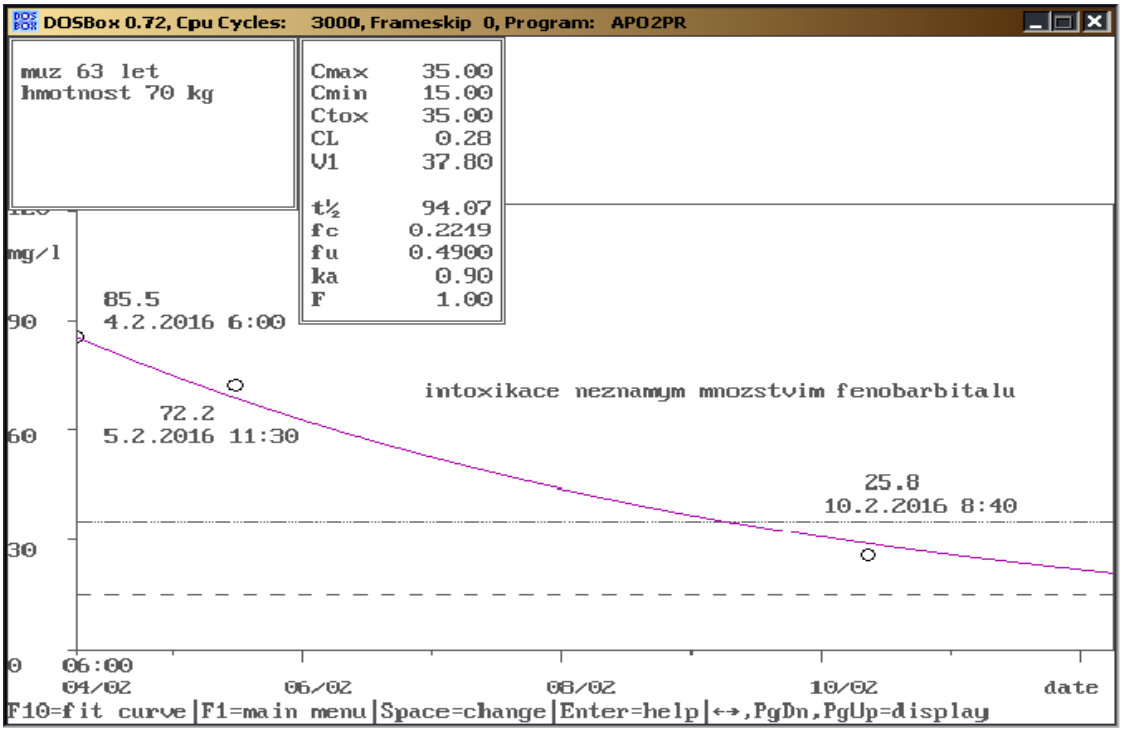
AEP	velmi časté	časté
topiramát	závratě, somnolence, deprese, parestezie, nevolnost, průjem, únava, snížení tělesné hmotnosti	snížení chuti k jídlu, insomnie, úzkost, zmatenost, agresivita, změna nálady, abnormální chování, porucha pozornosti a paměti, tremor, nystagmus, porucha rovnováhy, sedace, vertigo, rozmazané vidění, diplopie, dyspnoe, epistaxe, zvracení, zácpa, bolest břicha, alopecie, pruritus, myalgie, svalové záškuby, dysurie
vigabatrin	somnolence, defekt zorného pole, artralgie, únava	agitovanost, agresivita, deprese, paranoidní reakce, insomnie, poruchy řeči, závratě, parestezie, poruchy koncentrace a paměti, třes, rozmazané vidění, diplopie, nystagmus, nauzea, zvracení, bolest břicha, alopecie, edém, nárůst tělesné hmotnosti
zonisamid	závrať, somnolence, anorexie, agitovanost, iritabilita, stav zmatenosti, deprese, ataxie, zhoršení paměti, diplopie	afektivní labilita, anxieta, nespavost, psychotická porucha, porucha pozornosti a řeči, nystagmus, parestézie, třes, bolest břicha, zácpa, průjem, nausea, exantém, pruritus, alopecie, únava, periferní edém, snížení tělesné hmotnosti

Tabulka 6 Potřeba stanovení aktivního metabolitu karbamazepinu v případě intoxikace

	karbamazepin	**epoxid**	**součet**	**valproát**	**nežádoucí účinky**
	600–0–600 mg			*500-0-500 mg*	
15.4.1998	8.6 mg/l	7.4 mg/l	**16.0 mg/l**	57.7 mg/l	nauzea, ataxie
	300–0–300 mg			*500-0-500 mg*	
23.4.1998	6.5 mg/l	2.1 mg/l	8.6 mg/l	59.2 mg/l	-
9.3.1999	4.7 mg/l	1.0 mg/l	5.7 mg/l	62.9 mg/l	-

32letý muž, 80 kg, léčen kombinací karbamazepin (2x600 mg tbl) a kyselina valproová (2x500 mg tbl), objevily se známky intoxikace (nauzea, ataxie), při stanovení minimálních sérových koncentrací byla kyselina valproová v referenčním rozmezí (50–100 mg/l), karbamazepin také (referenční rozmezí 4-9 mg/l), avšak součet koncentrací s aktivním metabolitem karbamazepin-10,11-epoxidem byl nad horní hranicí referenčního rozmezí (tj. <12 mg/l). Po snížení dávky karbamazepinu na 2x300 mg tbl známky toxicity vymizely a všechny stanovené koncentrace včetně součtu karbamazepinu s metabolitem byly opakovaně v referenčním rozmezí.

Graf 6 Monitorování poklesu hladiny fenobarbitalu při intoxikaci



63letý muž, 70 kg, hospitalizován pro suicidální pokus neznámým množstvím fenobarbitalu, naměřena toxická sérová koncentrace (85.5 mg/l), sledován pokles následující den (72.2 mg/l – koncentrace stále toxická) a za dalších 5 dní (25.8 mg/l – koncentrace již v terapeutickém rozmezí pro užívání při dg. epilepsie).

6. Lékové/potravinové interakce antiepileptik

Obecné zásady

- riziko lékových interakcí je u AEP vysoké z těchto důvodů:
  - monoterapie AEP umožňuje kontrolu epileptických záchvatů asi u 70 % pacientů, u zbývajících 30 % je potřebná *kombinace dvou i více AEP*
  - kromě *hlavní indikace léčby epilepsie* se řada AEP užívá i při *jiných diagnózách* (neuropatie, neuralgie, bipolární afektivní porucha a další)
  - epilepsie je chronické onemocnění vyžadující dlouholetou, často i celoživotní farmakoterapii, ke které je většinou potřeba přidat *další medikaci k léčbě přídatných onemocnění*
  - nelze zapomenout ani na řadu *volně prodejných léčiv, potravinových doplňků a rostlinných produktů*, které pacienti často užívají i bez vědomí ošetřujícího lékaře
- mechanismus interakce:
  - přidané léčivo působí jako *„perpetrator" („pachatel")*, který pozměňuje schopnosti primárně užívaného léčiva označeného jako *„victim' („oběť")*
  - výsledek interakce může být buď *prospěšný* (dojde ke zlepšení terapeutického účinku) nebo *škodlivý* (zvýší se riziko nežádoucího účinku nebo se sníží terapeutický efekt primárně užívaného léčiva)
  - vzhledem k významné inter-individuální variabilitě mezi pacienty je skutečný vliv lékové interakce v konkrétním případě velice obtížné predikovat
  - kromě vlastní interakce mezi léčivy se na výsledném klinickém projevu může podílet:
    a. *genetický polymorfismus* jak metabolizujících enzymů, tak lékových transportérů
    b. *změna farmakokinetiky léčiva způsobená patologickým stavem* (souběžná hepatální nebo renální insuficience ovlivňující distribuci, metabolismus a exkreci léčiva)
    c. *změna farmakokinetiky léčiva způsobená změnou fyziologického stavu* (těhotenství, kojení) či věkem (novorozenci, děti, senioři)
  - nelze zapomínat na to, že léková interakce neovlivňuje klinický stav pacienta pouze při přidání léčiva ke stávající medikaci, ale také po jeho vyjmutí, kdy může opačným způsobem dojít u zbývajících léčiv ke snížení nebo zvýšení účinnosti či zvýšení rizika toxicity
- ***k objektivizaci vlivu uvedených faktorů na výslednou aktuální sérovou koncentraci AEP a pomůckou k nejvhodnější úpravě dávkování k dosažení optimální kompenzace klinického stavu konkrétního pacienta je TDM AEP***

Farmakodynamické interakce

- výsledkem je *změna účinku* léčiva *bez ovlivnění jeho koncentrace* v séru nebo v oblasti centrálního nervového systému
- tyto interakce se uskutečňují mezi léčivy, které mají *podobný* nebo *opačný mechanismus účinku* a lze je využít ke *zvýšení účinnosti* nebo *snížení toxicity*
- kombinace AEP s rozdílným mechanismem účinku může v některých případech vést ke zvýšení účinnosti a snížení rizika nežádoucích účinků **x** jindy se sice zvyšuje účinnost, avšak zároveň stoupá riziko toxicity
- k příkladům, které lze vysvětlit na základě *synergického efektu* ovlivňujícího účinnost nebo naopak nežádoucí účinky patří kombinace *vigabatrinu* nebo *pregabalinu s blokátory sodíkových kanálů* (supra-aditivní protizáchvatový účinek) nebo *lakosamidu* v kombinaci s jinými *blokátory sodíkových kanálů* (infra-aditivní protizáchvatový účinek a neurotoxický synergismus)
- *klinicky výhodné* kombinace jsou patrné většinou mezi *AEP s různým mechanismem* účinku nebo u souběžného podávání *AEP s vícečetnými mechanismy*
- *zvýšení rizika* neurotoxicity a/nebo *snížení antikonvulzivního efektu* bylo pozorováno u AEP sdílejících *stejný mechanismus* účinku (např. současné užívání *cenobamátu* s jinými látkami *tlumícími CNS*, včetně alkoholu, barbiturátů a benzodiazepinů, může zvyšovat riziko neurologických nežádoucích účinků)
- přestože jsou některá spojení AEP v určitých případech osvědčená (*fenobarbital* + *fenytoin* u tonických záchvatů, *ethosuximid* + *valproát* u absencí, *lamotrigin* + *valproát* u různých typů epilepsie/záchvatů), v humánní medicíně dosud neexistuje zcela jasný důkaz o vhodnosti kombinace jednotlivých AEP a dostupné údaje jsou většinou získány z experimentálních (tj. zvířecích) modelů a preklinických studií
- definitivní důkaz o aditivním nebo supra-aditivním účinku AEP lze získat pouze pomocí randomizovaných kontrolovaných studií, do té doby mohou k predikci podstaty farmakodynamických interakcí empiricky pomoci znalosti mechanismu účinku jednotlivých AEP
- farmakodynamický typ interakcí lze identifikovat a objektivizovat mnohem hůře než interakce farmakokinetické

Farmakokinetické interakce

- lékové interakce mezi jednotlivými AEP jsou uvedeny v **tabulce 7**
- tyto interakce jsou spojeny se *změnou koncentrace léčiva a/nebo jeho metabolitů* v séru ⇒ lze je proto objektivizovat pomocí TDM a vhodně upravit dávku AEP
- mohou se vyskytnout v jakékoliv části farmakokinetiky:

Absorpce

- vliv současně užívaných *antacid*, která mohou snižovat absorpci některých AEP (např. *fenytoinu, fenobarbitalu, karbamazepinu* a *gabapentinu*) v důsledku snížení acidity žaludku a tvorby nerozpustných komplexů
- známá je interakce AEP s *enterální výživou* (obvykle podávanou nasogastrickou sondou), jejímž výsledkem může být snížení sérové koncentrace AEP vedoucí k redukci jeho účinku a zvýšení rizika vzniku záchvatů:
  - tyto případy jsou popisovány zejména u *fenytoinu*, kdy je pokles sérové koncentrace spojován zejména s podáváním enterální výživy obsahující vlákninu
  - interakce s enterální výživou obsahující vlákninu byla uvedena také u *karbamazepinu*
  - snížení absorpce vedoucí ke snížení sérové koncentrace a dekompenzaci klinického stavu prokázala kazuistika, kdy byla souběžně podávána *kyselina valproová* tentokrát s *proteinovým doplňkem* do perkutánní endoskopické gastrostomie
  - pomůckou pro podávání léčiv sondou je doporučení Pracovní skupiny České odborné společnosti klinické farmacie ČLS JEP uvedené na webových stránkách: *https://www.coskf.cz/spolecnost/pracovni-skupiny/pracovni-skupina-pro-podani-leciv-sondou/doporuceni-coskf-pro-podani-leciv-sondou.*

Distribuce

- AEP a souběžně užívaná léčiva soutěží o vazebná místa na plazmatických bílkovinách (nejčastěji albumin) ⇒ může dojít k vytlačení AEP z vazby na albumin a ke zvýšení volné (tj. nevázané) části léčiva ⇒ tato volná část je schopná interagovat jak s buněčnými receptory (což vede k účinku AEP), tak s jaterními metabolizujícími enzymy (které AEP eliminují) ⇒ výsledná sérová koncentrace závisí jak na dávce, tak na jaterní clearance
- proto je u *AEP silně vázaných na plazmatické bílkoviny* (**tabulka 4**) vhodné monitorovat nejen celkovou, ale také *volnou část,* zejména u pacientů s hypoalbuminemií

- nejtypičtějším příkladem je kombinace *fenytoinu* s *kyselinou valproovou*, která nejenže vytlačuje fenytoin z vazby na albumin, ale také inhibuje jeho saturabilní metabolismus. Výsledkem této interakce může být snížení celkové koncentrace fenytoinu, která však nevyžaduje úpravu dávky, protože volná (tj. účinná) koncentrace není ovlivněna. V některých případech však přidání kyseliny valproové k nastavené dávce fenytoinu může vést ke zvýšení jak celkové, tak volné koncentrace fenytoinu a k intoxikaci pacienta.

