

Terapeutické monitorování hladin antiepileptik II. – „nová“ antiepileptika, speciální skupiny pacientů

Ivana Kacířová^{1,2}, Milan Grundmann¹

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

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

Terapeutické monitorování hladin léčiv bylo zavedeno pro řadu antiepileptik a v současnosti se používá ke stanovení optimálního dávkování k individualizaci farmakoterapie pacientů s epilepsi. U „nových“ antiepileptik je předpokládán menší výskyt závažných nežádoucích účinků, více prediktabilní farmakokinetika a širší terapeutické rozmezí než u „starých“ antiepileptik. I přesto má však terapeutické monitorování v této skupině léčiv své uplatnění, rutinně je užitečné zejména u lamotriginu, levetiracetamu, stiripentolu a zonisamidu (vzhledem k jejich výrazné inter-individuální variabilitě metabolismu a clearance), u ostatních léčiv napomáhá ke kontrole compliance nebo úpravě dávkování při onemocnění eliminujících orgánů. Přestože nejsou u některých nových antiepileptik známa „referenční rozmezí“, může být ustanoveno „individuální terapeutické rozmezí“, optimální pro daného pacienta.

Klíčová slova: terapeutické monitorování hladin léčiv, nová antiepileptika, individuální terapeutické rozmezí.

Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs, part II – “new” antiepileptics, special groups of patients

Therapeutic drug concentration monitoring was initiated for a number of antiepileptic drugs and currently is used to establish optimal therapy regimens for individual patients with epilepsy. The “newer” antiepileptic drugs generally have probably fewer adverse effects, more predictable pharmacokinetics, and wider therapeutic margins than “old” drugs. However, routine therapeutic drug monitoring is often used, particularly for lamotrigine, levetiracetam, stiripentol, and zonisamide, mainly due to inter-individual variation in metabolism and clearance. For other drugs, therapeutic drug monitoring may be clinically useful to assess compliance or to adjust dosing in organ failure. Generalized reference ranges have yet to be proposed for some newer antiepileptic drugs; however, even in the absence of generalized reference ranges, an individual therapeutic range can be established for patients treated with newer antiepileptic drugs.

Key words: therapeutic drug monitoring, newer antiepileptic drugs, individual therapeutic range.

Terapeutické monitorování hladin léčiv (TDM) je založeno na předpokladu těsnější korelace klinického účinku s koncentrací léčiva než s jeho dávkou. Je také vhodné u léčiv, která se vyznačují výraznou intra- nebo interindividuální variabilitou farmakokinetiky. Jednou z terapeutických skupin splňujících tato kritéria jsou antiepileptika (AE). U antiepileptik 2. a 3. generace („nová“ AE) je ve srovnání s 1. generací („klasická“, „stará“ AE) předpokládán menší výskyt závažných nežádoucích účinků, více prediktabilní farmakokinetika a širší terapeutické rozmezí. Je zde však méně zdokumentována korelace mezi

koncentrací a terapeutickými, resp. nežádoucími účinky. Základní farmakokinetická charakteristika a referenční rozmezí AE 2. a 3. generace jsou uvedeny v tabulce 1 (1–6).

Eslikarbazepin-acetát (ESL)

Mechanismus účinku: Eslikarbazepin-acetát i jeho metabolity inhibují napětově řízené sodíkové kanály.

Farmakokinetika: Eslikarbazepin-acetát je prodrug, který je rychle a ve velké míře přeměňován jaterními esterázami na aktivní metabolit eslikarbazepin. Hladiny eslikarbazepin-acetátu

v plazmě po perorálním podání obvykle zůstávají nižší než mez kvantifikace.

Mezi méně významné metabolity patří oxkarbazepin (také užíván jako AE) a (R)-likarbazepin. Na rozdíl od karbamazepinu, eslikarbazepin-acetát není konvertován na karbamazepin-10,11-epoxid a nevykazuje autoindukční působení. Maximální plazmatická koncentrace (T_{max}) eslikarbazepinu je dosažena za 2–3 h s biologickou dostupností >90%. Vazba na plazmatické bílkoviny je relativně nízká (30–40%), distribuční objem (V_d) je 2,7 l/kg. Eliminační poločas eslikarbazepinu se uvádí

Tab. 1. Základní charakteristika a referenční rozmezí antiepileptik 2. a 3. generace (1–6)

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 přepočítání na μmol/l; rozmezí v μmol/l)
eslikarbazepin	> 90	30–40	2–3	2,7	10–20	3–35 (3,96; 12–139)
gabapentin	< 60	0	2–3	0,6–1,0	5–9	2–20 (5,84; 12–117)
klobazam N-desmetylklobazam	> 95	80–90	0,5–4	0,9–1,8	10–30 36–46	0,03–0,3 (3,33; 0,1–1,0) 0,3–3,0 (3,49; 1–10)
lacosamid	100	< 15	0,5–4	0,6–0,7	12–16	5–20 (3,99; 20–80)
lamotrigin	≥ 95	55	1–3	0,9–1,3	15–35 8–20 s induktoři 30–90 s valproátem	2,5–15 (3,90; 10–58)
levetiracetam	≥ 95	< 10	1–2	0,5–0,7	6–8 dospělí 5–7 děti 16–18 novorozenci 10–11 ve stáří	12–46 (5,88; 70–270)
pregabalin	≥ 90	0	1–2	0,5–0,6	5–7	0,9–14,2 (6,28; 5,6–89,2)
retigabin	60	80	0,5–2	2,0–3,0	6–10	nestanoveno
rufinamid	≥ 80	26–35	4–6	0,7–1,1	6–10	3–40 (4,20; 13–168)
stiripentol	≥ 70	99	0,5–2	1,0–1,3	4,5–13	4–22 absence 8–12 Dravet syndrom (4,27; 17–94 absence 34–51 Dravet syndrom)
tiagabin	≥ 90	96	0,5–2	0,8–1,0	5–9 2–4 s induktoři 12–16 hepatální dysfunkce	0,02–0,2 (2,66; 0,05–0,53)
topiramát	≥ 80	13–17	2–4	0,6–0,8	20–30 10–15 s induktoři	5–20 (2,95; 15–59)
vigabatrin	60–80	0	1–2	0,8	5–8	0,8–36 (7,74; 6–279)
zonisamid	> 90	40–50	2–5	1,0–1,9	50–70 25–35 s induktoři	10–40 (4,71; 47–188)

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

mezi 10–20 h, farmakokinetika je lineární. Méně než 1 % podané dávky je v nezměněné formě vylučováno močí. Metabolity eslikarbazepin-acetátu jsou odstraňovány ze systémového oběhu primárně renální exkrecí a jejich clearance je závislá na renální funkci. Naopak farmakokinetika eslikarbazepin-acetátu není významně ovlivněna při mírné až středně závažné poruše funkce jater.

