

Terapeutické monitorování hladin antiepileptik I. – obecné zásady, „stará“ antiepileptika

Milan Grundmann¹, Ivana Kacířová^{1,2}

¹Ústav klinické farmakologie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava

²Oddělení klinické farmakologie, Ústav laboratorní diagnostiky, Fakultní nemocnice Ostrava

Terapeutické monitorování hladin léčiv se používá jako nástroj k optimalizaci farmakoterapie epilepsie již téměř 60 let. Tato metoda je založena na předpokladu těsnější korelace klinického účinku s koncentrací léčiva než s jeho dávkou. Terapeutické monitorování se snaží optimalizovat pacientovu kompenzaci epilepsie úpravou dávkovacího režimu antiepileptik s využitím informací o jejich koncentraci v séru, plazmě nebo ve slinách s cílem potlačit záchvaty a minimalizovat nežádoucí účinky antiepileptik. U většiny antiepileptik je uváděno „referenční rozmezí“, které definuje sérové koncentrace, při kterých je u většiny pacientů očekáváno dosažení optimální klinické odpovědi. Přesto však, vzhledem k individuálním odchylkám, může vyžadovat mnoho pacientů koncentrace antiepileptik mimo tato referenční rozmezí. V těchto případech by měla být terapie vedena na základě „individuální terapeutické koncentrace“, definované jako koncentrace, při které je dosažen stav bez záchvatů s dobrou snášenlivostí medikace, případně jako nejlepší kompromis mezi zlepšením kontroly záchvatů a na koncentraci závislými nežádoucími účinky.

Klíčová slova: terapeutické monitorování hladin léčiv, antiepileptika, referenční rozmezí.

Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs, part I – general principles, “old” antiepileptics

Therapeutic drug concentration monitoring has been used as a tool to optimize treatment of epilepsy for almost 60 years. The concept of the method rests on the assumption that clinical effects correlate better with drug concentrations than with the dose. It seeks to optimize the seizure suppressing effects of antiepileptic drugs while minimizing their adverse effects by managing their medication regimen with the assistance of information on the concentration of antiepileptic drugs in the serum, plasma or saliva. For most antiepileptic drugs, “reference ranges” have been reported which define the serum concentrations at which most patients are expected to exhibit an optimal clinical response. Due to individual variation, however, many patients may require concentrations outside the reference ranges. In many situations, patient management is best guided by determination of the “individual therapeutic concentration,” defined as the concentration at which an individual has been found to achieve seizure freedom with good tolerability, or the best compromise between improvement in seizure control and concentration-related adverse effects.

Key words: therapeutic drug concentration monitoring, antiepileptic drugs, reference ranges.

Terapeutické monitorování hladin léčiv (TDM) se používá jako nástroj k optimalizaci farmakoterapie epilepsie již téměř 60 let. První studie v této oblasti byly prováděny v padesátých a počátkem šedesátých let, kdy byla poprvé pozorována souvislost mezi sérovou koncentrací fenytoinu a fenobarbitalu s kontrolou záchvatů a toxicitou na centrální nervový systém (1). Posléze bylo publikováno velké množství studií

týkajících se farmakokinetiky antiepileptik (AE) a byla nastartována multidisciplinární spolupráce mezi farmakology, farmaceuty, toxikology, neurology a pediatry, s cílem zdokonalit používání AE. TDM začalo být aplikováno u řady AE k optimalizaci terapie u individuálních pacientů tak, aby bylo dosaženo potlačení záchvatů s minimalizací nežádoucích účinků. Tato metoda pomáhá také posoudit pacientovu adhe-

ci k léčbě, intra- a interindividuální variabilitu farmakokinetiky jednotlivých AE, vliv lékových interakcí a případnou toxicitu léčby. Jejím cílem je snaha optimalizovat pacientovu kompenzaci epilepsie úpravou dávkovacího režimu s využitím informací o koncentraci AE v séru, plazmě nebo v případě některých AE také ve slinách. V odborné literatuře se k interpretaci naměřených koncentrací používá několik různých ter-

mínů („reference ranges“, „therapeutic ranges“, „optimal ranges“, „desirable ranges“, „effective ranges“, „target ranges“, „target concentrations“), z nichž nejčastěji jsou uváděny první dva názvy. *Referenční rozmezí* („reference range“) může být definováno jako rozmezí koncentrací léčiva uváděné laboratoří a specifikované dolním limitem (pod kterým je terapeutická odpověď nepravděpodobná), a horním limitem (nad kterým je pravděpodobný výskyt toxicity). Naproti tomu *terapeutické rozmezí* („therapeutic range“) bývá označováno jako rozmezí koncentrací, které je spojeno s nejlépe dosažitelnou odpovědí u daného pacienta, a proto může být určeno pouze pro jednotlivce a mezi různými pacienty se může lišit. Na základě interindividuální variability mohou tedy někteří pacienti dosahovat terapeutický prospěch i při koncentracích AE mimo referenční rozmezí a naopak u jiných se může objevit toxický efekt i při koncentracích v tomto rozmezí (2). Rutinně se většinou stanovuje celková koncentrace AE, v případě změněné vazby na sérové proteiny se doporučuje monitorovat také volnou (tzn. účinnou) frakci (3). Analytické metody ke stanovení volné frakce jsou však mnohem dražší a náročnější. Odběr by se měl provést v ustáleném stavu, který nastává za 4–5 biologických poločasů po nasazení léčiva nebo změně dávky. V případě karbamazepinu může odběr před dokončením autoindukce vést k nadhodnocení koncentrace v ustáleném stavu. U AE s dlouhým biologickým poločasem (jako je fenobarbital, zonisamid a ethosuximid), je fluktuace sérových koncentrací během dávkovacího intervalu zanedbatelná, a proto může být vzorek odebrán v jakoukoliv dobu. U většiny AE, a to zejména u těch s krátkým nebo relativně krátkým