Metabolismus

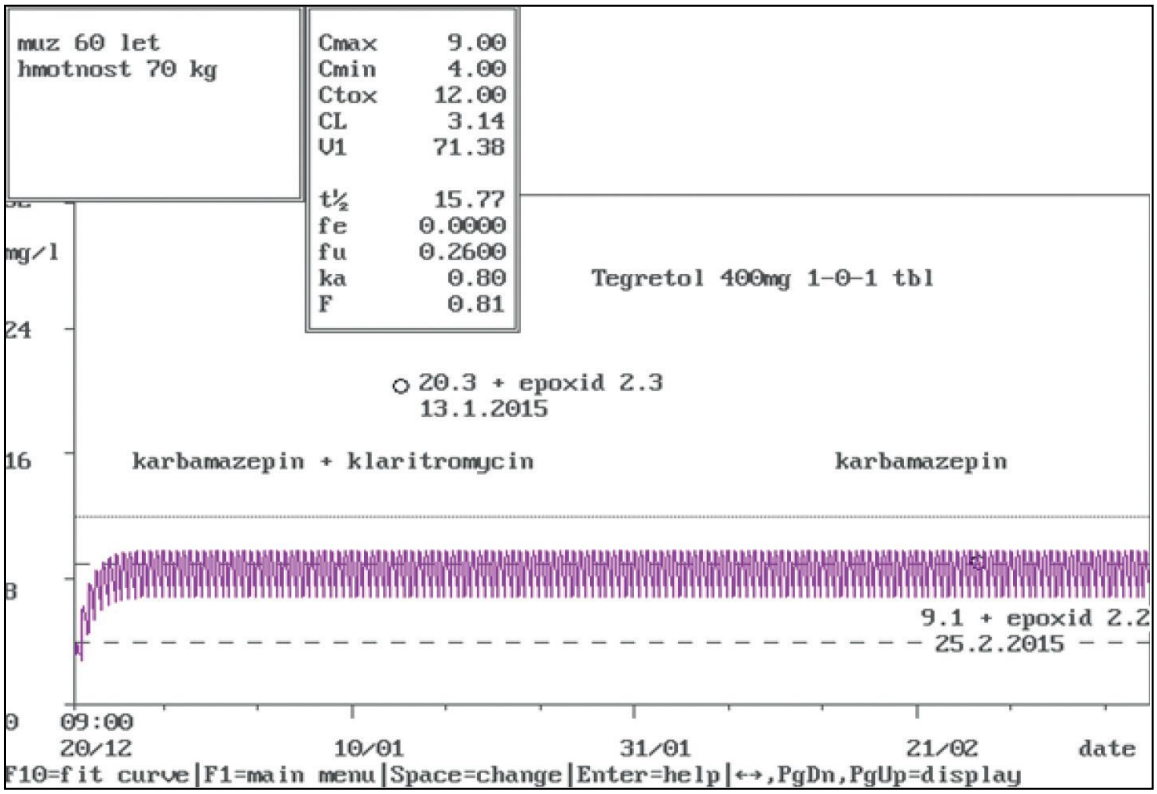
- zodpovídá za většinu klinicky významných interakcí AEP
- nejvýznamnější roli má systém CYP P450 (viz 1. fáze metabolismu), konjugace pomocí UGTs (viz 2. fáze metabolismu) je v případě AEP méně významná
- AEP, která jsou daným isoenzymem CYP P450 nebo UGTs metabolizována, se označují jako *„substráty"* (**tabulka 3**)
- řada léčiv jak ze skupiny AEP (**tabulka 8**), tak mnoha dalších terapeutických skupin (**tabulka 9**) je schopna funkci isoenzymů CYP P450 nebo UGTs zvýšit (tzv. *„induktory"*) nebo naopak snížit (tzv. *„inhibitory"*)
- výsledkem působení induktorů je zvýšená metabolizace substrátů vedoucí ke snížení jejich účinku, naopak vlivem inhibitorů může dojít ke snížené metabolizaci substrátů a intoxikaci pacienta (**graf 7**)
- při podávání substrátu ve formě *pro-léčiva*, které se v organismu musí metabolizovat na aktivní metabolit, je *účinek opačný* $\Rightarrow$ přidaný induktor zvyšuje metabolizaci substrátu na aktivní metabolit s rizikem zvýšení jeho účinku a toxicity, naopak inhibitor snižuje metabolizaci pro-léčiva na účinnou formu a tím dochází ke snížení jeho účinku
- tento proces je závislý na dávce (respektive koncentraci) daného léčiva a může zahrnovat několik různých isoenzymů CYP P450, UGTs nebo obou systémů současně
- některá léčiva mohou u určitého isoenzymu působit jako induktor a u jiného jako inhibitor
- interakce zahrnující indukci metabolizujících enzymů probíhají pomaleji než interakce inhibiční (indukce vyžaduje syntézu nových proteinů a může trvat několik dní i týdnů, než je klinický efekt interakce patrný)
- v případě enzymatické inhibice závisí časový průběh interakce na eliminačním poločasu původního (tj. ovlivněného) léčiva, takže se po vysazení interagujícího léčiva zvýší aktivita ovlivněného léčiva tím rychleji, čím kratší je jeho eliminační poločas

- s lékovými interakcemi je spojen pojem *„fenokonverze“*, což je *nesoulad („mismatch“)* mezi genotypicky predikovanou (*genotyp*) a skutečnou, negenetickými faktory ovlivněnou (*fenotyp*) schopností jedince metabolizovat léčiva (více v části **Farmakogenetika**)
- CYP P450 a AEP:
  - *fenobarbital, primidon, fenytoin* a *karbamazepin* jsou hlavní *induktory* isoenzymů CYP P450, *karbamazepin* navíc cestou CYP3A4 během prvních tří týdnů po nasazení indukuje svůj vlastní metabolismus *(= autoindukce)*
  - *kyselina valproová* je známým *inhibitorem*
- UGTs a AEP:
  - *fenobarbital, primidon, fenytoin* a *karbamazepin* jsou *induktory* isoenzymů UGTs
  - *kyselina valproová* v tomto systému působí jako *inhibitor*
  - *lamotrigin* a *hormonální antikoncepce*:
    a. lamotrigin je metabolizován jaterní glukuronidací ⇒ endogenní estrogen a syntetický ethinylestradiol indukují tyto UGTs enzymy ⇒ zvyšuje se glukuronidace a vylučování lamotriginu
    b. v důsledku toho se významně zvyšuje clearance lamotriginu během *těhotenství*
    c. *kombinovaná perorální hormonální antikoncepce*, která obsahuje *syntetické estrogeny*, může snížit sérovou koncentraci lamotriginu o téměř 50 %
    d. koncentrace lamotriginu se u pacientek užívajících perorální hormonální antikoncepci v průběhu menstruačního cyklu mění ⇒ sérové koncentrace lamotriginu jsou významně vyšší při měření v týdnu bez hormonální medikace ve srovnání s týdny na aktivní hormonální léčbě
    e. sérová koncentrace lamotriginu je snížena také během aktivní fáze *antikoncepční metody s vaginálním kroužkem* ⇒ je třeba si uvědomit, že vaginální kroužek má v tomto případě systémový účinek podobný perorální hormonální antikoncepci

Exkrece

- přestože jsou lékové interakce AEP na úrovni renální exkrece vzácné, nelze je u léčiv vylučovaných stejným způsobem zcela vyloučit

Graf 7 Objektivizace lékové interakce karbamazepinu s klaritromycinem pomocí TDM



60letý muž, 70 kg, léčen karbamazepinem (substrát CYP3A4) v dávce 2×400 mg tbl v kombinaci s klaritromycinem (inhibitor CYP3A4), za týden společného užívání byla pro zhoršení stavu s projevy intoxikace karbamazepinem (závratě, ataxie) stanovena mimimální sérová koncentrace karbamazepinu vysoce nad horní hranicí referenčního rozmezí (4–9 mg/l, v součtu s epoxidem <12 mg/l). Při kontrolním odběru za více než měsíc po vysazení klaritromycinu byla mimimální sérová koncentrace karbamazepinu při stejné dávce na horní hranici referenčního rozmezí a pacient byl bez potíží.

Farmakokinetický model zobrazuje předpokládaný průběh koncentrací karbamazepinu, nedokáže však zohlednit lékovou interakci. Křivka znázorňující průběh koncentrace karbamazepinu v čase tak v ustáleném stavu ukazuje stále stejnou maximální i minimální hodnotu, ačkoliv změřená koncentrace leží vysoce nad ní.

Tabulka 7 Lékové interakce mezi jednotlivými antiepileptiky

[x]přidané AEP ⇒ **[x]původní AEP ⇓**	briv	ceno	esli	etho	feno	feny	gab	karb	klob	klon	lako	lamo	leve	per	pre	pri	ruf	stir	sult	top	valp	vig	zoni
brivaracetam		-	-	-	↓	↓	-	↓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
cenobamát	-		-	-	-	↓	-	↓	↑	-	-	-	-	-	-	↓	-	-	-	-	↑[f]	-	-
eslikarbazepin	-	-		-	-	↓	-	↓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	↓	-	-	-
ethosuximid	-	-	-		↓	↓	-	↓	-	-	-	-	-	-	-	↓	-	↑	-	-	↑	-	-
fenobarbital	-	↑	-	-		↑	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	↑	↑	↑	-	↑	-	-
fenytoin	-	↑	↑	-	↓↑		-	↓↑	↑	-	-	-	-	-	-	-	↑	↑	↑	↑	↓↑	-	-
gabapentin	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
karbamazepin	↑[*]	↓	-	-	↓	↓	-		↑	-	-	-	-	-	-	↓	↓	↑	-	-	↑[*]	-	↑[*]
klobazam	-	↑[*]	-	-	↓	↓	-	↓		-	-	-	-	-	-	-	-	↑	-	-	-	-	-
klonazepam	-	-	-	-	↓	↓	-	↓	-		-	-	-	-	-	↓	-	-	-	-	-	-	-
lakosamid	-	-	-	-	↓	↓	-	↓	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
lamotrigin	-	↓	↓	-	↓	↓	-	↓	-	-	-		-	-	-	↓	↓	-	-	-	↑	-	-
levetiracetam	-	-	-	-	↓	↓	-	↓	-	-	-	↓		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
perampanel	-	-	-	-	-	↓	-	↓	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	↓	-	-	-
pregabalin	-	-	-	-	-	↓	↓	-	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-
primidon	-	-	-	↑	-	↓	-	↓	↑	-	-	-	-	-	-		-	↑	↑[*]	-	↑[*]	-	-
rufinamid	-	-	-	-	↓	↓	-	↓	-	-	-	-	-	-	-	↓		-	-	-	↑	↓	-
stiripentol	-	-	-	-	↓	↓	-	↓	↑	-	-	-	-	-	-	↓	-		-	-	-	-	-
sultiam	-	-	-	-	-	-	-	↓	-	-	-	-	-	-	-	↓	-	-		-	-	-	-
topiramát	-	-	↓	-	↓	↓	-	↓	-	-	-	-	-	-	-	↓	-	-	-		↓	-	-
valproát	-	-	↓	↓	↓	↓	-	↓	↑	-	-	↓	-	-	-	↓	-	↑	-	↓		-	-
vigabatrin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		-
zonisamid	-	-	-	-	↓	↓	-	↓	-	-	-	-	-	-	-	↓	-	-	-	-	-	-	

↓ snížení sérové koncentrace, ↑ zvýšení sérové koncentrace, f volná frakce, * metabolit (karbamazepin-10,11-epoxid; fenobarbital; N-desmethylklobazam)
x ve sloupečku „původní AEP“ je uvedena „oběť“ lékové interakce, v odpovídajícím řádku pak vliv jednotlivých AEP jako „pachatelů“ na sérovou koncentraci „původního“ AEP

Tabulka 8 Vliv antiepileptik na metabolizující enzymy souběžně užívaných léčiv

antiepileptikum	**vliv na metabolizující enzymy**
brivaracetam	středně silný inhibitor epoxid-hydrolázy
cenobamát	induktor CYP3A4 a CYP2B6; inhibitor CYP2C19
eslikarbazepin	slabý induktor CYP3A4, UGTs; slabý inhibitor CYP2C9, CYP2C19
fenobarbital	induktor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP3A4, UGTs, epoxid-hydrolázy, P-glykoproteinu
fenytoin	induktor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, UGTs, epoxid-hydrolázy, P-glykoproteinu
karbamazepin	induktor CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, UGT1A1, UGT2B7, UGT2B15, epoxid-hydrolázy, P-glykoproteinu
klobazam	slabý induktor CYP3A4; slabý inhibitor CYP2C19, CYP2D6
lamotrigin	slabý induktor UGTs
perampanel	slabý induktor CYP3A4
primidon	induktor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP3A4, UGT, epoxid-hydrolázy
rufinamid	slabý induktor CYP3A4, UGTs; slabý inhibitor CYP2E1
stiripentol	inhibitor CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4
sultiam	inhibitor CYP2C19
topiramát	slabý induktor CYP3A4, beta-oxidace, UGT1A4; slabý inhibitor CYP2C19
valproát	inhibitor CYP2C9, UGT1A4, UGT2B7, epoxid-hydrolázy
vigabatrin	slabý induktor CYP2C9

Tabulka 9 Příklady substrátů, inhibitorů a induktorů isoenzymů CYP450 a UGTs

isoforma	substráty	inhibitory	induktory
CYP1A2	amitriptylin, duloxetin, fluvoxamin, klozapin, leflunomid, lidokain, mexiletin, mirtazapin, olanzapin, propranolol, ropivakain, talidomid, teofylin, tizanidin, zolmitriptan, zolpidem	acyklovir, alopurinol, amiodaron, ciprofloxacin, ethinylestradiol, fluvoxamin, isoniazid, mexiletin, propafenon, propranolol, tiklopidin, verapamil	kouření, omeprazol, rifampicin, ritonavir, tipranavir, teriflunomid
CYP2C9	amitriptylin, diklofenak, glimepirid, glipizid, ibuprofen, indometacin, meloxikam, naproxen, nateglinid, tamoxifen, S-warfarin	amiodaron, flukonazol, fluvoxamin, izoniazid, kotrimoxazol, metronidazol, paroxetin, sertralin, vemurafenib, vorikonazol, zafirlukast	aprepitant, bosentan, dabrafenib, darunavir, enzalutamid, rifampicin, ritonavir
CYP2C19	citalopram, paroxetin, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, proguanil, propranolol, rabeprazol	esomeprazol, flukonazol, fluoxetin, fluvoxamin, lansoprazol, loratadin, modafinil, moklobemid, omeprazol, paroxetin, tiklopidin, vorikonazol	apalutamid, efavirenz, enzalutamid, lopinavir, rifampicin, ritonavir, tipranavir
CYP3A4/5	alprazolam, amiodaron, atazanavir, atorvastatin, blokátory kalciových kanálů, cyklosporin, domperidon, donepezil, eplerenon, hydrokortison, imatinib, indinavir, irinotekan, klaritromycin, midazolam, quetiapin, rivaroxaban, sildenafil, simvastatin, sufentanyl, takrolimus, tikagrelor, tolvaptan, tyrozin-kinázové inhibitory, vinkristin, R-warfarin, zolpidem	amiodaron, ciprofloxacin, diltiazem, erythromycin, flukonazol, imatinib, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, klaritromycín, kobicistat, metronidazol, posakonazol, ritonavir, saquinavir, verapamil, vorikonazol	aprepitant, dexametazon, fenytoin, fenobarbital, karbamazepin, metamizol, mitotan, modafinil, prednison, rifampicin, tipranavir, třezalka vemurafenib, vinblastine
UGT1A1	atazanavir, buprenorfin, estradiol, ethinylestradiol, etoposid, ezetimib, fulvestrant, furosemid, irinotekan, karvedilol, klozapin, kyselina salicylová, lamotrigin, levofloxacin, moxifloxacin, naltrexon, paracetamol, raloxifen, raltegravir, simvastatin, thyroxin, warfarin	**UGTs:** atazanavir, dapagliflozin, diazepam, diklofenak, entakapon, everolimus, flukonazol, ibuprofen, indometacon, ketokonazol, ketoprofen, kodein, kyselina valproová, levotyroxin, metadon, morfin, naproxen, sertralin, takrolimus, trimetoprim, tyrozin kinázové inhibitory, zafirlukast	**UGTs:** dexametason, ethinylestradiol, ganciklovir, klofibrát, kouření tabáku, rifampicin, ritonavir
UGT1A4	haloperidol, chlorpromazin, itrakonazol, ketotifen, klozapin, kyselina salicylová, lamotrigin, olanzapin, paracetamol, posakonazol, takrolimus, tamoxifen, vorikonazol		
UGT2B7	buprenorfin, dabigatran, diklofenak, dobutamin, ezetimib, flukonazol, furosemid, haloperidol, ibuprofen, indometacin, karvedilol, kodein, kyselina salicylová, lorazepam, morfin, naloxon, paracetamol, propranolol, tamoxifen, tramadol		

Lékové transportéry

- hrají zásadní roli v absorpci, distribuci, metabolismu a eliminaci léčiv, čímž významně ovlivňují jejich terapeutický efekt i nežádoucí účinky, a to včetně lékových interakcí
- dvě základní skupiny:
  - *„solute carrier" (SLC)* a *„ATP-binding cassette" (ABC)* transportéry
  - SLC skupina působí většinou jako tzv. *„uptake"* nebo *„influx"* transportéry, tzn. zajišťují *příjem* malých molekul *do buněk* **x** zástupci skupiny ABC mají funkci tzv. *„efflux"* transportérů, tedy opačnou (*odstranění* molekul léčiva z *buněk*)
  - různé isoformy SLC a ABC transportérů se vyskytují na apikální nebo basolaterální straně epiteliálních buněk, které oddělují prostory obsahující tělní tekutiny (moč, likvor nebo žluč), u endoteliálních buněk mozku nebo buněk cirkulujících v krvi, a v buňkách orgánů účastnících se absorpce léčiva, jeho příjmu do hepatocytů a renální nebo biliární exkrece (tj. střevo, játra a ledviny)
  - příklady ABC transportérů:
    a. „P-glykoprotein" (P-gp)
    b. „breast cancer resistance protein" (BCRP)
    c. „multidrug resistance proteins" (MRPs)
  - příklady SLC transportérů:
    a. „organic anion-transporting polypeptides" (OATPs)
    b. „organic anion transporters" (OATs)
    c. „organic cation transporters" (OCTs)
    d. „organic cation/carnitine transporters" (OCTNs)
- řada léčiv působí jako substráty, inhibitory nebo induktory různých transportérů ⇒ v případě užívání kombinace léčiv může dojít k významným lékovým interakcím ⇒ to vede ke zvýšení terapeutického účinku, toxicitě nebo naopak k terapeutickému selhání
- nejvíce prozkoumaný je P-gp – podílí se na transportu léčiv ven z buněk různých orgánů
- přítomnost P-gp v buňkách gastrointestinálního traktu *snižuje absorpci* léčiv, v játrech a ledvinách *napomáhá* jejich *vylučování žlučí nebo močí* ⇒ tím dochází ke snížení účinku léčiv (včetně AEP), které jsou substráty P-gp (**tabulka 10**)
- při užívání s *induktory* P-gp může dojít k *dalšímu snížení* koncentrace i účinku substrátů P-gp, naopak při kombinaci se silnými *inhibitory* P-gp (**tabulka 10**) může nastat vzestup

koncentrace P-gp substrátů v plazmě nebo ve tkáních s rizikem zvýšení jejich účinku nebo až toxicity