Koncentrace eslikarbazepinu a klinický efekt: TDM hraje minimální roli při terapeutickém použití eslikarbazepinu z důvodu relativní prediktability farmakokinetiky tohoto AE. Nicméně, jako referenční rozmezí se pro sérovou koncentraci eslikarbazepinu uvádí 3–35 mg/l (1–6).

Gabapentin (GBP)

Mechanismus účinku: Gabapentin inhibuje napětově řízené kalciové kanály a zřejmě snižuje uvolňování excitačních neurotransmiterů v oblastech centrálního nervového systému.

Farmakokinetika: Gabapentin je po perorálním podání rychle absorbován (T_{max} 2–3 h). Jeho biologická dostupnost klesá se zvyšující se dávkou (zřejmě z důvodu saturace kapacity transportérů) a dosahuje hodnot < 60%. Vazba

na plazmatické bílkoviny je nulová, Vd v rozmezí 0,6–1,0 l/kg. Koncentrace gabapentinu v mozkomíšním moku činí přibližně 20% ustálené plazmatické koncentrace. Gabapentin není metabolizován, vylučování probíhá výhradně renálně v nezměněné podobě. Eliminační poločas je uváděn mezi 5–9 h a prodlužuje se v případě zhoršení renálních funkcí. Poměr koncentrace k dávce se zvyšuje s větším sérovým koncentrací po stejné dávce mezi jednotlivci výrazně kolísají.

Koncentrace gabapentinu a klinický efekt: Výrazná inter-individuální variabilita farmakokinetiky a biologická dostupnost závislá na dávce napovídají o významnosti monitorování koncentrací gabapentinu. U pacientů léčených terapeutickými dávkami se sérové koncentrace pohybují v rozmezí 2–20 mg/l (1–6).

Klobazam (CLB)

Mechanismus účinku: Klobazam je benzodiazepinový derivát, který stimuluje inhibiční GABA-A receptory.

Farmakokinetika: Klobazam je rychle a téměř úplně absorbován (T_{max} 0,5–4 h, biologická dostupnost > 95%). Vazba na plazmatické proteiny dosahuje 80–90%, Vd 0,9–1,8 l/kg. Je ex-

tenzivně metabolizován v játrech, a to zejména demethylací na N-desmetylklobazam pomocí CYP3A4 a v menším rozsahu CYP2C19, v nezměněné formě se ledvinami vyloučí < 1% dávky. N-desmetylklobazam je dále biotransformován cestou CYP2C19 na 4-hydroxy-N-desmetylklobazam, přičemž u pomalých metabolizátorů CYP2C19 byla zjištěna 5násobně vyšší plazmatická koncentrace N-desmetylklobazamu než u rychlých metabolizátorů.

N-desmetylklobazam je aktivním metabolitem, významně se podílí na účinnosti klobazamu a jeho sérové koncentrace dosahují vyšších hodnot než mateřská látka. Eliminační poločas klobazamu se pohybuje v rozmezí 10–30 h, u N-desmetylklobazamu 36–46 h. Ve stáří je eliminace výrazně pomalejší než u mladých pacientů, při hepatálním onemocnění může být snížena jak eliminace, tak vazba na plazmatické proteiny. Farmakokinetika klobazamu i N-desmetylklobazamu je lineární.

Koncentrace klobazamu a klinický efekt: Jelikož se může vyvinout tolerance jak k nežádoucím, tak terapeutickým účinkům klobazamu, není zcela jasný vztah mezi účinností a sérovými koncentracemi jak klobazamu,

tak N-desmetylklobazamu. Nicméně, již byly pozorovány známky toxicity centrálního nervového systému při vyšších sérových koncentracích těchto látek. U pacientů léčených terapeutickými dávkami klobazamu se sérové koncentrace pohybují v rozmezí 30–300 ng/ml pro mateřskou látku a 300–3 000 ng/ml pro N-desmetylklobazam (1–6).

Lacosamid (LCS)

Mechanismus účinku: Lacosamid je funkcionalizovaná aminokyselina, která inhibuje napěťově řízené sodíkové kanály.

Farmakokinetika: Lacosamid se rychle a úplně vstřebává (biologická dostupnost ~100%, T_{max} 0,5–4 h), Vd se pohybuje v rozmezí 0,6–0,7 l/kg, vazba na plazmatické bílkoviny je minimální (< 15%). Přibližně 40% léčiva je vylučováno v nezměněné podobě močí, zbytek je metabolizován v játrech. *In vitro* údaje ukazují, že CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4 jsou schopny katalyzovat tvorbu hlavního inaktivního metabolitu lacosamidu (O-desmethyl-lacosamid), ale hlavní isoenzym nebyl *in vivo* potvrzen. Eliminační poločas lacosamidu se uvádí mezi 12–16 h. Farmakokinetika je úměrná dávce a je časově konstantní s nízkou intra- a interindividuální variabilitou.

Koncentrace lacosamidu a klinický efekt: Lacosamid se vyznačuje prediktabilní farmakokinetikou bez klinicky významných rozdílů mezi dětmi, mladými dospělými a starými pacienty. TDM je vhodné k nastavení individuálního referenčního rozmezí, zejména v případě hepatálního a/nebo renálního selhání. Optimální kontrola záchvatů se uvádí v rozmezí sérových koncentrací 5–20 mg/l (1–6).