biologickým poločasem (např. karbamazepin, kyselina valproová, gabapentin, levetiracetam, pregabalin, tiagabin, vigabatrin, lamotrigin a topiramát), je však důležité standardizovat odběrový čas vzhledem k dávce. Jako ideální se u všech AE doporučuje provést odběr těsně před užitím dávky („údolní hladina“ – „trough“). V některých případech může být užitečné odebrat dva vzorky, například první vzorek jako údolní a druhý v době očekávané maximální koncentrace (nebo ve spojitosti s výskytem symptomů ukazujících na přechodnou toxicitu závislou na koncentraci AE). V případě podezření na předávkování by však měl být odběr proveden co nejdříve, a to v jakémkoliv časovém odstupu od předchozí dávky. Základní desatero související s využitím TDM u AE je uvedeno v tabulce 1 (2). Klíčovým faktorem pro úspěšně prováděné terapeutické monitorování hladin AE je dostupnost jednoduchých, přesných, reprodukovatelných a cenově přijatelných analytických metod. Koncentrace AE mohou být kromě již zmiňovaných biologických materiálů (sérum, plazma, sliny) stanoveny také v moči, mateřském mléku, ve tkáních a nově i v suché krevní kapce. Ke stanovení se používají buď komerční imunochemické metody používající automatizované analyzátory (např. automatizovaná enzymoimunoanalýza – EMIT, fluorescenčně-polarizační imunoanalýza – FPIA), nebo chromatografické metody vyvinuté přímo v jednotlivých laboratořích (vysokoučinná kapalinová chromatografie – HPLC a plynová chromatografie – GC, případně ve spojení s hmotnostní detekcí). Brzy po zavedení TDM antiepileptik byla zaznamenána potřeba zavést programy pro kontrolu kvality používaných analytických metod a v roce 1972 byl v Londýně vytvořen

první program kontroly kvality, který si brzy získal mezinárodní spoluúčast. Časem se mezinárodní spolupráce dále zdokonalovala a v současnosti zabezpečuje kvalitu kontroly analytických metod mnoha laboratoří zabývajících se TDM (4–6).

Antiepileptika 1. generace („klasická“, „stará“) jsou na rozdíl od 2. a 3. generace („nová“ AE) charakterizována výraznou interindividuální variabilitou farmakokinetiky, úzkým terapeutickým rozmezím a mnohem lépe zdokumentovanou korelací mezi koncentrací a terapeutickými/nežádoucími účinky. Základní farmakokinetická charakteristika a referenční rozmezí antiepileptik 1. generace jsou uvedeny v tabulce 2 (2, 7–11).

Ethosuximid (ETS)

Mechanismus účinku: Ethosuximid je derivát sukcinimidu, inhibuje T-typ vápníkových kanálů v thalamicke oblasti a zvláště účinkuje na thalamo-kortikální excitační okruh.

Farmakokinetika: Ethosuximid je rychle a téměř kompletně absorbován s biologickou dostupností > 90%. Čas k dosažení maximální plazmatické koncentrace (T_{max}) dosahuje hodnot 1–4 h u dospělých (3–7 h u dětí), distribuční objem (Vd) 0,6–0,7 l/kg. Vazba na plazmatické proteiny je nulová, koncentrace v cerebrospinálním moku převážně odpovídá hodnotám nalezeným v séru. Extenzivní metabolismus (80–90%) probíhá v játrech zejména přes CYP3A isoenzymy ve spolupráci s CYP2E a CYP2B/C se vznikem tří inaktivních metabolitů. Eliminační poločas je 40–60 h u dospělých (20–40 h při kombinaci s enzym-indukujícími AE) a 30–40 h u dětí. Ethosuximid vykazuje lineární farmakokinetiku.

Koncentrace ETS a klinický efekt: U většiny pacientů je terapeutický efekt pozorován při

Tab. 1. Desatero související s využitím terapeutického monitorování hladin léčiv u antiepileptik (2)

1. Správně prováděné terapeutické monitorování hladin léčiv vyžaduje dostatečné znalosti o farmakokinetice a farmakodynamice monitorovaných antiepileptik.
2. Nutnost zajistit kontrolu kvality laboratoře provádějící analýzu koncentrací monitorovaných antiepileptik.
3. Dodržovat požadavek na stanovení sérové koncentrace antiepileptik pouze v případě jasně definovaného klinického dotazu.
4. S výjimkou situací vyžadujících okamžité jednání (např. podezření na toxicitu nebo předávkování) stanovovat sérové koncentrace antiepileptik v ustáleném stavu.
5. Standardizovat odběrový čas, zejména u antiepileptik s krátkým plazmatickým poločasem (≤ 12 h), a to je většinou bezprostředně před další dávkou.
6. Při interpretaci sérových koncentrací antiepileptik zohlednit časový interval od doby užití poslední dávky před odběrem a očekávaný farmakokinetický profil monitorovaného antiepileptika.
7. Vztít na vědomí, že referenční rozmezí antiepileptik 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 antiepileptik vztít v úvahu situace, které mohou měnit vztah mezi sérovou koncentrací antiepileptik a klinickou odpovědí (např. stáří, typ záchvatů a závažnost epilepsie, klinický stav vedoucí ke změnám vazby na plazmatické proteiny, přítomnost farmakologicky aktivních metabolitů, možnost farmakodynamických interakcí se současně užívanými léčivy).
9. Vztít v úvahu možnost aplikace koncepce individuální terapeutické koncentrace.
10. Léčit pacienta a ne sérovou koncentrací! Nikdy neprovádět klinické rozhodování pouze na základě samotné koncentrace antiepileptik. Vztít v úvahu informace o pacientově anamnéze, klinických známkách a symptomech, a všechny další významné laboratorní výsledky.