- v placentě P-gp *zabraňuje přesunu* některých léčiv z mateřského organismu a snižuje tak riziko jejich kumulace v organismu vyvíjejícího se plodu
- P-gp také *snižuje přenos* některých AEP (*fenytoin, fenobarbital, topiramát, lamotrigin, karbamazepin-10,11epoxid a eslikarbazepin*) přes *hematoencefalickou bariéru* ⇒ může dojít ke snížení koncentrace těchto AEP v mozkové tkáni a k vývoji tzv. refrakterní epilepsie
- co se týká obecného působení transportérů na vznik klinicky významných lékových interakcí, jejich vliv je považován za srovnatelný s metabolizujícími enzymy (CYP P450, UGTs), avšak s výrazně menším množstvím informací

Tabulka 10 Substráty, inhibitory a induktory P-glykoproteinu

	substráty	**inhibitory**	**induktory**
antiepileptika	eslikarbazepin, fenobarbital, fenytoin, karbamazepin-epoxid, lamotrigin, topiramát		fenobarbital, fenytoin, karbamazepin
ostatní léčiva	amiodaron, blokátory kalciových kanálů, cyklosporin, dabigatran, digoxin, domperidon, doxycyklin, irinotekan, itrakonazol, ketokonazol, klaritromycin, methotrexát, ondansetron, paclitaxel, posakonazol, propafenon, proteázové inhibitory, rifampicin, simvastatin, takrolimus, tamoxifen	amiodaron, azitromycin, cyclosporin, diltiazem, dronedaron, felodipin, indinavir, itrakonazol, karvedilol, ketokonazol, klaritromycin, lopinavir, ritonavir, tikagrelor, verapamil	rifampicin, třezalka tečkovaná

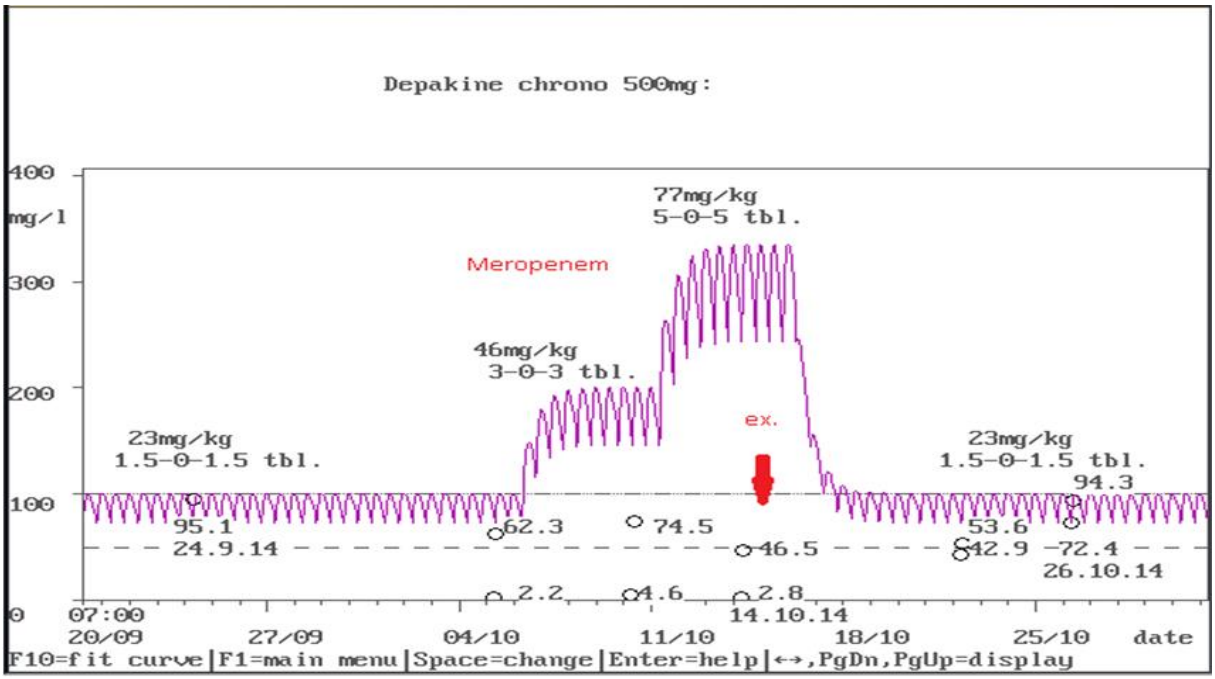
V některých případech je *léková interakce výsledkem kombinace různých mechanismů*:

- přidání *karbapenemových antibiotik* (např. *meropenem*) ke *kyselině valproové* (VPA):
  - rychlé a výrazné snížení koncentrace VPA s rizikem dekompenzace epilepsie (**graf 8**)
  - přesný mechanismus této lékové interakce není dosud znám, uvádí se kombinace:
    1) snížené střevní absorbce VPA při perorálním podání
    2) indukce hepatální glukuronizace VPA

3) inhibice hydrolýzy valproát-glukuronidu (VPA-G) s následným snížením enterohepatální recirkulace
4) zvýšení distribuce VPA do erytrocytů
5) zvýšení renální clearance VPA-G

- snížení koncentrace VPA není závislé na dávce, může se objevit již během prvních 24 h společného podávání **x** návrat k původním koncentracím je velice obtížný, může trvat 3 dny až 3 týdny po ukončení antibiotické léčby, a to i přes zvyšování dávky VPA
- snížení a pomalá obnova koncentrace se může objevit i po podání jediné dávky karbapenemu ⇒ *vyvarovat se podávání u pacientů stabilizovaných na VPA*

Graf 8 Současné podávání kyseliny valproové a meropenemu



38letá žena, 65 kg, při dávce kyseliny valproové 2x750mg tbl byla sérová koncentrace po užití v referenčním rozmezí (50–100 mg/l). Pro rozvoj sepse s multiorgánovým selháním byl nasazen meropenem, došlo ke snížení minimální sérové koncentrace kyseliny valproové výrazně pod dolní hranici referenčního rozmezí s dekompenzací epilepsie, a to i přes navýšení dávky na 2x2500mg tbl. Po vysazení meropenemu se asi za 2 týdny vrátila koncentrace kyseliny valproové po podání do původních hodnot (94.3 mg/l) při užívání v původní dávce 2x750mg tbl. Farmakokinetický model znázorňuje předpokládaný průběh koncentrací kyseliny valproové, kdy by při dávkách 2x1500 mg a 2x2500 mg byl očekáván vzestup koncentrace do toxických hodnot, avšak vlivem lékové interakce byly stanovené koncentrace několikanásobně nižší.

Potravinové (a jiné nelékové) interakce AEP

- nejen léčiva, ale také velké množství různých molekul obsažených v nápojích, potravě, potravinových doplňcích a rostlinných produktech (včetně tradiční čínské medicíny), jejiž součástí bývá řada aditiv, kontaminujících látek, nedeklarovaných přísad a nečistot může interagovat jak s metabolizujícími enzymy, tak s lékovými transportéry
- bohužel, znalostí o tom, jak takovéto „food–drug“ nebo „herb–drug“ interakce fungují, je velice málo
- zatím lze v odborné literatuře najít podrobnější informace týkajících se těchto nelékových interakcí u karbamazepinu (**tabulka 11**)
- mezi nejznámější rostlinné původce interakcí s léčivy patří *třezalka tečkovaná*:
  - volně dostupná nejen v případě, ale také v lékárně jako součást různých přípravků
  - působí jako induktor CYP3A4 a CYP2C9 ⇒ může snížit sérovou koncentraci a následně i kontrolu záchvatů zejména u pacientů užívajících *kanabidiol*, u *karbamazepinu* a *fenytoinu* jsou výsledky dosud provedených studií kontroverzní
- látky obsažené v *grapefruitové šťávě* ⇒ působí jako inhibitory CYP3A4 a při souběžném příjmu se substráty tohoto isoenzymu (zejména *karbamazepin* a *diazepam*) může dojít ke zvýšení sérové koncentrace a rizika toxicity těchto AEP
- nápoje typu *„Coca-cola“*:
  - možnost zvýšení absorpce *karbamazepinu* a *fenytoinu* vedoucí ke zvýšení biologické dostupnosti a sérové koncentrace s rizikem zvýšení účinku až intoxikace **x** současně obsahují kofein, který může snižovat účinek karbamazepinu beze změny koncentrace
- *ketogenní dieta*:
  - může snížit sérové koncentrace souběžně užívaných AEP
  - výsledkem může být snížení antikonvulzivního účinku zejména *karbamazepinu, klobazamu a kyseliny valproové*, pokud jsou užívány s ketogenní dietou bez adekvátní úpravy dávky
- *kouření cigaret:*
  - vliv nikotinu sledován na zvířecím modelu
  - prokázáno významné snížení antikonvulzivní aktivity všech sledovaných AEP (*valproát, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, topiramát* a *lamotrigin*)

Tabulka 11 Farmakodynamické a farmakokinetické interakce rostlinných produktů, potravy a výživových doplňků s karbamazepinem

a) Farmakodynamické interakce karbamazepinu (CBZ)

antikonvulzivní účinky CBZ		**nežádoucí účinky CBZ**	
zvýšení účinku	**snížení účinku**	**zvýšení rizika**	**bez vlivu**
Acorus calamus (Puškvorec obecný)	Kofein	*Xiao-yao-san	Cassia auriculata (Senna)
Melatonin		Melatonin	Cardiospermum halicacabum (Srdcovnice lysá)
		Alkohol	

*Xiao-yao-san (v České republice znám jako „Volnost svobodného poutníka") obsahuje: *Glycyrrhizae Radix* (lékořice uralská), *Paeoniae Radix Alba* (pivoňka bělokvětá), *Angelicae Sinensis Radix* (děhel čínský), *Sclerotium Poriae Cocos* (pornatka kokosová), *Atractylodis Macrocephalae Rhizoma* (atraktylis velkoúborná), *Bupleuri Radix* (prorostlík čínský), *Zingiberis Rhizoma* (zázvor obecný), *Menthae Haplocalycis Herba* (máta jednokališná)

b) **Farmakokinetické interakce** – vliv na biologickou dostupnost a sérovou koncentraci

zvýšení koncentrace CBZ	**snížení koncentrace CBZ**	**bez vlivu**
Piperin	Septilin	Hypericum perforatum (Třezalka tečkovaná)
Mentat	Ginkgo biloba	Paeoniae Radix (Pivoňka – kořen)
Polygonum cuspidatum (Křídlatka japonská)	Hu-gan-ning pian (tradiční čínská medicína)	Cardiospermum halicacabum (srdcovnice lysá)
Máslo	Ispaghula husk (Psyllium – Jitrocel vejčitý)	Berberin (výtažek z Koptisu čínského)
Grapefruitová šťáva	Cassia auriculata (Senna)	Xiao-qing-long-tang (tradiční čínská medicína)
Platycodonis Radix (Platykodon – kořen)	Xiao-cha-hu-tang (tradiční čínská medicína)	Chai-hu-jia-long-gu-mu-li-tang (tradiční čínská medicína)
Šťáva z granátového jablka	Xiao-yao-san (tradiční čínská medicína)	Acorus calamus (Puškvorec obecný)
Šťáva z karamboly	Jia-wei-xiao-yao-san (tradiční čínská medicína)	Med
Šťáva z ovoce „Kinnow" (odrůda mandarinky)	Sojové boby	Melatonin
Alkohol	Kofein	
Coca-cola		
Nikotinamid		

7. Farmakogenetika a antiepileptika

Farmakogenetika:

- umožňuje přesnější a efektivnější terapii – napomáhá zlepšovat *účinnost* léčby (lepší predikce odpovědi na léčivo) i *bezpečnost* léčby (snížení rizika nežádoucích účinků)
- prostřednictvím identifikace genetických biomarkerů lze předvídat, jak bude pacient reagovat na podané léčivo a podle toho zvolit nejvhodnější léčbu a úpravu dávkování
- genetická variabilita může mít vliv na *farmakokinetiku* (ovlivnění *metabolizujících enzymů* a *lékových transportérů*), na *farmakodynamiku (*interakce léčiva s *buněčnými receptory)* a na *nežádoucí účinky* léčiv (vliv na *„Human Leukocyte Antigen – HLA"*)
- nejvýrazněji je *genetický polymorfismus* vyjádřen u metabolizujících enzymů CYP 2D6, 2C9 a 2C19, přičemž 2C9 a 2C19 se v široké míře uplatňují při eliminaci AEP (**tabulka 3**)
- variantní alely se pohybují od ztráty funkce až žádné enzymatické aktivity po genovou duplikaci, která může vést k vyšší aktivitě než normální
- na základě úrovně aktivity různých alel je přiřazen fenotyp založený na genotypu ⇒ *pomalý* metabolizátor (PM), *středně rychlý* metabolizátor (IM), *normální (*nebo *extenzivní)* metabolizátor (NM nebo EM) a *ultrarychlý* metabolizátor (UM)
- shoda *fenotyp–genotyp* je však omezená z důvodu široké inter-individuální variability dosažených koncentrací léčiva v důsledku různých faktorů (věk, pohlaví, současná onemocnění a zejména lékové interakce)
- fenotyp založený na samotném genotypu může být chybný v případě užívání inhibitorů metabolizujícího enzymu ⇒ inhibitory mohou konvertovat normálního (NM) nebo extenzivního (EM) metabolizátora na středně rychlého (IM) nebo pomalého (PM).
- tento jev se nazývá **„fenokonverze"** = predikce fenotypu stanovená na základě genotypu neodpovídá skutečné metabolické kapacitě enzymu z důvodu přítomnosti inhibitoru
- farmakogenetika a TDM:
  - *farmakogenetika* zajišťuje aktivity *„a priori"*, tj. výběr správného léčiva pro správného pacienta (informace o neúčinnosti, toxicitě nebo změněném metabolismu)
  - *TDM* zahrnuje aktivity *„a posteriori"*, tj. stanovení správné dávky a dávkovacího intervalu (dosažení koncentrace léčiva v terapeutickém rozmezí)
  - obě tyto aktivity dávají jiné informace – farmakogenetika kvalitativní, TDM umožňuje kvantifikaci ⇒ v rámci personalizované medicíny se obě metody doplňují

Farmakogenetika a antiepileptika

Informace týkající se využití farmakogenetického testování nebo vlivu genetického polymorfismu na terapeutický efekt či nežádoucí účinky nejsou v současnosti u AEP příliš rozšířeny. Jedná se zejména o výskyt alel HLA-B*1502 a HLA-A*3101 vedoucích k riziku závažných kožních nežádoucích účinků a alel CYP2C9*2 nebo CYP2C9*3 spojených s rizikem intoxikace fenytoinem.