Lamotrigin (LTG)

Mechanismus účinku: Lamotrigin je blokátorem napěťově řízených sodíkových kanálů a inhibuje uvolňování glutamátu.

Farmakokinetika: Lamotrigin je rychle a téměř úplně absorbován (T_{max} 1–3 h, biologická dostupnost $\geq 95\%$), sérová koncentrace se lineárně zvyšuje s dávkou. Vazba na plazmatické bílkoviny dosahuje přibližně 55%, Vd 0,9–1,3 l/kg. Lamotrigin je v játrech extenzivně metabolizován konjugací s kyselinou glukoronovou na inaktivní metabolity (primárně UGT1A4 s pomocí UGT1A1 a UGT2B7), < 10% se vylučuje nezměněno močí.

Vyznačuje se autoindukčním efektem, jeho clearance může být během 2 týdnů po nasazení zvýšena o 17–37%. Eliminační poločas se uvádí mezi 15–35 h u monoterapie, je výrazně zkrácen (8–20 h) při kombinaci s enzym-indukujícími AE a naopak prodloužen (30–90 h) při ko-medikaci s kyselinou valproovou. Plazmatická clearance lamotriginu dosahuje přibližně 30 ml/min, je vyšší u dětí než u dospělých a mírně redukována ve stáří, během těhotenství může být zvýšena až na 300%.

Koncentrace lamotriginu a klinický efekt: TDM lamotriginu je vhodné zejména vzhledem k výrazné inter-individuální variabilitě farmakokinetiky, možným významným změnám sérových koncentrací v době těhotenství a vysokému potenciálu lékových interakcí. Výskyt toxicity se signifikantně zvyšuje při koncentraci >15 mg/l. Referenční rozmezí sérových koncentrací se většinou uvádí mezi 2,5–15 mg/l (1–6, 10). Na Oddělení klinické farmakologie (OKF) Fakultní nemocnice Ostrava (FNO) používáme rozmezí 3–14 mg/l.

Levetiracetam (LEV)

Mechanismus účinku: Levetiracetam 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 způsobené zinkem a betakarboliny a váže se na vezikulární synaptický protein SV2A. Nicméně, přesný mechanismus účinku levetiracetamu není v současnosti znám.

Farmakokinetika: Levetiracetam je rychle (T_{max} 1–2 h) a téměř úplně absorbován (biologická dostupnost $\geq 95\%$). Neváže se ve významné míře na bílkoviny krevní plazmy (< 10%), Vd je 0,5–0,7 l/kg, farmakokinetika lineární. Není výrazně metabolizován, hlavní metabolickou cestou je enzymatická hydrolyza acetamidové skupiny, primární metabolit *ucb L057* je farmakologicky neaktivní. Eliminuje se zejména renálně, přibližně 66% dávky je vylučováno v nezměněné podobě močí. Vylučování levetiracetamu probíhá glomerulární filtrací s následnou tubulární reabsorpcí, primární metabolit se kromě glomerulární filtrace vylučuje i aktivní tubulární sekrecí, přičemž vylučování levetiracetamu koreluje s clearance kreatininu. Eliminační poločas dosahuje 6–8 h u dospělých, 16–18 h u novorozenců, 5–7 h u dětí a 10–11 h ve stáří. Clearance je uváděna ve věku

18–64 let v rozmezí 1,19 l/kg/den, u pacientů nad 65 let 0,93 l/kg/den a u dětí o 30–40% vyšší než u dospělých. V těhotenství dochází ke snížení sérových koncentrací o 60%.

Koncentrace levetiracetamu a klinický efekt: Referenční rozmezí se uvádí mezi 5–46 mg/l (nejčastěji jako 12–46 mg/l), na OKF FNO používáme rozmezí 6–40 mg/l (1–6).

Pregabalin (PGB)

Mechanismus účinku: Pregabalin je analog kyseliny gama-aminomáselné, který inhibuje napěťově řízené kalciové kanály.

Farmakokinetika: Pregabalin je rychle absorbován (T_{max} 1–2 h) s biologickou dostupností $\geq 90\%$. Není vázán na plazmatické bílkoviny, Vd dosahuje 0,5–0,6 l/kg, farmakokinetika je lineární. Pregabalin není metabolizován, vylučování ze systémové cirkulace probíhá zejména renální cestou v nezměněné podobě (98%), plazmatická clearance a renální clearance pregabalinu jsou přímo úměrné clearance kreatininu. Eliminační poločas se pohybuje mezi 5–7 h.

Koncentrace pregabalinu a klinický efekt: Referenční rozmezí pregabalinu bývá uváděno mezi 0,9–14,2 mg/l. TDM může být využito zejména ke kontrole compliance a u pacientů s příznaky předávkování (1–6).

Retigabalin (RTG)

Mechanismus účinku: Retigabalin účinkuje primárně prostřednictvím aktivace draslíkových kanálů.

Farmakokinetika: Retigabalin je rychle absorbován (T_{max} 0,5–2 h) s biologickou dostupností přibližně 60%. Vazba na plazmatické bílkoviny dosahuje 80%, Vd se uvádí v rozmezí 2–3 l/kg. Eliminace retigabalinu probíhá prostřednictvím kombinace jaterního metabolismu a renální exkrece. Část dávky je přeměněna na inaktivní N-glukuronidy, část metabolizována na farmakologicky aktivní N-acetyl metabolit, který je rovněž následně glukuronizován. Za glukuronizaci je zodpovědný zejména UGT1A4, s přispěním UGT1A1, UGT1A3 a UGT1A9. V nezměněné podobě močí je vyloučeno 20–30% z podané dávky. Plazmatický poločas retigabalinu je přibližně 6–10 h, farmakokinetika lineární.

Koncentrace retigabalinu a klinický efekt: Nejsou známy údaje o vztahu mezi sérovou koncentrací retigabalinu a kompenzací záchvatů nebo nežádoucími účinky (1–6).

Rufinamid (RFM)

Mechanismus účinku: Rufinamid prodlužuje inaktivní stav napětově řízených sodíkových kanálů.