Tab. 2. Základní charakteristika a referenční rozmezí antiepileptik 1. generace (2, 7–11)

antiepileptikum	biologická dostupnost (%)	vazba na bílkoviny plazmy (%)	T _{max} (h)	distribuční objem (l/kg)	t _{1/2} (h)	referenční rozmezí v mg/l (koeficient pro přepočet na μmol/l; rozmezí v μmol/l)
ethosuximid	> 90	0	1–4	0,6–0,7	40–60 dospělí 20–40 s induktory 30–40 děti	40–100 (7,06; 282–706)
fenobarbital	> 90	40–60	2–4	0,5–1,0	70–140 dospělí 37 děti 114 ± 40 novorozenci	10–40 (4,31; 43–172)
fenytoin	≥ 80	90	4–12	0,5–1,0	30–100 dospělí < 10 děti	10–20 (3,96; 40–80)
karbamazepin	75–85	70–80 (50–60 epoxid)	2–9	0,8–2,0	8–20 dospělí 5–12 s induktory 10–13 děti 30–50 ve stáří	4–9; < 12 v součtu s epoxidem (karbamazepin 4,23, epoxid 3,96; karbamazepin 17–38, < 51 v součtu s epoxidem)
klonazepam	> 80	82–86	1–4	1,5–4,4	17–56 dospělí 12–46 s induktory 22–33 děti 22–81 novorozenci	0,02–0,07 (3,17; 0,06–0,22)
primidon	> 90	10	2–4	0,5–0,8	7–22 dospělí 3–12 s induktory 5–11 děti 8–80 novorozenci	5–10 (4,59; 23–46)
kyselina valproová	> 90	90	1–7	0,13–0,19	12–16 dospělí 5–9 s induktory 8–12 děti 4–9 děti s induktory 20–40 novorozenci	50–100 (6,93; 350–700)
sultiam	100	29	1–5	není znám	8–15 dospělí 5–7 děti	2–10 dospělí, 1–3 děti (3,45; 7–34 dospělí, 3–10 děti)

T_{max} – čas k dosažení maximální plazmatické koncentrace, t_{1/2} – eliminační poločas

sérových koncentracích v rozmezí 40–100 mg/l, přestože u některých pacientů s refrakterními záchvaty nebo absencemi může být k dosažení kompenzace stavu potřebná koncentrace až do 150 mg/l (2, 7–11).

Fenobarbital (PB)

Mechanismus účinku: Fenobarbital je barbiturátový derivát, který aktivuje inhibiční GABA-A receptory.

Farmakokinetika: Fenobarbital je u dospělých rychle a téměř kompletně absorbován (T_{max} 2–4 h, biologická dostupnost > 90%) na rozdíl od novorozenců, kteří po perorálním podání vykazují absorpci opožděnou a neúplnou (T_{max} 1,5–6 h). Vd u dospělých se pohybuje v rozmezí 0,5–0,7 l/kg, podobně jako u dětí a starších kojenců (Vd 0,5–1,0 l/kg), vazba na plazmatické proteiny je mezi 40–60%. Naproti tomu je u novorozenců a mladších kojenců Vd vyšší (0,7–1,2 l/kg) a vazba na plazmatické proteiny nižší (36–43%). PB se vyznačuje lineární farmakokinetikou, dobře prostupuje hematoencefalickou bariérou. Přibližně 20–25% dávky je vyloučeno nezměněno močí, zbytek je metabolizován v játrech pomocí CYP P450, pri-

márně CYP2C9, a v menším rozsahu i CYP2C19 a CYP2E1. Eliminační poločas se vyznačuje signifikantní závislostí zejména na postnatálním věku (prvních 10 postnatálních dnů 114 ± 40 h, 11.–30. den života 73 ± 24 h, 31.–70. den života 41 ± 14 h). Menší změny jsou zaznamenány během dětství (37 h), v dospělosti se eliminační poločas zvyšuje na 70–140 h. Clearance PB je vyšší u dětí (5,3–14,1 ml/kg/h) ve srovnání s dospělými pacienty (2,1–4,9 ml/kg/h). U fenobarbitalu dochází k autoindukci se zvyšováním jeho clearance po nasazení terapie.

