

Tab. 3. Korelace mezi porodní hmotností/délkou a mateřskou nebo pupečnickovou koncentrací kyseliny valproové (20)

	dávka/den	dávka/kg	mateřská koncentrace (monoterapie)	pupečnicková koncentrace (monoterapie)	mateřská koncentrace (mono+polyterapie)	pupečnicková koncentrace (mono+polyterapie)
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*

* = korelační koeficient, ns = nesignifikantní

aktivity všech sledovaných AEP (valproát, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, topiramát a lamotrigin).

Výběr co nejhodnější kombinace léčiv, která zajistí pokud možno co nejlepší účinnost a současně minimalizuje riziko nežádoucích účinků, je pro pacienta s epilepsií zásadní. „Tradiční“ AEP (fenobarbital, fenytoin, karbamazepin a primidon), která působí jako silné induktory hlavních metabolizujících enzymů CYP P450 a UGTs, mohou zvyšovat metabolismus a tím snižovat plazmatickou koncentraci i účinek mnoha souběžně užívaných léčiv. Naopak kyselina valproová, stiripentol a kanabidiol jako významné inhibitory CYP P450 a UGTs enzymů mohou plazmatické koncentrace a riziko toxicity řady léčiv zvyšovat. Při sestavování vhodné kombinace léčiv je třeba vzít v úvahu také četnost a závažnost specifických nežádoucích účinků jednotlivých AEP, které mohou být přidáním další medikace potencionovány. Například jak topiramát, tak zonisamid zvyšují riziko anorexie, a proto by neměly být dohromady předepisovány pacientům s nízkou tělesnou hmotností. Tato AEP také zvyšují riziko tvorby ledvinových kamenů a z tohoto důvodu by měly být u pacientů s nefrolitiázou podávány s opatrností. Pregabalin, gabapentin, vigabatrin a valproát mohou naopak tělesnou hmotnost zvyšovat a jejich kombinace není vhodná u pacientů obézních nebo diabetiků. Topiramát, zonisamid a levetiracetam mohou zhoršovat stavy úzkosti, deprese, emoční lability a psychózy, jejich kombinace by tedy měla být u pacientů s psychiatrickými chorobami pečlivě zvažována (2).

Za zvláštní pozornost stojí použití kombinace AEP během těhotenství, kdy je třeba vzít v úvahu nejen riziko snížení antikonvulzivního efektu nebo potenciaci nežádoucích účinků u matky, ale také riziko teratogenního působení AEP na vyvíjející se plod. I v tomto období fyziologických změn farmakokinetiky, které se liší nejen mezi různými AEP, ale je zde patrná zejména interindividuální variabilita

u jednotlivých pacientek, se využívá k nastavení optimální dávky těhotné ženě terapeutické monitorování koncentrací AEP. Tato metoda je doporučena také k vyhodnocení transplacentárního přenosu léčiv (včetně AEP), a to pomocí stanovení poměru pupečnickové/mateřské koncentrace při porodu. Naměřená koncentrace AEP u těhotné ženy totiž neukazuje pouze koncentraci, která odráží terapeutické nebo nežádoucí účinky u matky, ale také míru expozice vyvíjejícího se plodu léčivu užívanému matkou. Tyto údaje jsou obecně vzácné pro všechna léčiva, a i v případě AEP byly skutečně analyzovány koncentrace nejen v mateřském, ale také v pupečnickovém séru pouze v malém počtu publikovaných studií. Omezené jsou i informace týkající se používání AEP během těhotenství v České republice. Proto jsme velice rádi, že se nám na našem pracovišti podařilo od roku 1991 shromáždit a analyzovat dosud celosvětově největší soubor těhotných epileptiček, ve kterém jsme se zaměřili na monitoraci dlouhodobých trendů v preskripci AEP během těhotenství a sledování transplacentárního přenosu nejčastěji předepisovaných AEP. Ve sledovaném období (r. 1991–2016, soubor 443 těhotných epileptiček) došlo k postupnému vývoji od tzv. „starých“ AEP (fenytoin, karbamazepin) přes karbamazepin s kys. valproovou k tzv. „novým“ AEP lamotriginu (LTG) a levetiracetamu. Preskripce VPA jako AEP s nejvyšším teratogenním rizikem byla postupně snižována, současně však došlo k poklesu podílu monoterapie AEP, přičemž nejčastěji je užívána kombinace lamotrigin + levetiracetam. U těchto dvou AEP dochází v průběhu těhotenství k největším změnám kinetiky a v důsledku zvýšení clearance nastává snížení jejich koncentrací. Pečlivé monitorování těchto AEP během těhotenství proto může pomoci optimalizaci farmakoterapie epilepsie v tomto období. U pacientek užívajících v době porodu lamotrigin (r. 2001–2009, 63 těhotných) bylo zjištěno, že při kombinaci s VPA došlo ke

snížení clearance LTG přibližně o 65 % a k významnému zvýšení jak mateřské, tak pupečnickové koncentrace LTG. Při případné preskripci LTG s VPA by proto mohl být teratogenní efekt LTG spojen s jeho vyšší fetální koncentrací. Studie týkající se pacientek užívajících kyselinu valproovou (r. 1991–2013, 58 těhotných) přinesla první důkaz o nepřímé závislosti mezi porodní délkou i hmotností a jak mateřskou, tak pupečnickovou koncentrací VPA, avšak bez závislosti na velikosti denní dávky nebo dávky/kg tělesné hmotnosti matky. U porodní délky byla prokázána nepřímá korelace mezi mateřskou i pupečnickovou koncentrací VPA jak v monoterapii, tak ve skupině obsahující souhrně mono- a polyterapii; v případě porodní hmotnosti byla nepřímá korelace zdokumentována pouze při souhrnném vyhodnocení mono- a polyterapie (tabulka 3). K odhadu a případnému snížení rizika vlivu VPA na plod je proto přesnější znalost mateřské koncentrace než užívané dávky. Postavení v indikaci VPA k léčbě dívek a žen ve fertilním věku se v roce 2015 dramaticky změnilo po varování z „The Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human of the European Medicines Agency“, které upozornilo na riziko malformací a vývojových problémů u dětí vystavených působení VPA in utero a na nutnost snížení preskripce VPA v této skupině (17). U pacientek užívajících v době porodu karbamazepin (r. 1990–2014, 114 těhotných); aktivní metabolit CBZ-10,11-epoxid stanoven v podskupině 83 žen v r. 1997–2014) bylo pozorováno zvýšení mateřské clearance CBZ přibližně o 50 % při kombinaci s enzym-indukujícími AEP a o téměř 70 % při kombinaci s VPA. Souběžné užívání VPA také významně zvyšovalo koncentraci CBZ-10,11-epoxidu v pupečnickovém séru. Jako důvod se nabízí inhibice epoxid-hydrolázy ve fetálních játrech způsobená souběžným užíváním VPA matkou, což může vyústit ve vyšší prenatalní expozici tomuto aktivnímu metabolitu, který je některými autory považován za potenciálního