Farmakokinetika: Rufinamid je dobře absorbován (biologická dostupnost $\geq 80\%$, T_{\max} 4–6 h), vazba na plazmatické proteiny je nízká (26–35%), Vd 0,7–1,1 l/kg. Eliminace probíhá téměř výhradně metabolizací v játrech, hlavní drahou je hydrolyza karboxylamidové skupiny na farmakologicky inaktivní derivát, cytochrom P450 se podílí v mnohem menší míře. V nezměněné formě se vylučují močí přibližně 2% podané dávky. Eliminační poločas se pohybuje v rozmezí 6–10 h.

Koncentrace rufinamidu a klinický efekt: Sérové koncentrace rufinamidu dobře korelují s kontrolou záchvatů a umožňují stanovení individuální terapeutické koncentrace. Referenční rozmezí je uváděno mezi 3–40 mg/l, na OKF FNO používáme rozmezí 15–40 mg/l (1–6).

Stiripentol (STP)

Mechanismus účinku: Stiripentol zvyšuje hladinu gama-aminomáselné kyseliny inhibicí GABA reuptake a/nebo inhibicí GABA transaminázy. Zvyšuje také střední dobu otevření chlordidových kanálů GABA-A receptoru mechanismem podobným barbiturátovému.

Farmakokinetika: Stiripentol se rychle a dobře vstřebává (T_{\max} 0,5–2 h, biologická dostupnost $\geq 70\%$), avšak výrazný first-pass metabolismus biologickou dostupnost snižuje. Vazba na plazmatické bílkoviny je vysoká (99%), Vd v rozmezí 1,0–1,3 l/kg. Je rozsáhle metabolizován v játrech, v moči bylo dosud nalezeno 13 různých metabolitů. Hlavními metabolickými procesy jsou demetylace a glukuronidace, za zásadní játerní izoenzymy cytochromu P450, zapojené do I. fáze metabolismu, jsou považovány CYP1A2, CYP2C19 a CYP3A4. Přibližně 27% dávky je v nezměněné formě vylučováno močí. Eliminační poločas dosahuje rozmezí 4,5–13 h. Farmakokinetika je nelineární („Michaelis-Menten“, „saturabilní“, „nultého řádu“), tzn. že se sérové koncentrace zvyšují neproporcionálně při zvyšování dávky, zatímco eliminační poločas a clearance se snižují se zvyšující se dávkou.

Koncentrace stiripentolu 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 syn-

dromu Dravetové. Svými vlastnostmi (nelineární farmakokinetika, vysoká vazba na plazmatické proteiny a extenzivní metabolismus) se stiripentol podobá fenytoinu (1–6).

Tiagabin (TGB)

Mechanismus účinku: Tiagabin je účinný selektivní inhibitor vychytávání GABA.

Farmakokinetika: Tiagabin je rychle absorbován (T_{\max} 0,5–2 h) s biologickou dostupností $\geq 90\%$. Vd činí 0,8–1,0 l/kg, vazba na plazmatické bílkoviny je 96%, farmakokinetika lineární. Metabolizace probíhá z velké části játerním systémem CYP3A4, < 1% dávky je vyloučeno v nezměněné formě močí. Eliminační poločas se pohybuje v rozmezí 5–9 h, u pacientů s enzym-indukujícími AE 2–4 h, při hepatální dysfunkci 12–16 h. Clearance je vyšší v dětském věku ve srovnání s dospělými pacienty.

Koncentrace tiagabinu a klinický efekt: Vztah mezi sérovou koncentrací a účinkem/toxicitou nebyl významněji studován. U pacientů léčebných terapeutickými dávkami se sérové koncentrace pohybují v rozmezí 20–200 ng/ml, což bývá prezentováno jako referenční rozmezí (1–6).

Topiramát (TPM)

Mechanismus účinku: Topiramát blokuje sodíkový kanál, potencuje aktivitu GABA, antagonizuje excitační glutamátový receptor a inhibuje některé izoenzymy karboanhydrázy.

Farmakokinetika: Topiramát se rychle a dobře vstřebává (T_{\max} 2–4 h, biologická dostupnost $\geq 80\%$). Vd se pohybuje mezi 0,6–0,8 l/kg, farmakokinetika je lineární. Vazba na plazmatické bílkoviny je 13–17%, na povrchu erytrocytů nebo v erytrocytech je navíc umístěno vazebné místo s nízkou kapacitou pro topiramát, které je saturovatelné při plazmatických koncentracích > 4 mg/l. Metabolizováno je přibližně 20% dávky, u pacientů současně užívajících enzym-indukující AE se může metabolismus zvýšit až na 50%, specifický isoenzym CYP450 zodpovědný za metabolizaci nebyl dosud identifikován. Močí je v nezměněné formě vyloučeno 20–50% dávky. Eliminační poločas se pohybuje v rozmezí 20–30 h, u pacientů s enzym-indukujícími AE je zkrácen na 10–15 h. Plazmatická clearance je uváděna mezi 20–30 ml/min, u dětí je zvýšena ve srovnání s dospělými o 25–170%.

Koncentrace topiramátu a klinický efekt: U pacientů léčených terapeutickými dávkami je uvá-

děna sérová koncentrace v rozmezí 5–20 mg/l, u dětí ve věku 6–12 let bývá jako referenční rozmezí uváděna koncentrace 2–21 mg/l (1–6).

Vigabatrin (VGB)

Mechanismus účinku: Vigabatrin je selektivní, ireverzibilní inhibitor transaminázy kyseliny gama-aminomáselné, čímž vede ke zvýšení koncentrace GABA v mozku.

Farmakokinetika: Vigabatrin je rychle absorbován (T_{\max} 1–2 h) s biologickou dostupností 60–80%. Vazba na plazmatické bílkoviny je zanedbatelná, Vd 0,8 l/kg, farmakokinetika lineární. Vigabatrin není metabolizován, vylučování probíhá zejména renální exkrecí v nezměněné formě, eliminační poločas se pohybuje v rozmezí 5–8 h. Clearance je přibližně 7 l/h, u dětí dosahuje vyšších hodnot, u pacientů se zhoršenou renální funkcí je naopak nižší.