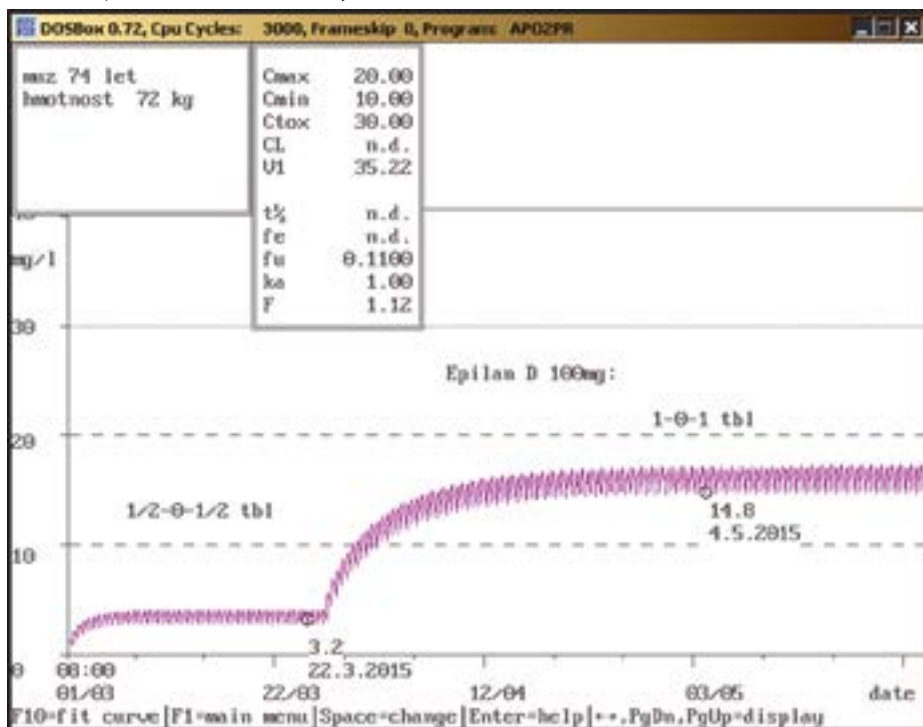
Koncentrace PB a klinický efekt: TDM fenobarbitalu je důležité zejména kvůli variabilitě jeho farmakokinetiky. Referenční rozmezí se obvykle uvádí mezi 10–40 mg/l, riziko nežádoucích účinků se zvyšuje při koncentraci od 30 do 50 mg/l, toxická hladina je uváděna ≥ 50 mg/l. Jelikož se však časem vytváří tolerance na sedativní účinky PB, předchozí netolerovaná sérová koncentrace se může stát tolerovatelnou. Z tohoto důvodu se horní hranice referenčního rozmezí může významně měnit, a to jak intra-, tak iterindividually (2, 7–11). Na Oddělení klinické farmakologie (OKF) Fakultní nemocnice Ostrava (FNO) používáme rozmezí 15–35 mg/l.

Fenytoin (PHT)

Mechanismus účinku: Fenytoin patří do skupiny hydantoinů a působí na úrovni sodíkových kanálů.

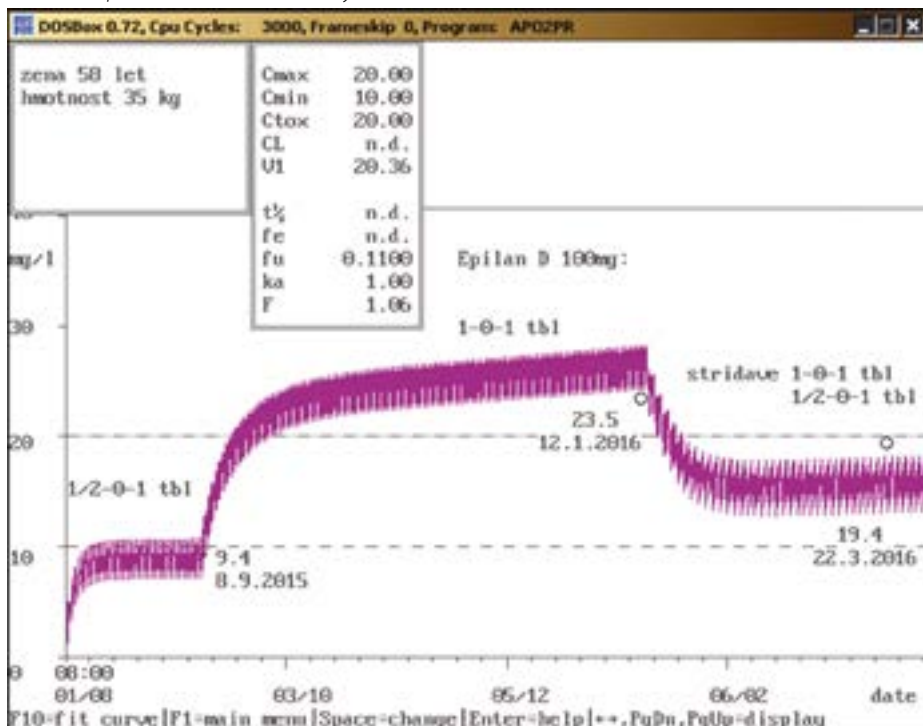
Farmakokinetika: Fenytoin je slabá kyselina s omezenou rozpustností ve vodě, která po perorálním podání prochází pomalou a poněkud nestálou absorpcí (T_{max} 4–12 h, biologická dostupnost ≥ 80%). Váže se přibližně z 90% na plazmatické bílkoviny (převážně na albumin), hypoalbuminémie vznikající zejména při renální nebo hepatální insuficienci zvyšuje podíl volné frakce PHT. Vd dosahuje 0,5–1,0 l/kg, koncentrace v mozkomíšním moku, mozku a slinách je obdobná jako hladina volného PHT v plazmě. Méně než 5% dávky je vylučováno v nezměněné formě močí, extenzivní metabolizace probíhá v játrech zejména přes CYP2C9 a CYP2C19, se vznikem inaktivních metabolitů. Protože cytochromové systémy zúčastněné na hydroxylaci PHT v játrech jsou saturovatelné při jeho vysokých koncentracích v séru, mohou další malé dávky PHT zvýšit plazmatický poločas a vést k velmi podstatnému vzestupu sérových hladin. Eliminace se řídí nelineární farmakokinetikou (nebo také synonyma „Michaelis-Menten“, „saturabilní“, „nultého

Graf 1. Optimalizace dávkování fenytoinu – 1



74letý muž, 72 kg, užíval fenytoin v dávce 100 mg/den a byla stanovena hladina pod dolní hranici terapeutického rozmezí. Vzhledem k nelineární kinetice fenytoinu bylo doporučeno zvýšení dávky pouze na 2násobek (200 mg/den) a při kontrolním odběru byla naměřena hladina více než 4násobná, a to v terapeutickém rozmezí.