CYP2C9:

- podílí se na metabolizaci *fenytoinu*
  - pacienti, kteří jsou nosiči variant CYP2C9*2 nebo CYP2C9*3 se sníženou aktivitou (středně rychlí nebo pomalí metabolizátoři CYP2C9), mohou být vystaveni riziku zvýšených sérových koncentrací fenytoinu a následné toxicity
  - u těchto pacientů se doporučuje pečlivé monitorování klinické odpovědi a sérových koncentrací fenytoinu

HLA:

- alela *HLA-B*1502*
  - u nosičů *asijského* (především čínského a thajského) původu je silně zvýšené riziko závažných kožních nežádoucích účinků (zejména Stevensov-Johnsonov syndrom a toxická epidermální nekrolýza) spojených s *fenytoinem, karbamazepinem* a *lamotriginem*
  - četnost alely HLA-B*1502 je u osob evropského původu zanedbatelná, není proto možné stanovit spojitost s rizikem výskytu Stevensova-Johnsonova syndromu
- alela *HLA-A*3101*
  - přítomnost alely HLA-A*3101 je spojena se zvýšeným rizikem *karbamazepinem* indukovaných kožních nežádoucích účinků včetně Stevensova-Johnsonova syndromu, toxické epidermální nekrolýzy, léky vyvolané vyrážky s eozinofilií, nebo méně závažné akutní generalizované exantematózní pustulózy a makulopapulózní vyrážky u *Evropanů* a osob *japonského* původu

8. Terapeutické monitorování antiepileptik u speciálních skupin pacientů

Dětský věk:

- fyziologické rozdíly mezi dětmi a dospělými mají za následek *na věku závislé* odlišnosti jak ve farmakokinetice, tak farmakodynamice AEP
- období dětského věku:
  1) *novorozenecké* – prvních 28 dnů života (*časné novorozenecké* – prvních 7 dnů života)
  2) *kojenecké* – 2. až 12. měsíc života
  3) *batolecí* – 2. a 3. rok života
  4) *předškolní* – 4. až 6. rok života
  5) *školní* – 7. až 14. rok života
  6) *puberta a adolescence* – 15. až 18. rok života
- novorozenci a kojenci – potřebují nižší dávku AEP na kg tělesné hmotnosti než v pozdějším věku (snížená vazby na sérové proteiny, nezralé hepatální a renální funkce)
- děti starší 1 roku – u AEP metabolizovaných CYP1A2, CYP2C9 a CYP3A4 se naopak podávají vyšší dávky na kg tělesné hmotnosti ve srovnání s dospělými pacienty
- epileptické syndromy dětského věku a rozdílné typy epileptických záchvatů u dětí mohou vyžadovat použití AEP specifických pro daný syndrom a také jiné sérové koncentrace AEP
- údaje vztahující se k referenčním rozmezím AEP byly téměř výhradně odvozeny ze studií prováděných u dospělých, existuje málo dat týkajících se referenčních rozmezí u dětí
- obtížené je vyhodnocení klinických známek toxicity u dětí, zejména u kojenců, kde musí být horní limit referenčního rozmezí vyhodnocen zvlášť pečlivě
- u dětí jsou AEP často podávána ve formě roztoku (sirup nebo kapky), kdy je třeba vzít v úvahu výraznější kolísání sérových koncentrací před a po podání dávky (**graf 9**)

Stáří

- stejně jako v dětském věku mají fyziologické rozdíly ve stáří v porovnání a dospělými za následek *na věku závislé* odlišnosti jak ve farmakokinetice, tak farmakodynamice AEP
- období stáří:
  1) *mladší starší věk (young old)* – 65–74 let
  2) *střední starší věk (middle old)* – 75–84 let
  3) *starý starší věk (old old)* – nad 85 let

- větší morbidita a užívání většího množství léčiv ⇒ významnější riziko lékových interakcí
- častá non-compliance (poddávkování, předávkování, opožděné užití dávky či jiné změny doporučeného dávkovacího režimu)
- hypoalbuminémie může u AEP vysoce vázaných na sérové proteiny zvýšit volnou frakci
- snížení prokrvení a objemu jaterní tkáně může u některých léčiv snížit hepatální first-pass efekt a vést ke zvýšení biologické dostupnosti
- změny ve složení organismu vedou u lipofilních léčiv ke zvýšení distribučního objemu a prodloužení eliminačního poločasu; u hydrofilních léčiv se distribuční objem zmenšuje
- snižuje se hepatální clearance, stejně jako renální exkrece
- může nastat zvýšená farmakodynamická sensitivita k užívaným AEP, a proto se terapeutické a toxické účinky mohou projevit při relativně nízkých sérových koncentracích

Těhotenství:

- sérová koncentrace AEP neodráží pouze koncentraci, která stanovuje terapeutické nebo nežádoucí účinky u těhotné ženy, ale také míru expozice plodu AEP užívanému matkou
- kinetika AEP vykazuje změny v důsledku kombinace faktorů ovlivňujících tělesnou hmotnost, složení séra (hypoalbuminémie), změnu hemodynamiky a hormonální vlivy ⇒ dochází k ovlivnění absorpce, distribuce, metabolismu i renální eliminace AEP
- vliv těhotenství na farmakokinetiku se liší jak u jednotlivých AEP, tak je různý mezi jednotlivými pacientkami i v různých obdobích těhotenství
- TDM během těhotenství má za cíl individualizovat dávkování AEP pomocí identifikace změn farmakokinetiky navozených těhotenstvím u konkrétní pacientky:
  - zejména u *lamotriginu* a *levetiracetamu* je zvýšení frekvence záchvatů spojeno se sérovou koncentrací ≤65 % ve srovnání s prekoncepčními hodnotami (tj. pokud sérové koncentrace klesnou o více než 35 % ve srovnání s hodnotami před otěhotněním)
  - u *lamotriginu* dochází během 10–14 dní po porodu k úpravě kinetiky do prekoncepčních hodnot a v případě setrvání dávek navýšených během těhotenství hrozí riziko intoxikace ⇒ TDM je k úpravě dávkování velice důležité zejména první dva týdny po porodu
- nelze zapomínat ani na teratogenní účinek AEP:
  - výsledkem je zvýšené riziko závažných vrozených vývojových vad
  - nejnižší prevalence byla pozorována u dětí vystavených *lamotriginu* a *levetiracetamu*
  - naopak *kyselina valproová* je spojena s největším rizikem malformací a nepříznivých neurologických vývojových výsledků ve srovnání s jinými AEP

Kojení:

- po narození pokračuje u dětí žen s epilepsií expozice AEP cestou mateřského mléka
- je třeba si uvědomit, že kojené dítě je danému AEP většinou vystaveno již po celou dobu těhotenství, a to obvykle ve vyšších koncentracích
- kojení má větší pozitivní význam než rizika spojená s další expozicí AEP $\Rightarrow$ v současné době je kojení u žen, které užívají AEP, obecně doporučováno a podporováno
- přestup AEP do mateřského mléka a jeho vliv na kojené dítě ovlivňují:
  - *fyzikálně-chemické vlastnosti AEP*: molekulová hmotnost; vazba na plazmatické proteiny; stupeň lipofility a ionizace (AEP s nízkou molekulovou hmotností, nízkou vazebnou kapacitou a vyšším stupněm lipofility jsou do mléka více transportovány; slabé zásady se v mléce více hromadí)
  - *mateřský organismus*: sérová koncentrace AEP u kojící matky (vyšší koncentrace vede k většímu transportu do mléka); prokrvení, anatomické a fyziologické vlastnosti mléčné žlázy; složení mléka a jeho denní množství; rozdíl pH mezi sérem a mlékem
  - *dětský organismus*: schopnost dítěte přijímat mléko, absorbovat AEP obsažené v mléce a eliminovat absorbované léčivo; postnatální věk, stupeň zralosti a aktuální zdravotní stav dítěte
- k posouzení expozice kojeného dítěte AEP užívanému matkou lze použít tyto metody:
  - *M/P poměr* = koncentrace AEP v *mléce (M)*/koncentrace AEP v mateřské *plazmě (P)*
  - *očekávaná denní dávka užitá kojencem* = koncentrace AEP v mléce × celkový objem požitého mateřského mléka kojencem za den
  - *relativní kojenecká dávka (RID)* = kojenecká dávka (mg/kg/den) / terapeutická dávka (mg/kg/den) x 100 %
  - **nejpřesnější metodou k objektivizaci expozice kojeného dítěte AEP užívanému matkou je *monitorování sérových koncentrací AEP u kojených dětí*, a to zejména v případě klinických potíží jako je sedace, zhoršené sání a život-ohrožující rash**

Patologické stavy:

- kinetika AEP může být značně ovlivněna řadou onemocnění (hepatální nebo renální selhání, těžké infekce, popáleniny, mozková příhoda, srdeční selhání a podobně)
- mnoho AEP je metabolizováno v játrech:
  - onemocnění jater může ovlivnit jak vazbu na plasmatické proteiny, tak vylučování AEP z organizmu
  - neexistuje jasný marker k objektivizaci funkce jater s ohledem na eliminaci AEP ani jednoduchý test, který by umožnil úpravu dávkování u pacientů s hepatální dysfunkcí
- některá AEP jsou vylučována částečně nebo primárně ledvinami:
  - sérová koncentrace těchto AEP závisí zejména na renální clearance, tj. na funkci ledvin
  - ani zde neexistuje jasný marker k objektivizaci renálních funkcí a k úpravě dávkování u pacientů s renální insuficiencí
- TDM sérových koncentrací AEP napomáhá klinikům identifikovat tyto farmakokinetické změny a umožňuje provést odpovídající úpravu dávkování daného AEP
- v případě ovlivnění vazby u AEP vysoce vázaných na sérové proteiny (zejména *fenytoin* a *kyselina valproová*, z novějších *stiripentol*) je vhodné analyzovat také volnou frakci AEP
- TDM může pomoci při úpravě dávky AEP, které je efektivně odstraňováno dialýzou

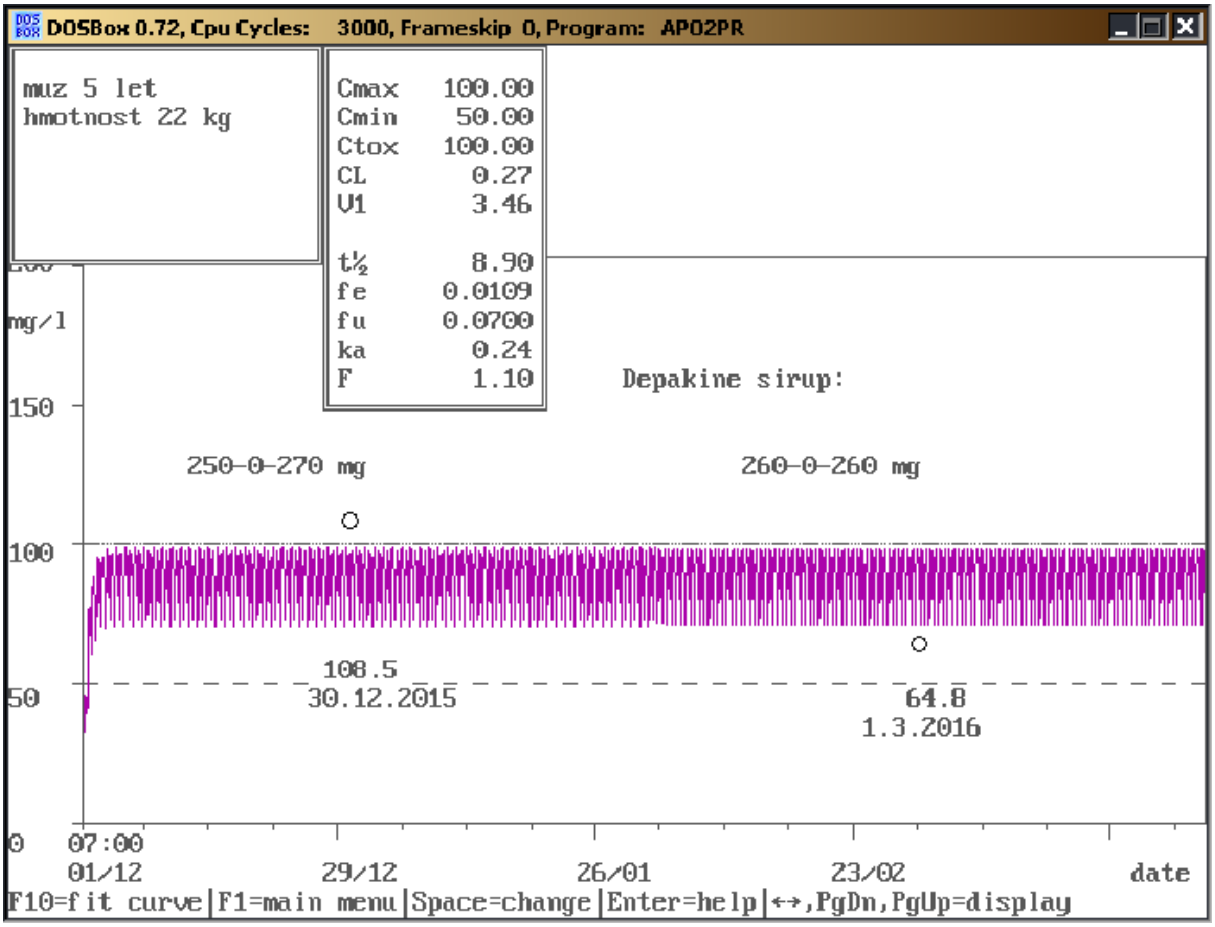
Dekompenzace záchvatů nebo suspektní toxicita:

- TDM je užitečné u pacientů, u kterých došlo ke znovuobjevení epileptických záchvatů po dlouhé době kompenzace
- pomáhá identifikovat příčinu selhání terapie a diferencovat mezi: 1) non-compliance pacienta (charakterizovanou výrazným kolísáním sérových koncentrací AEP, které se zvyšují po jeho kontrolovaném podání) **a** 2) nízkou sérovou koncentrací AEP způsobenou zhoršenou absorpcí, rychlou metabolizací nebo lékovou interakcí
- v případě podezření na intoxikaci může stanovení sérové koncentrace AEP pomoci potvrdit diagnózu intoxikace **x** je však třeba vzít na vědomí, že relativně nízká sérová koncentrace AEP nevyhnutelně tuto diagnózu nevylučuje
- monitorování sérových koncentrací AEP může pomoci k rozlišení, zda je zhoršená kontrola záchvatů způsobena nedostatečnou dávkou **x** nebo spíše svědčí o paradoxním zhoršení klinického stavu z důvodu příliš vysoké dávky AEP

Změny v lékové formě nebo generická substituce AEP:

- stanovení sérové koncentrace před a po změně *lékové formy* AEP (tableta versus sirup) nebo při *generické substituci* může pomoci při identifikaci potenciálních změn sérových koncentrací AEP v ustáleném stavu vyplývajících z rozdílné biologické dostupnosti

Graf 9 Kolísání hladin kyseliny valproové při podávání v neretardované formě (sirup)



5letý chlapec, 22 kg, užíval kyselinu valproovou v neretardované formě (sirup); za 2,5 h po užití byla naměřena sérová koncentrace mírně nad horní hranicí referenčního rozmezí (pacient bez známek intoxikace); při kontrolním odběru při stejné denní dávce 520 mg/den byla před užitím stanovena koncentrace o 40 % nižší, a to v referenčním rozmezí. Zdánlivě výrazný pokles koncentrace po mírném snížení dávky byl způsoben odlišným časem odběru ve vztahu k dávce. Z modelu je patrné výrazné kolísání koncentrace před a po podání sirupu, kdy předpokládaná minimální koncentrace dosahuje hodnot v polovině terap. rozmezí, zatímco předpokládaná maximální koncentrace dosahuje hodnot na horní hranici terap. rozmezí.