Koncentrace vigabatrinu a klinický efekt: Mezi plazmatickou koncentrací a účinností není přímá korelace. Trvání účinku léčivé látky závisí na rychlosti resyntézy GABA transaminázy.

TDM sérové koncentrace vigabatrinu může být užitečné při kontrolování compliance. Při dávkách mezi 1 000 a 3 000 mg/den je očekávána údolní sérová koncentrace v rozmezí 0,8–36 mg/l (1–6).

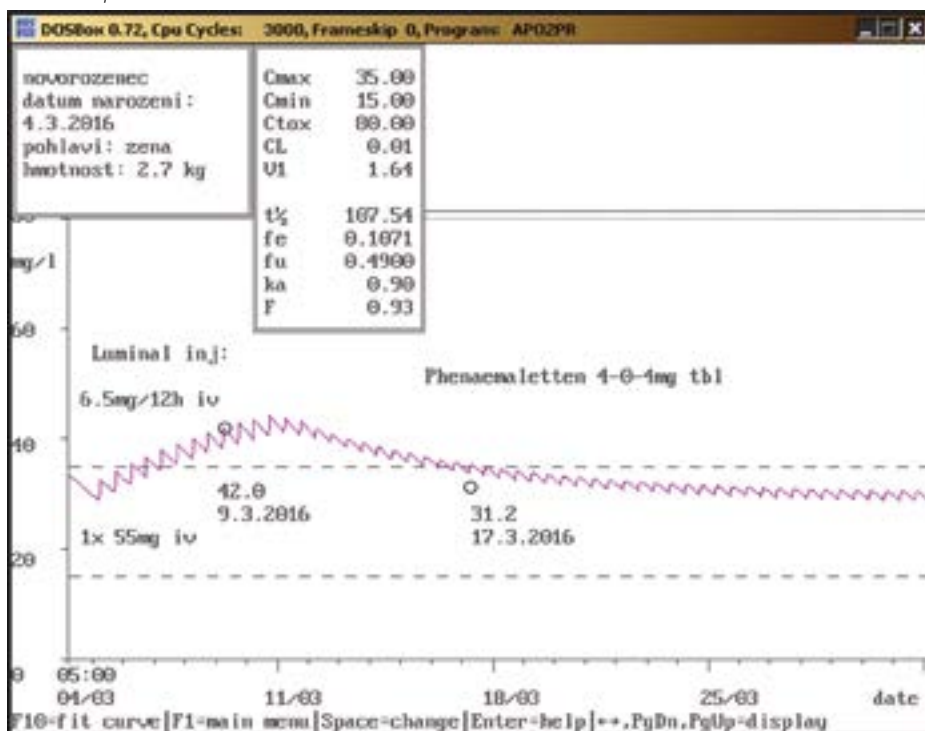
Zonisamid (ZNS)

Mechanismus účinku: Zonisamid inhibuje napětově řízené sodíkové a vápníkové kanály a má také modulační účinek na inhibici neuronů zprostředkovanou GABA.

Farmakokinetika: Zonisamid je rychle a téměř úplně absorbován (T_{\max} 2–5 h, biologická dostupnost > 90%). Vd se pohybuje v rozmezí 1,0–1,9 l/kg, farmakokinetika je lineární. Vazba na plazmatické proteiny se uvádí mezi 40–50%, současně zonisamid vykazuje vysokou afinitu a nízkou kapacitu vazby na erytrocyty. Eliminace probíhá metabolizací v játrech pomocí CYP3A4, kdy vznikají inaktivní metabolity, močí je v nezměněné formě vyloučeno přibližně 30% dávky. Eliminační poločas dosahuje 50–70 h při monoterapii a 25–35 h při souběžném užívání enzym-indukujících AE. Děti vyžadují vyšší dávku v mg/kg k dosažení srovnatelných sérových koncentrací.

Koncentrace zonisamidu a klinický efekt: Navrhované referenční rozmezí se uvádí mezi 10–40 mg/l (1–6).

Graf 1. Úprava dávkování fenobarbitalu u novorozence



6denní novorozence, 2,7 kg, byla aplikována nárazová dávka fenobarbitalu 55 mg intravenózně a následně Luminal 6,5 mg co 12 hodin intravenózně, za 2 hodiny po aplikaci byla stanovena hladina nad horní hranici terapeutického rozmezí (42,0 mg/l); bylo doporučeno snížení dávky na 4,5 mg co 12 hodin intravenózně s případným vysazením až tří dávek. Způsob aplikace byl změněn na perorální v nižší dávce 2 × 4 mg a 14. den po narození byla naměřena hladina v terapeutickém rozmezí.

TDM 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 AE. U novorozenců a kojenců jsou potřebné nižší dávky na kg tělesné hmotnosti z důvodu snížené vazby na sérové proteiny a nezralých hepatálních a renálních funkcí. U dětí starších 1 roku se používají naopak signifikantně vyšší dávky na kg tělesné hmotnosti než u dospělých, a to u AE metabolizovaných cytochromem P450 (CYP) isoformou 1A2, CYP2C9 a CYP3A4, na rozdíl od AE eliminovaných renálně nebo pomocí CYP2C19, CYP2D6, N-acetyl-transferázou a UDP-glukuronosyl-transferázou. Ve srovnání s dospělými pacienty se u dětí může lišit závažnost farmakokinetických interakcí mezi AE navzájem nebo při kombinaci AE s jinými souběžně užívanými léčivými. Údaje vztahující se k referenčním rozmezím AE byly téměř výhradně odvozeny ze studií prováděných u dospělých a existuje jen málo dat týkajících se referenčních rozmezí v dětském věku. Epileptické syndromy dětského věku a rozdílné typy epileptických záchvatů u dětí ve srovnání s dospělými pacienty mohou

navíc vyžadovat použití specifických antiepileptik pro daný syndrom a rovněž jiných sérových koncentrací antiepileptik. AE mohou způsobovat dlouhodobé nežádoucí účinky poškozující nezralý mozek, které se již neobjevují u vyzrálé mozkové tkáně. Obtížné je také samotné vyhodnocení klinických známek toxicity u dětí, zejména u kojenců, kde musí být horní limit referenčního rozmezí vyhodnocen obzvláště pečlivě (1, 7) (graf 1).