Graf 2. Optimalizace dávkování fenytoinu – 2



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

řádu“), kdy se rychlost metabolismu snižuje se zvyšující se koncentrací. Podobně jako u několika dalších AE i u fenytoinu probíhá autoindukce se

zvyšováním jeho clearance po nasazení terapie. Eliminační poločas je závislý 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.

Koncentrace PHT a klinický efekt: Nepredictabilní vztah mezi dávkou a koncentrací, úzká terapeutická šíře a riziko četných klinicky významných lékových interakcí podporují potřebu individualizace terapie PHT pomocí TDM (graf 1 a 2). U většiny pacientů je kontrola záchvatů dosažena při koncentraci v rozmezí 10–20 mg/l. Pro některé pacienty je však dostačující nižší koncentrace ke kompenzaci klinického stavu, zatímco jiní vyžadují naopak koncentraci vyšší než 20 mg/l, a to bez výskytu nežádoucích účinků. Tato variabilita je dána různým typem záchvatů, závažností základního onemocnění nebo genetickými abnormalitami. U starších pacientů se požadované rozmezí snižuje, a to z důvodu zvyšující se senzitivity na PHT, změnou vazby na plazmatické proteiny, případně kombinací obou faktorů (2, 7–11).

Karbamazepin (CBZ)

Mechanismus účinku: Karbamazepin je dibenzoazepinový derivát, který blokuje napětí sodíkových kanálů a má tlumivý vliv na přeměnu katecholaminů a uvolňování glutamátu.

Farmakokinetika: Karbamazepin se absorbuje relativně pomalu s biologickou dostupností 75–85 %. T_{max} se uvádí v rozmezí 2–9 h, je však variabilní a závislý na galenické formě. Vazba na plazmatické bílkoviny dosahuje 70–80 % (u karbamazepin-10,11-epoxidu 50–60 %), volná frakce CBZ je až do koncentrace 50 mg/l konstantní. V_d se uvádí mezi 0,8–2,0 l/kg, koncentrace v likvoru dosahuje 20–30 % koncentrace v krvi. CBZ je extenzivně metabolizován v játrech a pouze méně než 2 % z dávky jsou vyloučena v nezměněné formě močí. Základní metabolická cesta zahrnuje oxidaci, a to primárně pomocí cytochromu P450 (CYP) 3A4 na farmakologicky aktivní karbamazepin-10,11-epoxid, který je dále hydrolyzován na inaktivní trans-diol. K dalším isoenzymům podílejícím se na metabolizaci CBZ patří CYP2C8, CYP2B6, CYP2E1, CYP1A2 a CYP2A6. CBZ se vyznačuje autoindukčním efektem, jeho clearance může být během několika týdnů po nasazení terapie až trojnásobně zvýšená. Eliminační poločas CBZ se liší v závislosti na čase, kombinaci s jinými léky a věku. Při dlouhodobé léčbě se pohybuje v rozmezí 8–20 h u dospělých, 10–13 h u dětí a 30–50 h ve stáří, u karbamazepin-10,11-

epoxidu dosahuje přibližně 34 h. Při kombinaci s enzym-indukujícími AE se eliminanční poločas CBZ zkracuje asi na 5–12 h. Plazmatická clearance je u pacientů s monoterapií $54,6 \pm 6,7$ ml/h/kg a u pacientů s kombinovanou terapií $113,3 \pm 33,4$ ml/h/kg. Farmakokinetika CBZ i epoxidu je nelineární.

Koncentrace CBZ a klinický efekt: Nepředvídatelný vztah mezi dávkou a koncentrací, úzká terapeutická šíře a možnost řady klinicky závažných lékových interakcí jsou faktory podporující individualizaci terapie CBZ pomocí TDM. Retrospektivní a observační studie ukázaly, že optimální kontrola záchvatů u pacientů s monoterapií je nejpravděpodobnější při koncentraci mezi 4–12 mg/l, ve většině studií však nebyla stanovena koncentrace aktivního metabolitu karbamazepin-10,11-epoxidu. Jako prahová koncentrace výskytu nežádoucích účinků se uvádí koncentrace CBZ mezi 8–9 mg/l. Z těchto důvodů na OKF FNO používáme referenční rozmezí pro samotný CBZ 4–9 mg/l a pro součet CBZ s karbamazepin-10,11-epoxidem < 12 mg/l. U pacientů užívajících další AE mohou být dostatečně nižší koncentrace CBZ, především s ohledem na potřebu minimalizace toxicity. V některých případech může dojít k výraznému překrytí koncentrací CBZ potřebných ke kontrole záchvatů a spojených s toxicitou (2, 7–11).

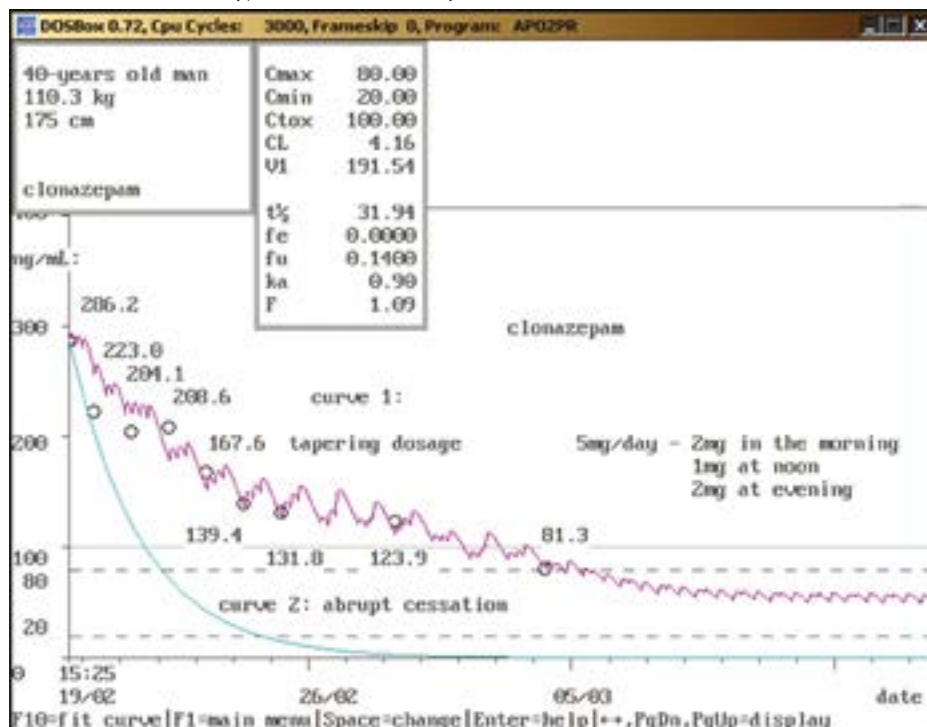
Klonazepam (CLZ)