9. Použitá literatura

1) Amaro-Álvarez L, Cordero-Ramos J, Calleja-Hernández MÁ. Exploring the impact of pharmacogenetics on personalized medicine: A systematic review. Farm Hosp. 2024 Feb 9: S1130-6343(24)00003-5.
2) Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, Craig J, Perucca E, Sabers A, Thomas S, Alvestad S, Perucca P, Vajda F; EURAP Collaborators. Risk of Major Congenital Malformations and Exposure to Antiseizure Medication Monotherapy. JAMA Neurol. 2024 May 1;81(5):481-489.
3) Grundmann M, Kacířová I. Farmakokinetické a farmakodynamické lékové interakce antiepileptik. Klin Farmakol Farm 2021; 35(1):12–18.
4) Grundmann M, Kacířová I. Terapeutické monitorování hladin antiepileptik I. – obecné zásady, „stará“ antiepileptika. Klin Farmakol Farm 2016; 30(2):9–15.
5) Hope OA, Harris KMj. Management of epilepsy during pregnancy and lactation. BMJ. 2023 Sep 8:382: e074630.
6) Kacířová I, Grundmann M. Terapeutické monitorování hladin antiepileptik II. – „nová“ antiepileptika, speciální skupiny pacientů. Klin Farmakol Farm 2016(2); 30:16–22.
7) Kacirova I, Grundmann M, Silhan P, Brozmanova H. A Case Report of Clonazepam Dependence: Utilization of Therapeutic Drug Monitoring During Withdrawal Period. Medicine (Baltimore) 2016; 95: e2881.
8) Kacířová I, Grundmann M. Terapeutické monitorování léčiv – review. Klin Farmakol Farm 2020; 34(2):47–55.
9) Kacířová I, Grundmann M. Význam interakcí antiepileptik v rutinní klinické praxi. Klin Farmakol Farm 2021(1); 35:19–23.
10) King A, Bachman E, Macken MP, Lee J, Gerard EE. Contraceptive vaginal ring reduces lamotrigine levels. Epilepsy Behav. 2020 Oct:111: 107162.
11) Kořístková B. Individuální farmakokinetické modelování a terapeutické monitorování léků. Klin Farmakol Farm 2023;37(3):93-101.
12) Manson LEN, Nijenhuis M, Soree B, de Boer-Veger NJ, Buunk AM, Houwink EJF, Risselada A, Rongen GAPJM, van Schaik RHN, Swen JJ, Touw DJ, van Westrhenen R, Deneer VHM, Guchelaar HJ. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene–drug interaction of CYP2C9, HLA-A and HLA-B with anti-epileptic drugs. Eur J Hum Genet. 2024 Aug;32(8):903–911.

13) Nahid NA, Johnson JA. CYP2D6 pharmacogenetics and phenoconversion in personalized medicine. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2022 Nov;18(11):769–785.
14) Tomson T, Battino D, Bromley R, Kochen S, Meador KJ, Pennell PB, Thomas SV. Breastfeeding while on treatment with antiseizure medications: a systematic review from the ILAE Women Task Force. Epileptic Disord. 2022 Dec 1;24(6):1020–1032.
15) www.sukl.cz

10. Využití TDM k objektivizaci transplacentárního přenosu antiepileptik

(vlastní výsledky výzkumu Oddělení klinické farmakologie ÚLM FNO)

TDM antiepileptik v těhotenství:

- doporučená metoda k vyhodnocení transplacentárního přenosu léčiv stanovením poměru pupečníkové/mateřské sérové koncentrace při porodu
- u AEP jsou údaje vzácné
- omezené jsou rovněž informace týkající se používání jednotlivých AEP během těhotenství v České republice

Cíle studie:

- analýza dlouhodobých trendů v preskripci AEP během těhotenství v ostravském, resp. moravsko-slezském regionu
- sledování transplacentárního přenosu vybraných AEP: lamotrigin (LTG), levetiracetam (LVT), topiramát (TPM), kyselina valproová (VPA) a karbamazepin (CBZ) včetně jeho farmakologicky aktivního metabolitu karbamazepin-10,11epoxidu
- vyhodnocení vlivu lékových interakcí dalších AEP

Metoda:

- odběry mateřské a pupečníkové krve provedeny v době porodu v letech 1990-2021
- počet vzorků: CBZ = 114, LTG = 63, VPA = 58, LVT =14, TPM = 10
- sérové koncentrace analyzovány vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií a plynovou chromatografií (VPA a TPM)
- zdrojem dat byly žádanky pro rutinní TDM

Tabulka 1 Porovnání počtu subjektů s dříve provedenými studiemi

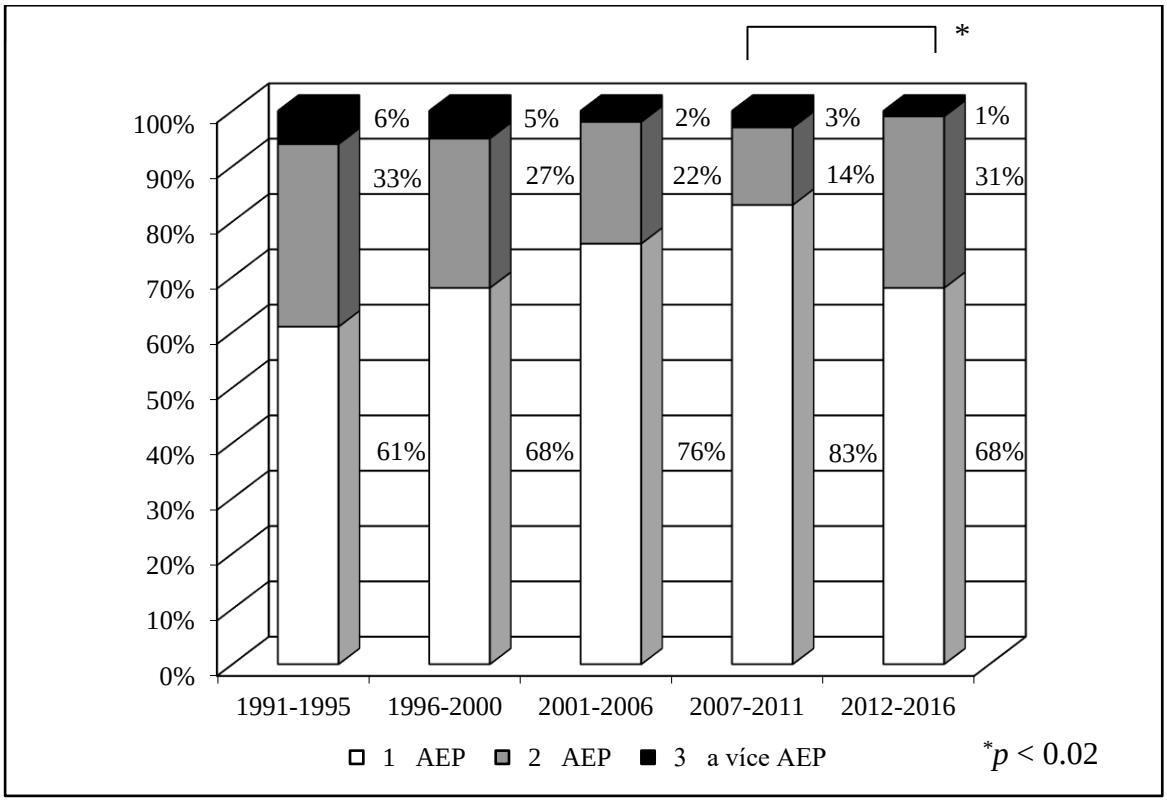
	počet dříve provedených studií	**celkový počet subjektů**	**počet subjektů v jednotlivých studiích**	**počet subjektů současné studie**
CBZ	10 (epoxid 3)	58 (epoxid 13)	3-22 (epoxid 3-5)	114 (epoxid 83)
LTG	5	18	1-6	63
VPA	12	70	1-17	58
LVT	6	37	1-13	14
TPM	2	6	2-4	10

Výsledky 1:

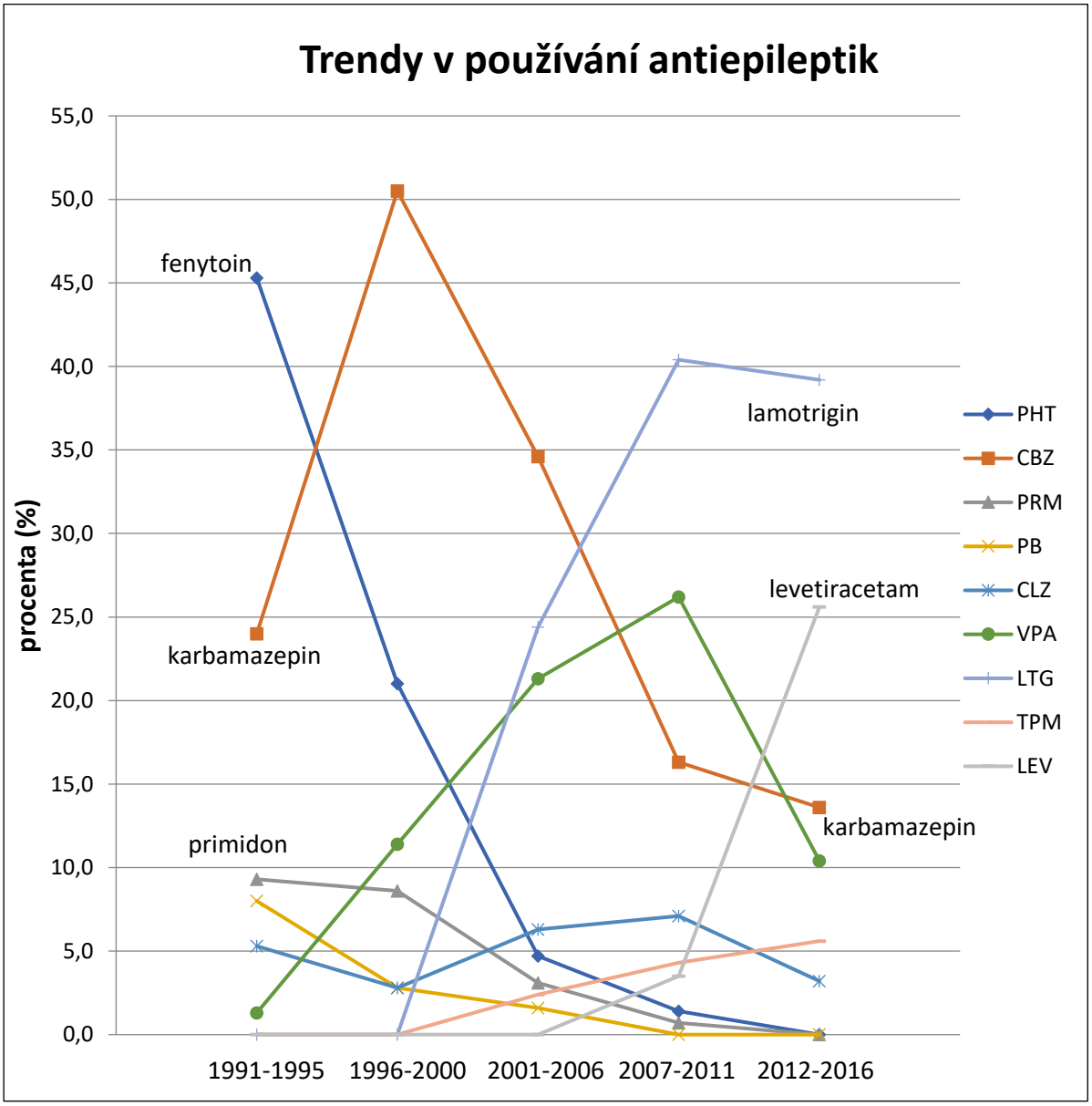
v období let 1991-2016 došlo k postupnému vývoji preskripce od „starých“ AEP (*fenytoin, karbamazepin*) přes *karbamazepin* a *kyselinu valproovou* k „novým“ AEP (*lamotrigin* a *levetiracetam*)

- předpis *kyseliny valproové* jako AEP s prokázaným nejvyšším teratogenním rizikem byl postupně snižován **x** současně však došlo k poklesu podílu monoterapie AEP
- nejčastěji jsou nyní předepisovány *lamotrigin* a *levetiracetam*, kde však v průběhu těhotenství dochází k největším změnám sérových koncentrací v důsledku zvýšení mateřské clearance
- ***pečlivější monitorování koncentrací AEP během těhotenství může pomoci k optimalizaci farmakoterapie epilepsie v tomto období nestabilní farmakokinetiky***

Graf 1 Monoterapie versus polyterapie AEP



Graf 2 Vývoj trendů v používání AEP v období let 1991-2016 s výjimkou diazepamu, ethosuximidu a zonisamidu, jejichž použití bylo <5%



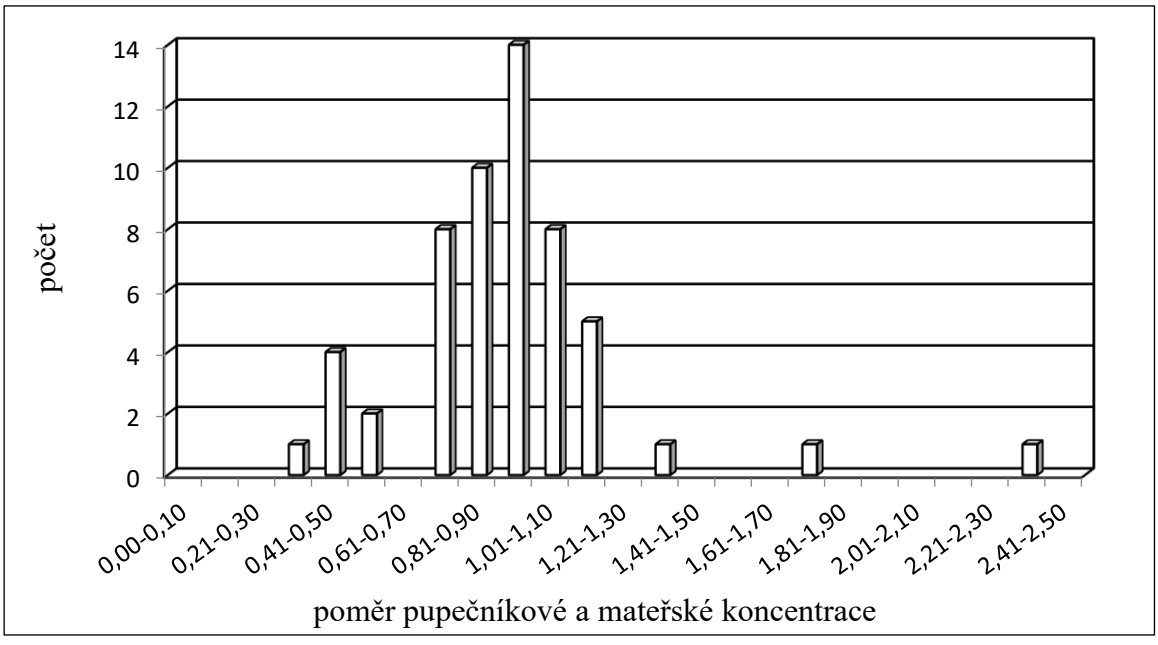
Výsledky 2:

- poměr *pupečníkové/mateřské sérové koncentrace* (uvedeno jako průměr):
  - LTG, TPM, CBZ (i epoxid) = 80-90 %, *pupečníková koncentrace* byla *signifikantně nižší* než koncentrace mateřská (LTG: p <0.02, TPM: p <0.03, CBZ: p <0.0001, epoxid: p <0.0001)
  - LVT = 104 %, pupečníkové a mateřské koncentrace *se nelišily* (p <0.7)
  - VPA = 140 %, byla patrná významně *vyšší koncentrace v pupečníkovém* než v mateřském séru (p <0.0001)
- u všech AEP byla prokázána vysoce signifikantní korelace mezi pupečníkovou a mateřskou sérovou koncentrací (p <0.0001)
- současně však byly zjištěny *významné inter-individuální rozdíly* poměru pupečníkové a mateřské sérové koncentrace u všech AEP

Lamotrigin

- mateřská koncentrace 0.3-12.3 mg/l, pupečníková koncentrace 0.1-13.6 mg/l
- poměr pupečníkové/mateřské koncentrace = 0.04-2.4 (průměr 0.93), tj. expozice plodu byla 4-240 % mateřské koncentrace
- současné užívání VPA zvyšovalo jak mateřskou, tak pupečníkovou sérovou koncentraci LTG a snižovalo jeho mateřskou clearance o 65 %
- současné užívání CBZ zvyšovalo mateřskou clearance LTG nesignifikantně