Těhotenství a kojení – během těhotenství neodráží mateřská sérová koncentrace AE pouze koncentraci, která stanovuje terapeutické a případně nežádoucí účinky u těhotné ženy, avšak také míru expozice embrya nebo fetu antiepileptikům užívaným matkou. Farmakokinetika mnohých AE vykazuje v průběhu těhotenství výrazné změny, a to v důsledku kombinace faktorů ovlivňujících tělesnou hmotnost, změnu složení séra (fyziologická hypoalbuminémie), úpravu hemodynamiky, hormonální vlivy a také vliv fetoplacentální jednotky na distribuci a dispoziční AE. Dochází k ovlivnění absorpce, vazby na sérové proteiny a distribuce, metabolismu i renální eliminace. Vliv těhotenství se u jednotlivých AE liší, a také rozsah těchto

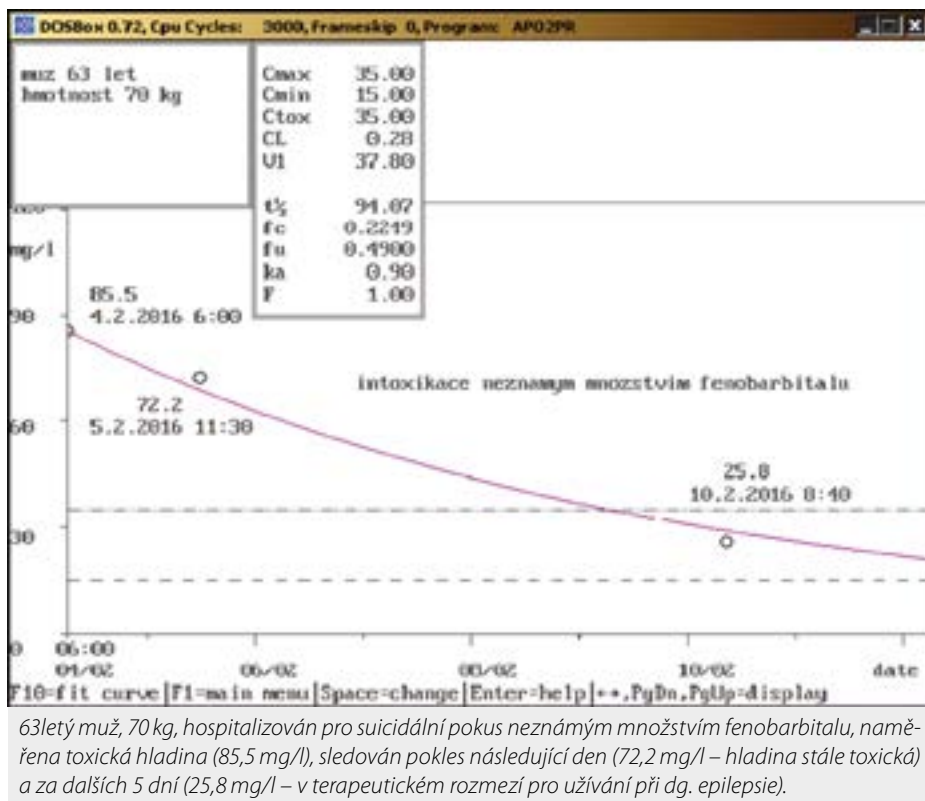
změn je různý mezi jednotlivými pacientkami. TDM prováděné během těhotenství má proto za cíl individualizovat dávkování AE pomocí identifikace změn farmakokinetiky navozené těhotenstvím. Obzvláště významné je v případě lamotriginu, kdy snížení koncentrace v důsledku indukce glukuronidace může vést ke zvýšení frekvence záchvatů. Naopak po porodu dochází během 10–14 dní k úpravě farmakokinetiky AE do prekoncepčních hodnot a v případě setrvání dávek AE zvýšených během těhotenství může dojít k dosažení toxických koncentrací. Z tohoto důvodu je TDM k úpravě dávky antiepileptik zejména první 2 týdny po porodu velice užitečné. Nelze zapomínat ani na teratogenní riziko AE, a to zejména u kyseliny valproové, která by měla být pokud možno z terapie epilepsie ve fertilním věku vyloučena. Po narození může u dětí žen s epilepsií pokračovat expozice AE cestou mateřského mléka. Dítě je však AE vystaveno většinou již po celou dobu těhotenství transplantárním přestupem, a to obvykle ve vyšších koncentracích. Kojení má navíc jednoznačně větší pozitivní význam než rizika spojená s další expozicí AE a proto je v současné době obecně kojení u žen, které užívají AE, doporučováno. Plazmatická koncentrace daného AE je u kojených dětí závislá na několika faktorech, a to na množství léčiva vylučovaného do mléka, množství mléka produkovaného matkou, množství AE přijatého dítětem s mateřským mlékem (a následně také absorbovaného) a schopností dítěte přijaté AE eliminovat, která může být u novorozenců a kojenců snížena v závislosti na zralosti eliminujících orgánů a zdravotním stavu dítěte. Lipofilní AE s minimální vazbou na sérové proteiny lépe procházejí do mateřského mléka (primidon, levetiracetam, gabapentin, lamotrigin a topiramát), na rozdíl od AE silně vázaných na sérové proteiny (kyselina valproová, fenobarbital, fenytoin a karbamazepin). Nicméně, téměř nejsou popisovány nežádoucí účinky u kojených dětí po expozici AE cestou mléka, s výjimkou několika případů sedace po barbiturátech a benzodiazepinech. Ke zjištění expozice kojeného dítěte AE užívaného matkou je možno použít několik metod, jako je tzv. *M/P poměr* (relativní poměr léčiva v mateřském mléku a v plazmě matky, který však jen ukazuje poměr mezi dvěma kompartmenty a neuvádí absolutní dávku léčiva přijatou kojeným dítětem), stanovení *denní dávky léčiva přijatého dítě-*

tem v mléce (uváděné v procentech terapeutické dávky pro kojence nebo v procentech mateřské dávky), nebo určení *expozičního indexu* (poměr koncentrací mléko/plazma a clearance léčiva u dítěte). Jako nejpřesnější metoda je však uváděno monitorování koncentrací AE u kojících dětí, a to zejména v případě klinických potíží jako je sedace, zhoršené sání a život-ohrožující rash (1, 8–13).