Mechanismus účinku: Klonazepam je benzodiazepinový derivát, který zejména ovlivňuje presynaptickou a postsynaptickou inhibiči zprostředkovanou GABA.

Farmakokinetika: Klonazepam je rychle absorbován (T_{max} 1–4 h) s biologickou dostupností > 80%. Vazba na plazmatické bílkoviny dosahuje 82–86% a Vd 1,5–4,4 l/kg. Je extenzivně metabolizován v játrech zejména pomocí CYP 3A4 na 7-amino-klonazepam (se slabým antikonvulzivním účinkem) a farmakologicky neaktivní 3-hydroxy-klonazepam. Pouze < 1% nezměněného CLZ se objevuje v moči, clearance je 55 ml/min. Eliminační poločas je uváděn u dospělých mezi 17–56 h (při kombinaci s enzym-indukujícími AE 12–46 h), u dětí 22–33 h a u novorozenců 22–81 h. Plazmatická koncentrace CLZ se zvyšuje lineárně s dávkou jak u dětí, tak u dospělých.

Koncentrace CLZ a klinický efekt: Vzhledem k tomu, že se u mnoha pacientů vyvine ke klonazepamu tolerance, bylo obtížné stanovit

Graf 3. Farmakokinetická analýza hladin klonazepamu během postupného snižování dávky při odvykací kúře – křivka 1 a během hypotetického náhlého vysazení – křivka 2 (12)



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

jasnou korelací mezi plazmatickou koncentrací CLZ a jeho účinkem nebo toxicitou. To jsme demonstrovali na případu 40letého muže, který byl hospitalizován na psychiatrickém oddělení k detoxifikaci při těžké závislosti na benzodiazepinech s extrémní tolerancí (denní příjem až 60 mg klonazepamu a 10 mg alprazolamu; sérovou koncentrací klonazepamu 543,9 ng/ml snášel bez známek intoxikace). Detoxifikace probíhala postupným snižováním dávek klonazepamu na základě pravidelné kontroly pomocí TDM – viz graf 3 (12). U epileptiků léčených terapeutickými dávkami CLZ byla koncentrace stanovena v rozmezí 20–70 ng/ml, při užití CLZ jako anxiolytikum/hypnotikum je uváděno referenční rozmezí 4–80 ng/ml (2, 7–11). Na OKF FNO používáme rozmezí 20–80 ng/ml.

Primidon (PRM)

Mechanismus účinku: Primidon je desoxybarbiturát, který způsobuje hyperpolarizaci buněčných membrán. V protikladu k fenobarbitalu (metabolit primidonu) nemá žádný efekt na postsynaptický účinek a postsynaptickou blokádu GABA.

Farmakokinetika: Primidon je rychle a téměř úplně absorbován (T_{max} 2–4 h u dospělých, 4–6 h

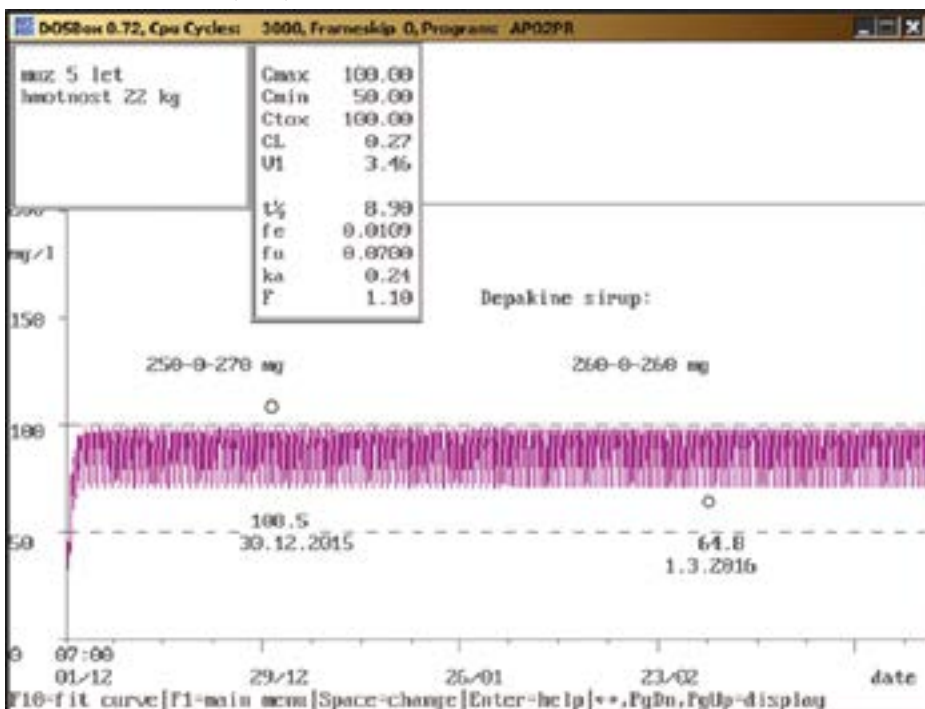
u dětí; biologická dostupnost > 90%). Vazba na plazmatické proteiny je nízká (~10%), farmakokinetika lineární. Vd dosahuje 0,5–0,8 l/kg, koncentrace v mozkomíšním moku odpovídá koncentraci naměřené v plazmě. Eliminace probíhá částečně v nezměněné formě močí a částečně přeměnou v játrech pomocí CYP2C9 a CYP2C19 na fenyl-ethyl-malonamid „PEMA“ a fenobarbital, které jsou farmakologicky aktivní. Eliminační poločas PRM je vysoce variabilní a uvádí se v rozmezí 7–22 h u dospělých pacientů (3–12 h při kombinaci s enzym-indukujícími AE), 5–11 h u dětí a 8–80 h v novorozeneckém věku. Během chronického užívání je koncentrace fenobarbitalu vzhledem k jeho dlouhému eliminačnímu poločasu obvykle výrazně vyšší než PRM a PEMA.