Graf 3 Distribuce poměru pupečníkové/mateřské koncentrace LTG



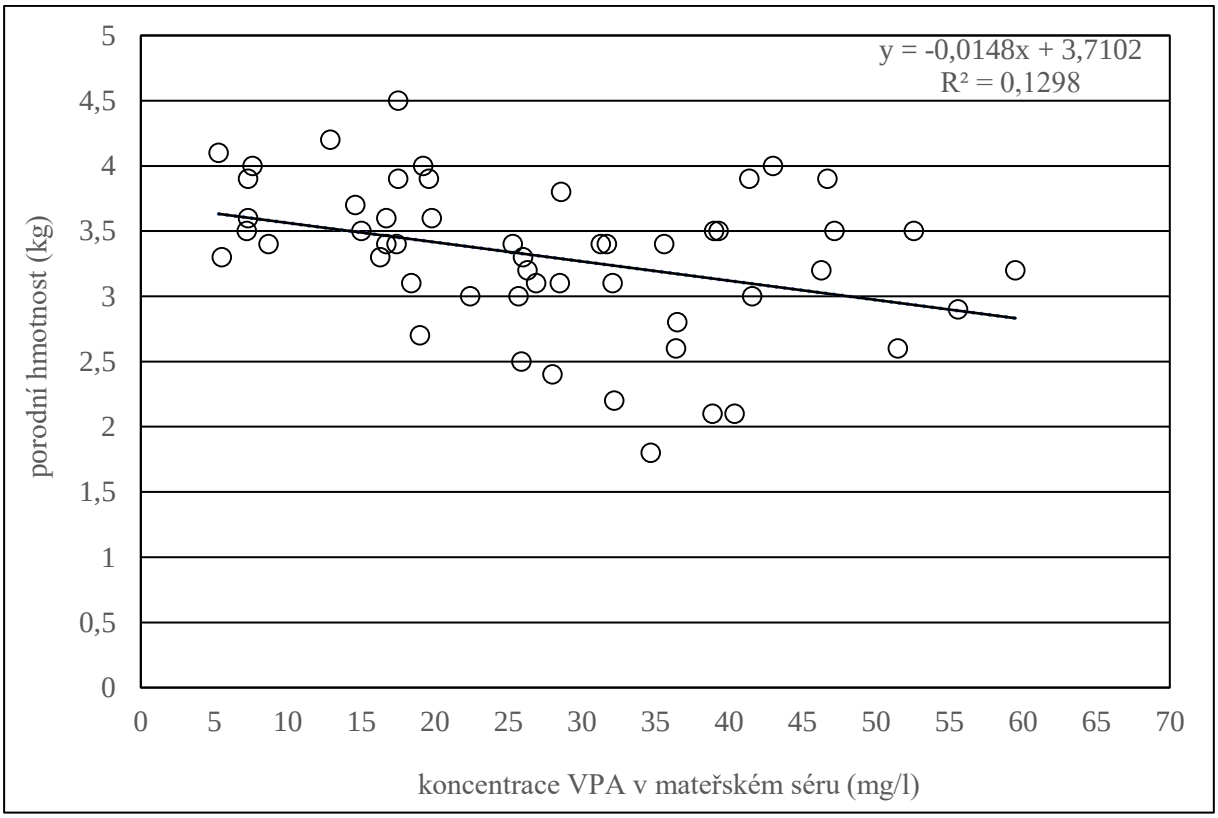
Kyselina valproová

- mateřská koncentrace 5.3-59.5 mg/l, pupečníková koncentrace 5.4-72.1 mg/l
- poměr pupečníkové/mateřské koncentrace = 0.64-2.49 (průměr 1.47), tj. expozice plodu byla 64-249 % mateřské koncentrace
- kombinace s enzymatickými induktory zvyšovala mateřskou clearance VPA o 30 %
- první důkaz o závislosti mezi porodní délkou i hmotností a jak mateřskou, tak pupečníkovou koncentrací VPA, avšak bez závislosti na velikosti denní dávky nebo dávky na kilogram tělesné hmotnosti matky
- ***k odhadu a případnému snížení rizika vlivu VPA na plod je přesnější monitorování mateřské koncentrace v těhotenství než znalost dávky užívané matkou***

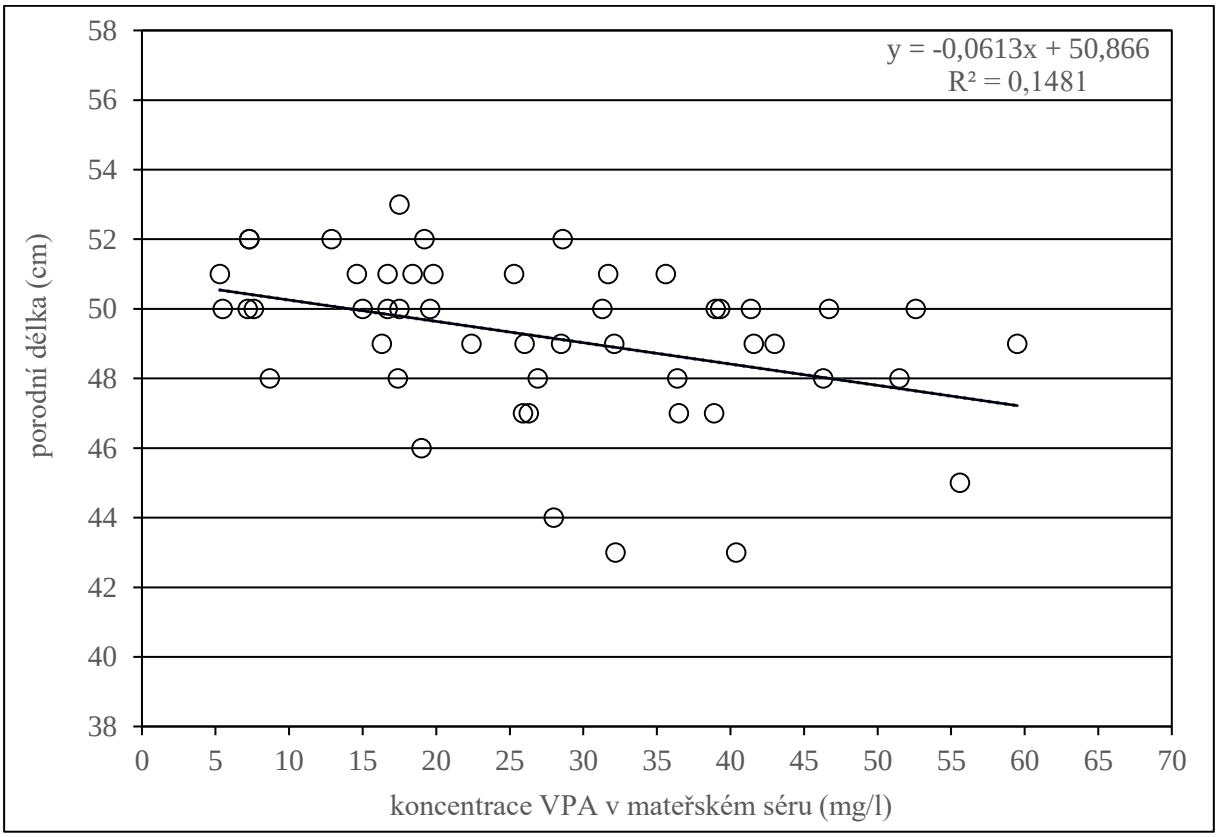
Tabulka 2 Korelace mezi porodní hmotností/délkou a mateřskou nebo pupečníkovou koncentrací kyseliny valproové; * = korelační koeficient, ns = nesignifikantní

	denní dávka	**dávka na kg**	**mateřská koncentrace monoterapie**	**pupečníková koncentrace monoterapie**	**mateřská koncentrace mono+poly-terapie**	**pupečníková koncentrace mono+poly-terapie**
porodní hmotnost	ns	ns	ns	ns	p = 0.0081 -0.3602*	p = 0.0447 -0.2770*
porodní délka	ns	ns	p = 0.0032 -0.5123*	p = 0.0290 -0.3925*	p = 0.0016 -0.4345*	p = 0.0114 -0.3550*

Graf 4 Korelace s porodní hmotností; $p = 0.0081$, korelační koeficient = -0.3602



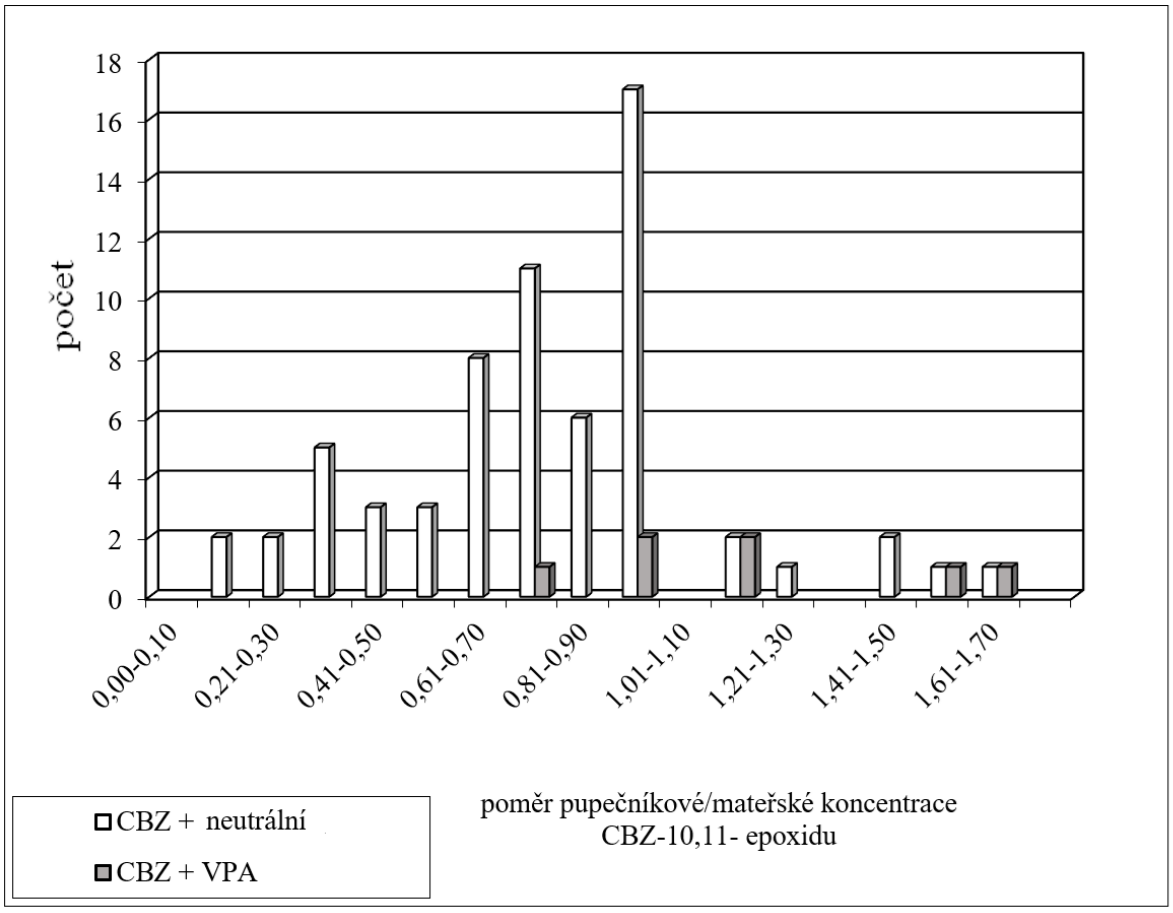
Graf 5 Korelace s porodní délkou; $p = 0.0016$, korelační koeficient = -0.4345



Karbamazepin

- mateřská koncentrace CBZ 0.6-11.8 mg/l (epoxid 0.1-2.5 mg/l), pupečníková koncentrace 0.1-10.5 mg/l (epoxid 0.1-2.2 mg/l)
- poměr pupečníkové/mateřské koncentrace CBZ = 0.03-2.23 (průměr 0.80), tj. expozice plodu byla 3-223 % mateřské koncentrace
- současné užívání induktorů signifikantně zvýšilo mateřskou clearance CBZ o 50 %, komedikace s VPA o 70 %
- *kombinace s VPA* navíc zvýšila podíl *potenciálně teratogenního epoxidu* jak v mateřském (o 80 %), tak v pupečníkovém séru (o 100 %)

Graf 6 Distribuce poměru pupečníkové/mateřské koncentrace epoxidu při monoterapii a kombinaci s "neutrálními" AEP **versus** kombinace s VPA



Levetiracetam

- mateřská koncentrace 1.3-41.5 mg/l, pupečníková koncentrace 2.3-36.6 mg/l
- poměr pupečníkové/mateřské koncentrace = 0.75-1.78 (průměr 1.10), tj. expozice plodu byla 75-178 % mateřské koncentrace

Topiramát

- mateřská koncentrace 1.0-7.1 mg/l, pupečníková koncentrace 0.8-6.2 mg/l
- poměr pupečníkové/mateřské koncentrace = 0.79-1.20 (průměr 0.93), tj. expozice plodu byla 79-120 % mateřské koncentrace

Tabulka 3 Koncentrace AEP v pupečníkovém a mateřském séru ve vztahu k referenčnímu rozmezí užívanému pro obecnou epileptickou populaci

	referenční rozmezí	**pupečník pod rozmezím**	**pupečník v (nad) rozmezím**	**matka pod rozmezím**	**matka v (nad) rozmezím**
CBZ	4-9 mg/l	68 %	31 % (1 %)	49 %	48 % (3 %)
LTG	3-14 mg/l	73 %	27 %	71 %	29 %
VPA	50-100 mg/l	72 %	28 %	91 %	9 %
LVT	6-40 mg/l	14 %	86 %	21 %	71 % (8 %)
TPM	5-20 mg/l	91 %	9 %	80 %	20 %

Závěry

- poměr pupečníkové/mateřské sérové koncentrace sledovaných AEP se blížil jedné, s výjimkou VPA, kde byla koncentrace v pupečníku přibližně o 40 % vyšší než u matky
- současně údaje z dosud největší kohorty ukázaly širokou interindividuální variabilitu poměru pupečníkové/mateřské sérové koncentrace sledovaných AEP $\Rightarrow$ potenciální teratogenní účinek může být spojen s různou expozicí plodu AEP užívanému matkou během těhotenství
- TDM je zdrojem důležitých informací týkajících se transplacentárního přenosu AEPs a jejich vlivu na vyvíjející se plod a je k odhadu expozice plodu užitečnější než pouhá znalost dávky užívané matkou
- ***TDM významně přispívá k personalizaci farmakoterapie epilepsie v průběhu těhotenství***

11. Prostup antiepileptik do mateřského mléka a organismu kojeného dítěte

(vlastní výsledky výzkumu Oddělení klinické farmakologie ÚLM FNO)

TDM antiepileptik v době kojení

- údaje o vylučování AEP do mateřského mléka a zejména do organismu kojených dětí jsou nedostatečné
- většina dosud provedených studií byla uskutečněna nejméně jeden týden po porodu
- v prvním týdnu po porodu však není mateřské mléko ještě plně zralé a označuje se jako kolostrum (první forma mléka produkovaného matkou)
- chybí podrobnější informace o rozdílu koncentrací AEP v kolostru a ve zralém mléce
- zatím bylo publikováno minimum informací o změnách koncentrací AEP u kojených dětí v časném poporodním období

Cíl

- získat informace o transportu vybraných AEP z krve matky do kolostra, zralého mateřského mléka a organismu kojených dětí

Metoda

- odběry mateřského séra, mléka a séra kojených dětí byly provedeny v letech 1990-2022, a to jak 1.-5. den po porodu (kolostrum), tak 6.-33. den po porodu (zralé mléko)
- byly analyzovány koncentrace karbamazepinu (CBZ), lamotriginu (LTG), kyseliny valproové (VPA), levetiracetamu (LVT), topiramátu (TPM), lakosamidu (LCM), perampanelu (PER) a zonisamidu (ZNS)
- počet vzorků:
  - kolostrum: CBZ = 162, LTG = 158, VPA = 90, LVT = 58, TPM = 23, LCM = 4, ZNS = 3, PER = 2
  - zralé mléko: CBZ = 66, LTG = 43, VPA = 30, LVT = 8, TPM = 5, ZNS = 1
- koncentrace analyzovány vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií a plynovou chromatografií (VPA)
- zdrojem dat byly žádanky pro rutinní TDM