Stáří – větší morbidita, non-compliance, variabilní na věku závislé změny farmakodynamiky a farmakokinetiky a zvýšená pravděpodobnost lékových interakcí ovlivňují bezpečnost a účinnost jak AE, tak souběžně užívané terapie. Z důvodu snížení perfuze i objemu jaterní tkáně může být u některých léčiv snížen hepatální first-pass efekt, což může způsobit zvýšení biologické dostupnosti. Významné změny ve složení organismu vedou u lipofilních léčiv ke zvýšení distribučního objemu (V_d) s prodloužením eliminačního poločasu, u léčiv rozpustných ve vodě se naopak V_d zmenšuje. S věkem se snižuje hepatální clearance některých léčiv, stejně jako renální exkrece. Nedodržování compliance (poddávkování, předávkování, opožděné užití dávky či jiné změny doporučeného dávkovacího režimu) je ve stáří časté a vede ke změnám sérových koncentrací AE a tím k odlišné klinické odpovědi. TDM je k identifikaci non-compliance užitečné, musí být však prováděno s obezřetností, jelikož věkově závislé změny v absorpci a ve vazbě na sérové proteiny mohou napodobovat vliv non-compliance na sérové koncentrace AE. Navíc u AE vysoce vázaných na sérové proteiny může být užitečné stanovení volné (nevázané) frakce. Při interpretaci naměřených koncentrací je třeba také vzít v úvahu, že tato skupina pacientů může prokazovat zvýšenou farmakodynamickou senzitivitu k užívaným AE, a proto se terapeutické a toxické účinky mohou projevit při relativně nízkých koncentracích (1, 14).

Patologické stavy – absorpce, distribuce i eliminace AE mohou být značně ovlivněny změnami homeostázy, způsobenými řadou onemocnění, včetně hepatálního nebo renálního selhání, těžkých infekcí, popálenin, mozkové příhody, srdečního selhání a dalších stavů. Kromě změn způsobených samotným patologickým stavem, léčiva používaná k léčbě těchto potíží mohou způsobovat interakce, které také vedou k ovlivnění koncentrací AE.

Graf 2. Monitorování poklesu hladiny fenobarbitalu při intoxikaci



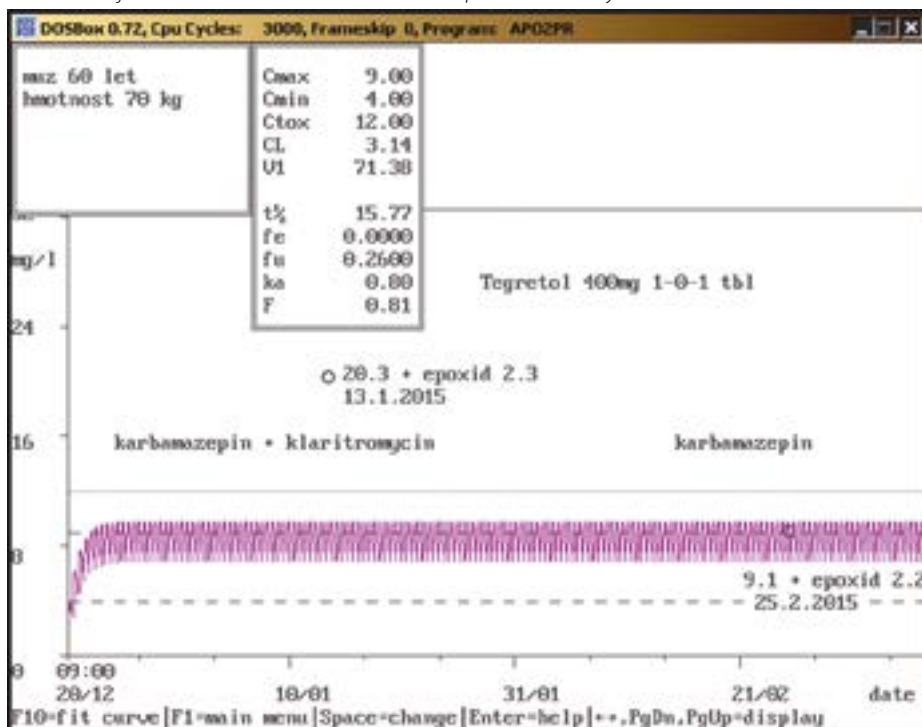
Monitorování sérových koncentrací AE napomáhá klinikům identifikovat tyto farmakokinetické změny a umožňuje provést odpovídající úpravu dávkování. V případě změny klinického stavu, která může vyústit v ovlivnění vazby vysoce vázaných AE na sérové proteiny (zejména fenytoin a kyselina valproová, z novějších mohou být vhodnými kandidáty stiripentol a tiagabin), je vhodné analyzovat volnou (nevázanou) frakci AE. Jedná se o stavy vedoucí k hypoalbuminémii (např. těhotenství, stáří, onemocnění jater, choroby ledvin atd.), stavy spojené s kumulací endogenních látek vytěsňujících AE z vazby na sérové proteiny (např. urémie) a souběžně užívaní léčiv, která metabolizovano v játrech a hepatální onemocnění může ovlivnit jak jejich vylučování z organismu, tak vazbu na sérové proteiny. Bohužel, neexistuje jasný endogenní marker k objektivizaci hepatálních funkcí s ohledem na eliminační kapacitu jednotlivých léčiv ani jednoduchý test k širokému klinickému užití, který by umožňoval úpravu dávkování u pacientů s hepatální dysfunkcí. V tomto případě je TDM nezastupitelným pomocníkem, stejně jako u skupiny AE vylučovaných částečně nebo primárně ledvinami, jejichž koncentrace závisí zejména na renální clearance a tedy funkci

ledvin. TDM může také pomoci při úpravě dávků AE, které je efektivně odstraňováno dialýzou (1, 15).