Koncentrace PRM a klinický efekt: Jelikož je primidon metabolizován na fenobarbital, je obtížné rozlišit efekt PRM od PB, a proto je sérová koncentrace PB používána jako zásadní k vedení terapie. Referenční rozmezí sérové koncentrace samotného PRM bývá většinou uváděno jako 5–10 mg/l, koncentraci fenobarbitalu je však potřeba také stanovit. Navíc stanovení poměru PRM a PB může být nápomocné k odhalení pacientovy non-compliance, a to pokud je koncent-

HLAVNÍ TÉMA

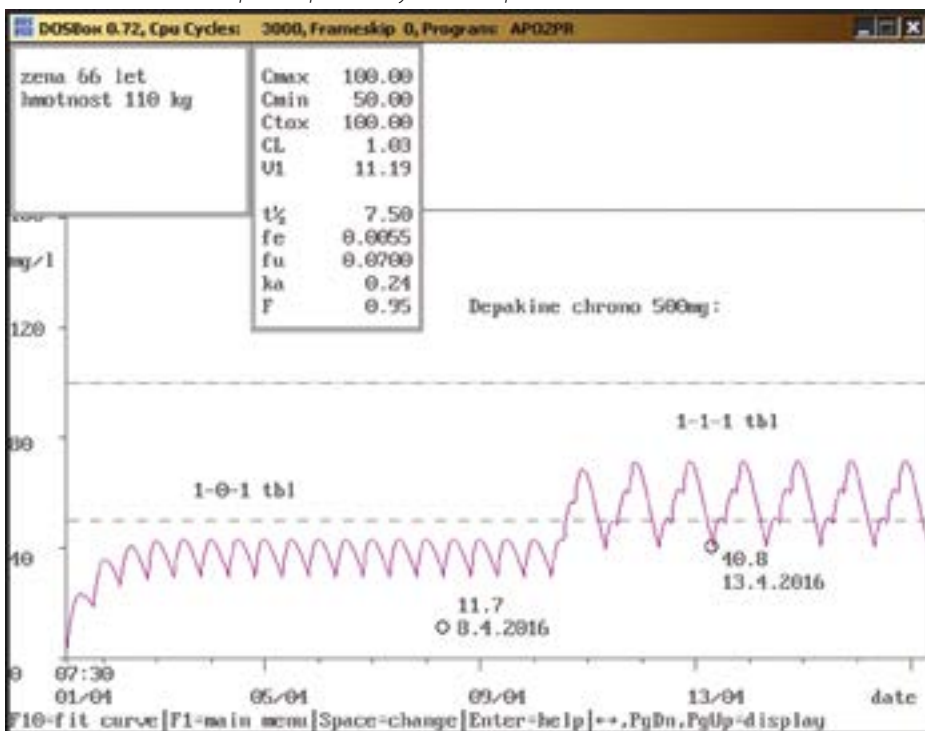
TERAPEUTICKÉ MONITOROVÁNÍ HLADIN ANTIPILEPTIK I. – OBECNÉ ZÁSADY „STARÁ“ ANTIPILEPTIKA

Graf 4. Kolísání hladin kyseliny valproové při podávání v neretardované formě (sirup)



5letý chlapec, 22 kg, užíval kyselinu valproovou v neretardované formě (sirup), za 2,5 hodiny po užití byla naměřena hladina mírně nad horní hranici terapeutického rozmezí (pacient bez známek intoxikace), při kontrolním odběru při stejné denní dávce 520 mg/den byla před užitím stanovena hladina o 40 % nižší (v terapeutickém rozmezí); takoveto kolísání hladin je typické při užívání kyseliny valproové v neretardované formě, a to zejména ve formě roztoku (sirup, kapky).

Graf 5. Průkaz non-compliance při léčbě kyselinou valproovou



66letá žena, 110 kg, byla léčena kyselinou valproovou v dávce 1 000 mg/den, stanovená hladina pod dolní hranici terapeutického rozmezí neodpovídala uvedené dávce a bylo vysloveno podezření na non-compliance. Dávka byla zvýšena na 1 500 mg/den (o 50 %), naměřená kontrolní hladina stoupla o téměř 250 % a potvrdila non-compliance při předchozím vyšetření.

race primidonu vyšší než fenobarbitalu (2, 7–11). Na OKF FNO používáme rozmezí 5–15 mg/l, vždy bývá stanovena také hladina fenobarbitalu.