Výsledky

Kolostrum:

- medián poměru naměřených koncentrací se pohyboval v rozmezí **(tabulka 1)**:

- *mateřské mléko/mateřské sérum* – od 0.03 *(kyselina valproová*) do 1.07 *(levetiracetam*)
- *sérum kojeného dítěte/mateřské mléko* – od 0.17 (*levetiracetam*) do 1.00 (*lamotrigin*)
- *sérum kojeného dítěte/mateřské sérum* – od 0.16 (*levetiractam*) do 0.60 (*lamotrigin*)

- u všech stanovených poměrů byly zjištěny *významné inter-individuální rozdíly*
- korelace mezi naměřenými koncentracemi jsou uvedeny v **tabulce 2**
- vzhledem k malému množství vzorků jsou koncentrace lakosamidu, perampanelu a zonisamidu uvedeny zvlášť v **tabulace 3**

Zralé mléko:

- medián poměru naměřených koncentrací se pohyboval v rozmezí **(tabulka 1)**:

- *mateřské mléko/mateřské sérum* – od 0.03 *(kyselina valproová*) do 1.09 *(topiramát*)
- *sérum kojeného dítěte/mateřské mléko* – od 0.14 (*levetiracetam*) do 0.84 (*lamotrigin*)
- *sérum kojeného dítěte/mateřské sérum* – od 0.09 (*kyselina valproová*) do 0.51 *(topiramát)*

- u všech stanovených poměrů byly zjištěny *významné inter-individuální rozdíly*
- korelace mezi naměřenými koncentracemi jsou uvedeny v **tabulce 2**

Tabulka 1 Poměry koncentrací AEP v mateřském mléku (milk = Mi), mateřském séru (mother = M) a v séru kojeného dítěte (infant = I); uvedeno jako medián a rozmezí

	Mi/M kolostrum	**I/Mi kolostrum**	**I/M kolostrum**	**Mi/M zralé mléko**	**I/Mi zralé mléko**	**I/M zralé mléko**
CBZ	0.45 0.06-1.46	0.38 0.09-6.60	0.20 0.04-1.23	0.44 0.13-1.50	0.42 0.07-1.13	0.17 0.05-0.70
epoxid	0.71 0.14-2.14	0.50 0.13-2.33	0.41 0.09-1.67	0.63 0.30-3.67	0.60 0.16-1.00	0.38 0.11-1.00
LTG	0.60 0.18-1.22	1.00 0.23-2.71	0.60 0.13-2.43	0.52 0.18-0.74	0.84 0.27-3.50	0.35 0.15-0.74
VPA	0.03 0.01-0.22	-	0.48 0.01-1.61	0.03 0.01-0.25	-	0.09 0.01-0.61
LVT	1.07 0.59-1.79	0.17 0.03-0.52	0.16 0.03-0.71	1.06 0.64-1.40	0.14 0.10-0.18	0.12 0.11-0.20
TPM	0.81 0.64-2.43	0.25 0.07-0.51	0.23 0.06-0.59	1.09 0.62-1.47	0.40 0.21-0.59	0.51 0.32-0.70

Tabulka 2 Korelace koncentrací AEP v mateřském mléku, mateřském séru a v séru kojeného dítěte; v období zralého mléka nebyly korelace provedeny ve všech případech z důvodu malém množství odebraných vzorků

		matka kolostrum	**mléko kolostrum**	**dítě kolostrum**	**matka zralé mléko**	**mléko zralé mléko**	**dítě zralé mléko**
CBZ	matka	-	$p < 0.0001$	$p = 0.0405$	-	$p < 0.0001$	ns
	mléko	$p < 0.0001$	-	$p < 0.0001$	$p < 0.0001$	-	$p = 0.0484$
	dítě	$p = 0.0405$	$p < 0.0001$	-	ns	$p = 0.0484$	-
LTG	matka	-	$p <0.0001$	$p <0.0001$	-	$p < 0.0001$	$p < 0.0001$
	mléko	$p <0.0001$	-	$p <0.0001$	$p < 0.0001$	-	$p < 0.0001$
	dítě	$p <0.0001$	$p <0.0001$	-	$p < 0.0001$	$p < 0.0001$	-
VPA	matka	-	$p = 0.0085$	$p < 0.0001$	-	-	ns
	mléko	$p = 0.0085$	-	$p = 0.016$	-	-	-
	dítě	$p < 0.0001$	$p = 0.016$	-	ns	-	-
LVT	matka	-	$p < 0.0001$	$p < 0.0001$	-	$p = 0.0123$	-
	mléko	$p < 0.0001$	-	$p = 0.001$	$p = 0.0123$	-	-
	dítě	$p < 0.0001$	$p = 0.001$	-	-	-	-
TPM	matka	-	$p = 0.0001$	$p = 0.0009$	-	-	-
	mléko	$p = 0.0001$	-	$p = 0.0002$	-	-	-
	dítě	$p = 0.0009$	$p = 0.0002$	-	-	-	-

Tabulka 3 Poměry koncentrací lakosamidu, perampanelu a zonisamidu (v uvedených dnech po porodu)

	mléko/matka	**dítě/mléko**	**dítě/matka**
lakosamid	3 dny: 0.93	3 dny: 0.38	3 dny: 0.35
	4 dny: 0.88		
	3 dny: 0.77	3 dny: 0.21	3 dny: 0.16
	3 dny: 0.91		
perampanel	4 dny: 0.01	4 dny: 32.0	4 dny: 0.36
	3 dny: 0.10		
zonisamid	3 dny: 0.97 7 dnů: 1.26 12 dnů: 0.77	2/3 dny: 0.86 6/7 dnů: 0.55 12 dnů: 0.57	2/3 dny: 0.83 6/7 dnů: 0.70 12 dnů: 0.44
	3 dny: 0.81	3/4 dny: 1.05	3/4 dny: 0.85
	3 dny: 0.76		

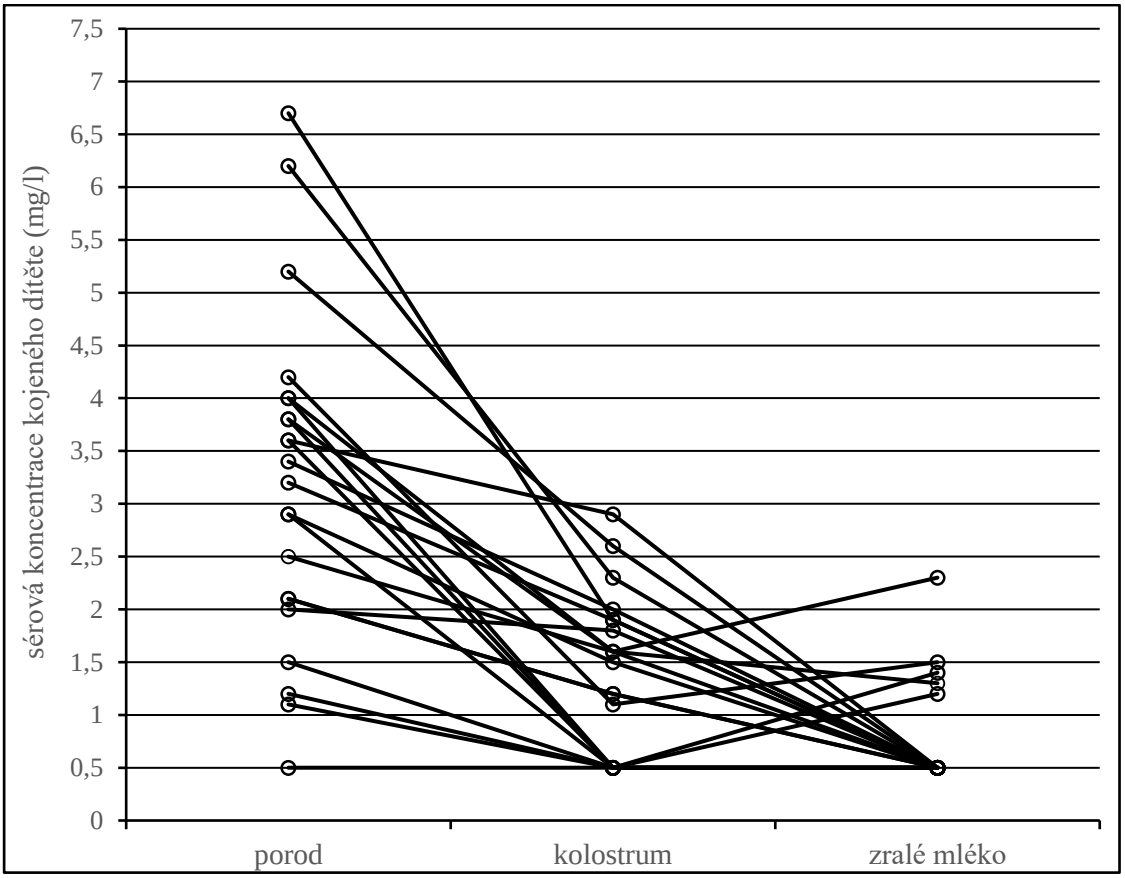
Karbamazepin

- při srovnání párových koncentrací mezi obdobím kolostra s obdobím zralého mléka se koncentrace mateřského séra ani mateřského mléka nelišily; koncentrace v séru *kojeného dítěte* byly v období *zralého mléka signifikantně nižší* než v období kolostra (**tabulka 4**)
- koncentrace v séru kojených dětí odebrané ve třech časových bodech jsou patrné **v grafu 1**

Tabulka 4 Kolostrum (c) versus období zralého mléka (m): srovnání párových koncentrací mateřského (M) séra, mléka (Mi) a séra kojeného dítěte (I)

	M-c (mg/L)	**M-m (mg/L)**	**Mi-c (mg/L)**	**Mi-m (mg/L)**	**I-c (mg/L)**	**I-m (mg/L)**
počet	54	54	54	54	36	36
medián **rozmezí**	4.7 1.4-11.0	4.2 0.5-10.4	2.4 0.5-6.8	2.1 0.5-6.7	1.2 0.5-3.3	*0.5 0.5-2.3
kolostrum x mléko		ns		ns		*p = 0.0032

Graf 1 Koncentrace karbamazepinu v séru 22 kojených dětí odebrané ve všech časových bodech: při porodu, během období kolostra a v období zralého mléka



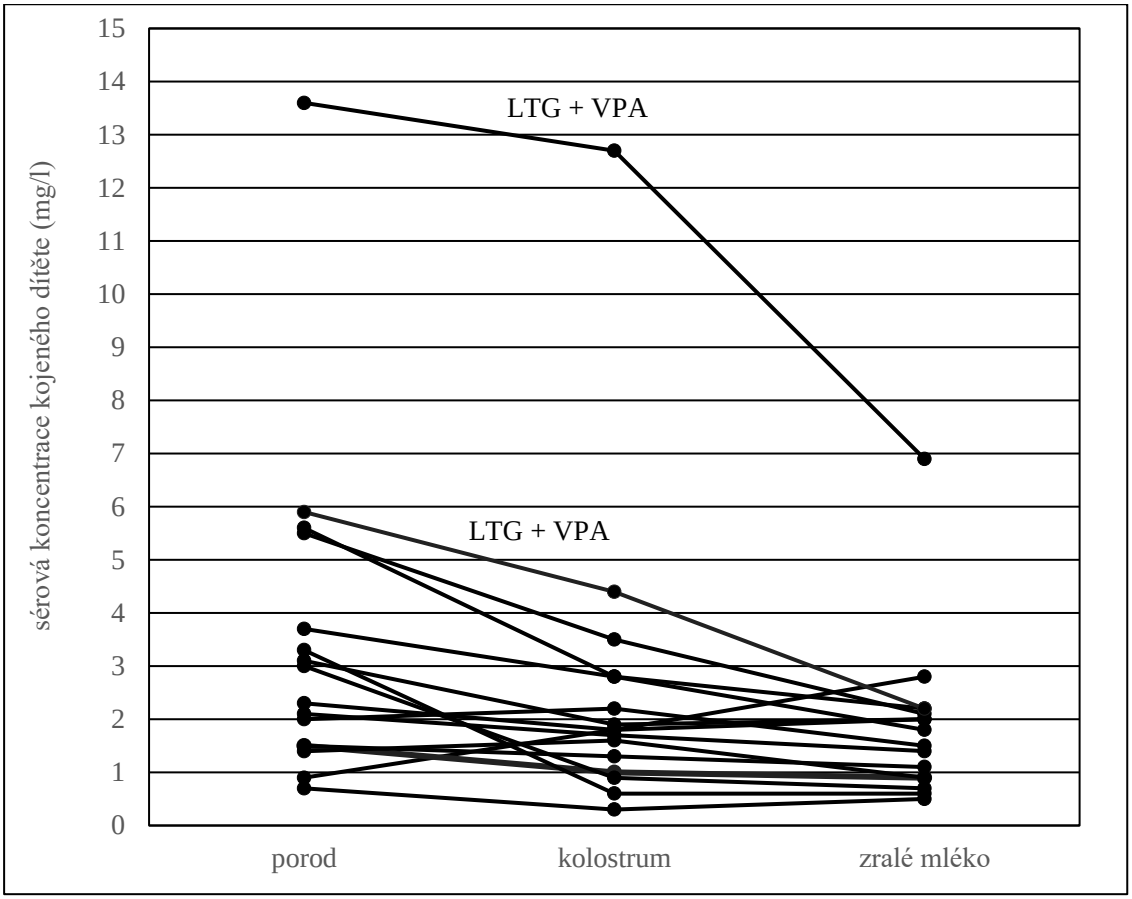
Lamotrigin

- při srovnání párových koncentrací mezi obdobím kolostra s obdobím zralého mléka byly koncentrace *mateřského séra* i *mateřského mléka signifikantně vyšší* v období *zralého mléka*; koncentrace v séru kojeného dítěte se nelišily (**tabulka 5**)
- koncentrace v séru kojených dětí odebrané ve třech časových bodech jsou patrné **v grafu 2**

Tabulka 5 Kolostrum (c) versus období zralého mléka (m): srovnání párových koncentrací mateřského (M) séra, mléka (Mi) a séra kojeného dítěte (I)

	M-c (mg/L)	**M-m (mg/L)**	**Mi-c (mg/L)**	**Mi-m (mg/L)**	**I-c (mg/L)**	**I-m (mg/L)**
počet	31	31	29	29	22	22
medián	2.6	*4.3	1.3	*2.1	1.7	1.5
rozmezí	0.6-11.7	1.1-14.8	0.3-7.8	0.3-11.5	0.3-12.7	0.3-6.9
kolostrum x mléko		*p < 0.0001		*p = 0.0017		ns

Graf 2 Koncentrace lamotriginu v séru 16 kojených dětí odebrané ve všech časových bodech: při porodu, během období kolostra a v období zralého mléka; včetně kombinace s VPA