Dekompenzace záchvatů nebo suspekt-ní toxicita – TDM je užitečné také u pacientů, u kterých došlo ke znovuobjevení záchvatů po dlouhé době kompenzace. Pomáhá identifikovat potenciální příčinu selhání terapie, a diferencovat mezi špatnou compliance (typicky charakterizovanou výrazným kolísáním sérových koncentrací, které se zvyšují po kontrolovaném podání AE) a nízkou sérovou koncentrací léčiva způsobenou zhoršenou absorpcí, rychlou metabolizací nebo lékovou interakcí. V případě pacientů, u kterých je podezření na intoxikaci, stanovení sérové koncentrace AE může pomoci s potvrzením diagnózy intoxikace (graf 2), nicméně je třeba vzít na vědomí, že relativně nízké koncentrace nevyhnutelně tuto diagnózu nevyklučují. Monitorování sérových koncentrací AE může také pomoci k rozlišení, zda je zhoršená kontrola záchvatů způsobena nedostatečnou dávkou, či spíše svědčí o paradoxním zhoršení z důvodu nadměrného příjmu AE (1).

Změny v lékové formě nebo generická substituce AE – stanovení sérových koncentrací před a po změně lékové formy AE nebo při generické substituci může pomoci při identifikaci

Graf 3. Objektivizace lékové interakce karbamazepinu s klaritromycinem



60letý muž, 70 kg, byl léčen karbamazepinem v dávce 2 × 400 mg v kombinaci s klaritromycinem a pro zhoršení stavu s projevy intoxikace karbamazepinem (závratě, ataxie) byla stanovena za týden užívání klaritromycinu hladina karbamazepinu a to vysoce nad horní hranici terapeutického rozmezí (karbamazepin 20,3 mg/l, v součtu s karbamazepin-epoxidem 22,6 mg/l). Při kontrolním odběru za více než měsíc byla hladina karbamazepinu při stejné dávce na horní hranici terapeutického rozmezí (karbamazepin 9,1 mg/l, v součtu s karbamazepin-epoxidem 11,3 mg/l), pacient byl bez dříve uváděných potíží.

potenciálních změn koncentrací léčiva v ustáleném stavu vyplývajících z rozdílné biologické dostupnosti (1).

Farmakokinetické interakce – farmakokinetické interakce zahrnují změny v absorpci,

distribuci, metabolismu nebo eliminaci ovlivněných léčiv. Může se jednat jak o lékové interakce mezi současně užívanými antiepileptiky, tak mezi AE a léčivy užívanými k terapii souběžně probíhající onemocnění. Také v tomto přípa-

dě je TDM nezastupitelným pomocníkem při vedení terapie (1, 3) (graf 3).

V grafech 1–3 prezentujeme případy z rutinní praxe Oddělení klinické farmakologie Fakultní nemocnice Ostrava, kde jsou fenobarbital a karbamazepin měřeny metodou kapalinové chromatografie a dávka je upravována pomocí farmakokinetického programu MW-Pharm, verze 3. 30.

Závěr

U „nových“ antiepileptik je ve srovnání s dříve užívanými AE předpokládán menší výskyt závažných nežádoucích účinků, více prediktabilní farmakokinetika a širší terapeutické rozmezí. Je zde však méně zdokumentována korelace mezi koncentrací a terapeutickými, resp. nežádoucími účinky. I přesto má však TDM v této skupině léčiv své uplatnění, rutinně je užitečné zejména u lamotriginu, levetiracetamu, stiripentolu a zonisamidu (vzhledem k jejich výrazné inter-individuální variabilitě metabolismu a clearance), u ostatních léčiv napomáhá ke kontrole compliance nebo úpravě dávkování při onemocnění eliminujících orgánů. Umožňuje také (stejně jako u klasických antiepileptik) optimalizovat dávkování u specifických skupin pacientů, jako jsou děti, těhotné a kojící ženy, staří pacienti atd. Přestože nejsou u některých nových AE známá „referenční rozmezí“, může být ustanovena „individuální terapeutická koncentrace“, optimální pro daného pacienta.

LITERATURA

1. 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.
2. Patsalos PN, Berry DJ. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs by use of saliva. *Ther Drug Monit* 2013; 35(1): 4–29.
3. Patsalos PN. Antiepileptic drug interactions. *A Clinical Guide*, 2nd ed. London, PA: Springer-Verlag, 2013: 437.
4. Krasowski MD, McMillin GA. Advances in anti-epileptic drug testing. *Clin Chim Acta* 2014; 436: 224–236.
5. 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.
6. www.sukl.cz.
7. Anderson GD. Developmental pharmacokinetics. *Semin Pediatr Neurol* 2010; 17(4): 208–213.
8. Kacířová I, Grundmann M. Antiepileptika a těhotenství. *Neurol pro praxi* 2008; 9(3): 182–188.
9. Kacířová I, Grundmann M. Antiepileptika a kojení. *Neurol pro praxi* 2008; 9(4): 252–257.
10. Kacířová I, Grundmann M, Brozmanová H. Serum levels of lamotrigine during delivery in mothers and their infants. *Epilepsy Res* 2010; 91: 161–165.
11. Kacířová I, Grundmann M, Brozmanová 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(4): 569–575.
12. Kacířová I, Grundmann M, Brozmanová 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.
13. Patel SI, Pennell PB. Management of epilepsy during pregnancy: an update. *Ther Adv Neurol Disord* 2016; 9(2): 118–129.
14. Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev* 2009; 41(2): 67–76.
15. Perucca E. Free level monitoring of antiepileptic drugs. Clinical usefulness and case studies. *Clin Pharmacokinet* 1984; 9(Suppl. 1): 71–78.