Kyselina valproová (VPA)

Mechanismus účinku: Kyselina valproová patří mezi deriváty mastných kyselin, její hlavní

mechanismus účinku je pravděpodobně spojen s posílením gabaergního přenosu a inhibicí napětově řízených sodíkových kanálů.

Farmakokinetika: Kyselina valproová se dobře absorbuje (biologická dostupnost po perorálním podání je > 90 %), T_{max} dosahuje hodnot v závislosti na použité galenické formě 1–7 h. V_d je 0,13–0,19 l/kg u dospělých a 0,20–0,30 l/kg u dětí, koncentrace v mozkomíšním moku se blíží koncentracím v plazmě. Vazba na plazmatické proteiny se pohybuje kolem 90 %, závisí na dávce a je nasatelná (snižuje se při zvyšující se sérové koncentraci VPA). Nevázaná frakce VPA se zvyšuje v pozdější fázi těhotenství, ve stáří a u pacientů s renálním onemocněním, chronickou jaterní chorobou a u dalších stavů spojených s nízkou koncentrací albuminu. Je téměř plně metabolizována v játrech, a to převážně β -oxidací (více než 40 % dávky) a glukuronidací (až 50 % dávky), přibližně 1–3 % z podané dávky je vylučováno v nezměněné formě močí. Děti vyžadují ve srovnání s dospělými podání vyšší dávky na kg tělesné hmotnosti k dosažení stejné sérové koncentrace. Eliminační poločas je uváděn 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 VPA a klinický efekt: Nepredictabilní vztah mezi dávkou a koncentrací podporuje využití TDM při optimalizaci terapie VPA (graf 4 a 5). Většina pacientů je optimálně léčena při sérové koncentraci 50–100 mg/l (2, 7–11).

Sultiam (STM)

Mechanismus účinku: Sultiam patří do skupiny inhibitorů karboanhydrázy.

Farmakokinetika: Sultiam se rychle a úplně vstřebává (T_{max} 1–5 h, biologická dostupnost 100 %). Vazba na plazmatické bílkoviny je 29 %, V_d není znám. Částečná metabolizace probíhá v játrech neznámými isoenzymy za vzniku metabolitů, které dosud nebyly blíže specifikovány. Přibližně 32 % z podané dávky je v nezměněné podobě vyloučeno močí. Eliminační poločas je uváděn v rozmezí 8–15 h u dospělých a 5–7 h u dětí.

Koncentrace sultiamu a klinický efekt: Referenční rozmezí pro STM se pohybuje mezi 2–10 mg/l u dospělých a mezi 1–3 mg/l u dětí (2, 7–11).

V grafech 1–5 prezentujeme případy z naší rutinní praxe, kde jsou fenytoin a klonazepam měřeny metodou kapalinové chromatografie

a kyselina valproová metodou plynové chromatografie, dávka je upravována pomocí farmakokinetického programu MW-Pharm, verze 3. 30.

Závěr

U většiny antiepileptik je uváděno referenční rozmezí, které definuje sérové koncentrace, při kterých je u většiny pacientů očekáváno dosažení optimální klinické odpovědi. Přesto však,

vzhledem k individuálním odchylkám, může vyžadovat mnoho pacientů koncentrace mimo tato referenční rozmezí. V těchto případech by měla být terapie vedena na základě „individuální terapeutické koncentrace“, definované jako koncentrace, při které je dosažen stav bez záchvatů s dobrou snášenlivostí medikace, případně jako nejlepší kompromis mezi zlepšením kontroly záchvatů a na koncentraci závislými nežádou-

cími účinky. TDM může poskytnout důležité informace k úpravě dávkování většiny antiepileptik, a to zejména u pacientů s neočekávanými výsledky léčby nebo při stavech spojených se změnou farmakokinetiky, jako je například těhotenství, různé patologické stavy, lékové interakce, a u specifických věkových skupin (děti a staří pacienti). Přispívá tak k personalizované farmakoterapii epilepsie.

LITERATURA

1. Buchthal F, Svensmark O. Aspects of the pharmacology of phenytoin (dilatant) and phenobarbital relevant to their dosage in the treatment of epilepsy. *Epilepsia* 1960; 1: 373–384.
2. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, et al. Antiepileptic drugs—best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2008; 49(7): 1239–1276.
3. Perucca E. Free level monitoring of antiepileptic drugs. Clinical usefulness and case studies. *Clin Pharmacokinet* 1984; 9(Suppl. 1): 71–78.
4. Pippenger CE, Penry JK, Kutt H. Antiepileptic drugs: quantitative analysis and interpretation. New York, PA: Raven Press, 1978.
5. Tsanaclis LM, Wilson JF. Comparison by external quality assessment of performance of analytical systems for measurement of therapeutic drugs in serum. *Ther Drug Monit* 1997; 19(4): 420–426.
6. Williams J, Bialer M, Johannessen SI, et al. Interlaboratory variability in the quantification of new generation antiepileptic drugs based on external quality assessment data. *Epilepsia* 2003; 44(1): 40–45.
7. Patsalos PN, Berry DJ. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs by use of saliva. *Ther Drug Monit* 2013; 35(1): 4–29.
8. Patsalos PN. Antiepileptic drug interactions. A clinical Guide. 2nd ed. London, PA: Springer-Verlag, 2013: 437.
9. Krasowski MD, McMillin GA. Advances in anti-epileptic drug testing. *Clin Chim Acta* 2014; 436: 224–236.
10. Milosheska D, Grabnar I, Vovk T. Dried blood spots for monitoring and individualization of antiepileptic drug treatment. *Eur J Pharm Sci* 2015; 75: 25–39.
11. www.sukl.cz.
12. 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(9): e2881.