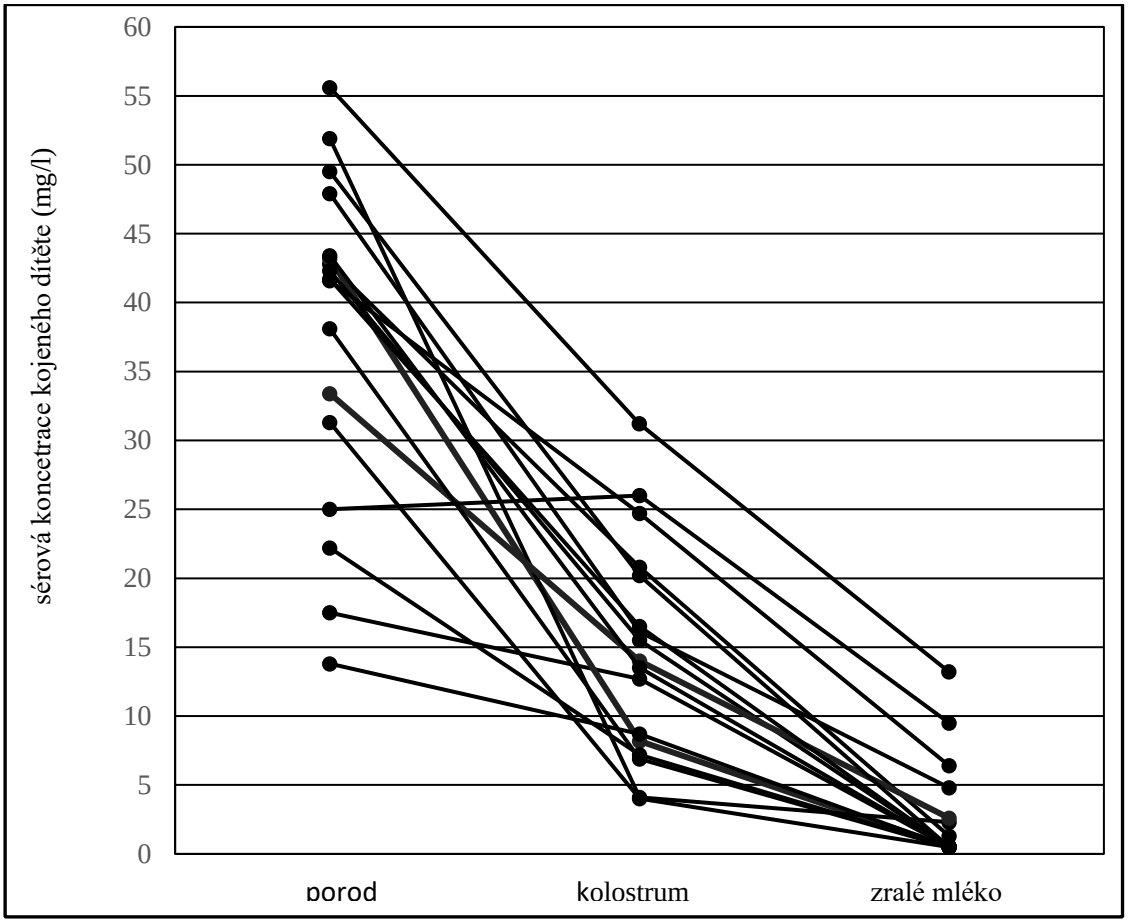
Kyselina valproová

- při srovnání párových koncentrací mezi obdobím kolostra s obdobím zralého mléka byly koncentrace *mateřského séra signifikantně vyšší* v období *zralého mléka*; koncentrace mateřského mléka se nelišily; koncentrace v séru kojeného dítěte byly v období *zralého mléka signifikantně nižší* než v období kolostra (**tabulka 6**)
- koncentrace v séru kojených dětí odebrané ve třech časových bodech jsou patrné **v grafu 3**

Tabulka 6 Kolostrum (c) versus období zralého mléka (m): srovnání párových koncentrací mateřského (M) séra, mléka (Mi) a séra kojeného dítěte (I)

	M-c (mg/L)	**M-m (mg/L)**	**Mi-c (mg/L)**	**Mi-m (mg/L)**	**I-c (mg/L)**	**I-m (mg/L)**
počet	22	22	19	19	21	21
medián **rozmezí**	35.3 5.3-48.4	*42.7 5.4-69.0	0.5 0.5-5.9	0.5 0.5-3.0	14.0 0.5-26.1	*2.3 0.5-9.5
kolostrum x mléko		p = 0.0053		ns		*p < 0.0001

Graf 3 Koncentrace kyseliny valproové v séru 17 kojených dětí odebrané ve všech časových bodech: při porodu, během období kolostra a v období zralého mléka



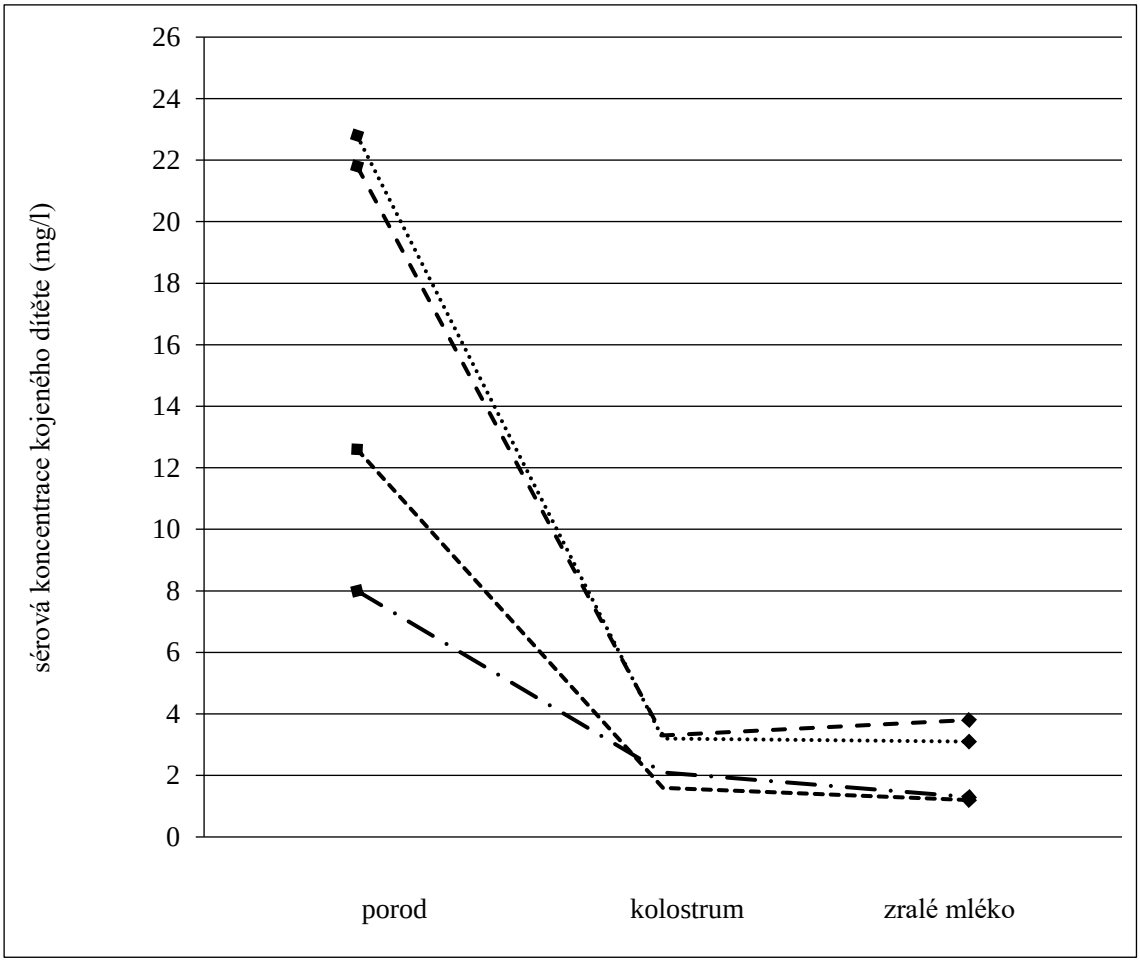
Levetiracetam

- při srovnání párových koncentrací mezi obdobím kolostra s obdobím zralého mléka se koncentrace mateřského séra, mateřského mléka ani séra kojeného dítěte signifikantně nelišily (**tabulka 7**)
- koncentrace v séru kojených dětí odebrané ve třech časových bodech jsou patrné **v grafu 4**

Tabulka 7 Kolostrum (c) versus období zralého mléka (m): srovnání párových koncentrací mateřského (M) séra, mléka (Mi) a séra kojeného dítěte (I)

	M-c (mg/L)	**M-m (mg/L)**	**Mi-c (mg/L)**	**Mi-m (mg/L)**	**I-c (mg/L)**	**I-m (mg/L)**
počet	7	7	5	5	9	9
medián **rozmezí**	14.0 3.0-27.7	12.3 4.4-28.6	12.7 4.2-22.2	13.4 7.9-21.6	2.2 0.5-5.7	1.8 0.5-5.1
kolostrum x mléko		ns		ns		ns

Graf 4 Koncentrace levetiracetamu v séru 4 kojených dětí odebrané ve všech časových bodech: při porodu, během období kolostra a v období zralého mléka



Tabulka 8 Koncentrace AEP v séru kojených dětí ve vztahu k referenčnímu rozmezí užívanému pro obecnou epileptickou populaci

	referenční rozmezí	**kolostrum pod rozmezím**	**kolostrum v rozmezí**	**zralé mléko pod rozmezím**	**zralé mléko v rozmezí**
CBZ	4-9 mg/l	99 %	1 %	100 %	0 %
LTG	3-14 mg/l	80 %	20 %	87 %	13 %
VPA	50-100 mg/l	100 %	0 %	100 %	0 %
LVT	6-40 mg/l	98 %	2 %	100 %	0 %
TPM	5-20 mg/l	100 %	0 %	83 %	17 % (1 dítě)
ZNS	10-40 mg/l	0 %	100 %	67 %	33 % (1 dítě)
LCM	10-20 mg/l	100 %	0 %	-	-
PER	0.18-0.98 mg/l	100 %	0 %	-	-

Tabulka 9 Porovnání transplacentárního průchodu AEP a jejich transportu do kolostra, zralého mléka a kojených dětí; uvedeno jako medián

	porod pupečník/matka	**kolostrum mléko/matka**	**kolostrum dítě/matka**	**zralé mléko mléko/matka**	**zralé mléko dítě/matka**
CBZ	0.80	0.45	0.20	0.44	0.17
LTG	0.93	0.60	0.60	0.52	0.35
VPA	1.40	0.03	0.48	0.03	0.09
LVT	1.04	1.07	0.16	1.06	0.12
TPM	0.91	0.81	0.23	1.09	0.51
ZNS	-	0.81	0.84	1.02	0.57
LCM	-	0.90	0.26	-	-
PER	-	0.06	0.36	-	-

- z tabulky je patrné, jak se jednotlivá AEP užívaná během těhotenství a při kojení liší:
  - zatímco *kyselina valproová* se v době porodu vyskytuje v pupečníkovém séru ve vyšší koncentraci než v séru matky, do mléka téměř nepřechází a v séru kojeného dítěte postupně klesá do nedetekovatelných hodnot
  - u *levetiracetamu* jsou pupečníkové a mateřské koncentrace v době porodu obdobné, stejně jako v mateřském séru a v mateřskm mléce, avšak v séru kojeného dítěte jsou výrazně nižší
  - u *lamotriginu* jsou koncentrace v pupečníkovém séru nižší než v mateřském séru, v mateřském mléce a v séru kojeného dítěte jsou obdobné a téměř jako jediné sledované antiepileptikum dosahuje u části kojených dětí sérové koncentrace v referenčním rozmezí užívaném pro obecnou epileptickou populaci

Závěry

- počet současně analyzovaných koncentrací v mateřském séru, mateřském mléce a v séru kojených dětí (z jednoho centra s použitím konzistentní metodiky) byl vyšší než ve všech předchozích studiích s použitím různých a neporovnatelných kritérií
- bylo potvrzeno, že pouhé stanovení poměru koncentrace antiepileptika v mateřském mléce a mateřském séru/plasmě (známo jako tzv. „M/P poměr“) může být pro skutečnou expozici kojeného dítěte antiepileptiku užívaného matkou zavádějící
- kojení dětí, jejichž matky jsou léčeny antiepileptiky, lze podpořit
- větší pozornost by měla být věnována dětem matek užívajících lamotrigin (zejména v kombinaci s kyselinou valproovou), případně zonisamid a topiramát
- rutinní monitorování sérových koncentrací antiepileptik není u kojených dětí matek užívajících tato léčiva nutné; jejich sérová koncentrace by měla být stanovena v případě nežádoucích účinků, jako je apnoe, somnolence, špatné sání a život ohrožující vyrážky

12. Přehled publikací

1) Kacirova I., Grundmann M., Brozmanova H. Serum levels of valproic acid during delivery in mothers and in umbilical cord – correlation with birth length and weight. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2015; 159: 569-575. doi: 10.5507/bp.2015.055.
2) Kacirova I., Grundmann M., Brozmanova H. Valproic acid concentrations in mothers, colostrum and breastfed infants during the early postpartum period: Comparison with concentrations determined during delivery and in the mature milk period. Pharmaceutics 2021; 13: 2074. doi: 10.3390/pharmaceutics13122074.
3) Kacirova I., Grundmann M., Brozmanova H. Valproic acid concentrations in nursing mothers, mature milk, and breastfed infants in monotherapy and combination therapy. Epilepsy Behav. 2019; 95: 112-116. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.04.002.
4) Kacirova I., Grundmann M. Trend analysis of the utilization of antiepileptic drugs in pregnant women with epilepsy in Moravian-Silesian region of the Czech Republic. Klin Farmakol Farm. 2016; 30: 23-28. doi: 10.36290/far.2016.015.
5) Kacirova I., Grundmann M., Brozmanova H. Concentrations of carbamazepine and carbamazepine -10,11- epoxide in maternal and umbilical cord blood at birth: Influence of co-administration of valproic acid or enzyme-inducing antiepileptic drugs. Epilepsy Res 2016; 122: 84-90.
6) Kacirova I., Grundmann M., Brozmanova H. Therapeutic monitoring of carbamazepine and its active metabolite during the 1st postnatal month: Influence of drug interactions. Biomedicine & Pharmacotherapy 2021;137: 111412. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111412.
7) Kacířová I., Grundmann M., Kořístková B., Brozmanová H. Development of a treatment of pregnant women suffering from epilepsy in the region of Ostrava between the years 1991 and 2006. Česk Slov Farm. 2010; 59: 172-178.
8) Kacirova I., Grundmann M., Brozmanova H. Serum levels of lamotrigine during delivery in mothers and their infants. Epilepsy Research 2010; 91, 161-165. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2010.07.007.
9) Kacirova I., Grundmann M., Brozmanova H. Monitoring of lamotrigine concentrations in mothers, colostrum, and breastfed newborns during the early postpartum period. Biomedicine & Pharmacotherapy 2022; 151: 113167. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113167.

10) Kacirova I., Grundmann M., Brozmanova H. A short communication: Lamotrigine levels in milk, mothers, and breastfed infants during the first postnatal month. Ther Drug Monit. 2019; 41: 401-404. doi: 10.1097/FTD.0000000000000604.
11) Kacirova I., Grundmann M., Brozmanova H. Umbilical cord, maternal milk, and breastfed infant levetiracetam concentrations monitoring at delivery and during early postpartum period. Pharmaceutics 2021; 13: 398. doi: 10.3390/pharmaceutics13030398.
12) Kacirova I., Grundmann M., Brozmanova H., Koristkova B. Monitoring topiramate concentrations at delivery and during lactation, Biomedicine & Pharmacotherapy. 2021; 138: 111446. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111446.
13) Kacirova I., Urinovska R., Grundmann M. Therapeutic monitoring of lacosamide, perampanel, and zonisamide during brestfeeding. Epilepsy Res 2024; 199: 107264. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2023.107264. Epub 2023 Nov 28.

Název

Terapeutické monitorování antiepileptik

Autoři

doc. MUDr. Ivana Kacířová, Ph.D.

PharmDr. Blanka Kořístková, Ph.D.

Nadiia Hlushchenko, Ph.D.

prof. MUDr. Milan Grundmann, CSc.

Recenzenti

doc. MUDr. Zoltán Paluch, Ph.D.

doc. MUDr. Petr Petr, Ph.D.

Vydavatel

Ostravská univerzita

Dvořákova 7

701 03 Ostrava

Vydání

První, 2025

Počet stran

75

Jazyková korektura nebyla provedena. Za jazykovou stránku jsou odpovědní autoři.

Jedná se o autorské dílo.

CC BY-NC-SA 4.0 (Uveďte původ – Neužívejte komerčně – Zachovejte licenci) – dílo lze volně šířit s uvedením autora (původce) a zachováním licence, ale pouze k nekomerčním účelům.

ISBN 978-80-7599-488-2 (online ; pdf)