

MASARYKOVA UNIVERZITA
LÉKAŘSKÁ FAKULTA

VYUŽITÍ TERAPEUTICKÉHO MONITOROVÁNÍ LÉČIV
K OBJEKTIVIZACI TRANSPLACENTÁRNÍHO
PŘENOSU ČTYŘ NEJČASTĚJI UŽÍVANÝCH
ANTIPILEPTIK V TĚHOTENSTVÍ

HABILITAČNÍ PRÁCE

Brno 2018

Doc. MUDr. Ivana Kacířová, Ph.D.

Poděkování

Úvodem bych ráda poděkovala všem, kteří mi v celém průběhu mé vědecké činnosti pomáhali a stále pomáhají:

- Prof. MUDr. Milanu Grundmannovi, CSc., přednostovi Ústavu klinické farmakologie LF Ostravské univerzity, mému školiteli postgraduálního studia a nejbližšímu spolupracovníkovi, za jeho celoživotní vedení jak mé vědecké, tak zdravotnické práce;
- všem pracovníkům laboratoře Ústavu (nyní Oddělení) klinické farmakologie FN Ostrava za skvělou práci při rutinní analýze koncentrací léčiv a zejména RNDr. Haně Brozmanové, CSc. za zavedení metod ke stanovení hladin antiepileptik;
- paní Soně Lachmanové, referentce Oddělení klinické farmakologie FN Ostrava za neúnavnou pomoc při úkonech spojených s veškerou administrativní činností;
- MUDr. Olze Zapletalové z Centra pro diagnostiku a léčbu demyelinizačních onemocnění Neurologické kliniky FN Ostrava a mé fyzioterapeutce paní Evě Barošové z Kliniky léčebné rehabilitace FN Ostrava, bez jejichž péče by se mi habilitační práci nikdy zpracovat nepodařilo;
- a především mým rodičům a blízkým za pomoc a trpělivost po dobu celé mé vědecké kariéry.

Prohlášení

Habilitační práce je předkládána jako komentovaný soubor 9 již publikovaných prací s doplněním o dosud nepublikovaná data pilotní studie týkající se transplacentárního přenosu levetiracetamu. Autorka se zabývá studiem vývoje preskripce antiepileptik v období více než čtvrt století a současně rizikem expozice plodu v době porodu u čtyř nejčastěji užívaných antiepileptik současnosti. S výjimkou jedné práce, kde je doc. Kacířová spoluautorkou, je ve všech ostatních případech prvním autorem, včetně tří prací s impact faktorem.

Obsah

Komentář	4
Commentary	6
Seznam zkratk	8
Předmluva	9
1. Úvod	10
1.1 Postavení TDM v rámci personalizované medicíny	10
1.2 Využití TDM v léčbě epilepsie	11
1.3 Užívání léčiv v průběhu těhotenství	14
1.4 Těhotenství a léčba epilepsie	15
2. Cíle	17
3. Metoda a popis souboru	18
3.1 Základní metodologické postupy	18
3.2 Vývoj terapie těhotných epileptiček v ostravském regionu v letech 1991-2006	18
3.3 Rozbor vývoje užívání AEP u těhotných epileptiček v Moravsko-slezském kraji	21
3.4 Koncentrace lamotriginu v mateřském a pupečnickovém séru při porodu	21
3.5 Koncentrace kyseliny valproové v mateřském a pupečnickovém séru při porodu	22
3.6 Koncentrace CBZ a epoxidu v mateřském a pupečnickovém séru při porodu	23
3.7 Koncentrace levetiracetamu v mateřském a pupečnickovém séru při porodu	23
4. Výsledky	24
4.1 Vývoj terapie těhotných epileptiček v ostravském regionu v letech 1991-2006	24
4.2 Rozbor vývoje užívání AEP u těhotných epileptiček v Moravsko-slezském kraji	26
4.3 Koncentrace lamotriginu v mateřském a pupečnickovém séru při porodu	31
4.4 Koncentrace kyseliny valproové v mateřském a pupečnickovém séru při porodu	34
4.5 Koncentrace CBZ a epoxidu v mateřském a pupečnickovém séru při porodu	38
4.6 Koncentrace levetiracetamu v mateřském a pupečnickovém séru při porodu	43
5. Diskuze	44
5.1 Vývoj terapie těhotných epileptiček v ostravském regionu v letech 1991-2006	44
5.2 Rozbor vývoje užívání AEP u těhotných epileptiček v Moravsko-slezském kraji	45
5.3 Koncentrace lamotriginu v mateřském a pupečnickovém séru při porodu	46
5.4 Koncentrace kyseliny valproové v mateřském a pupečnickovém séru při porodu	47
5.5 Koncentrace CBZ a epoxidu v mateřském a pupečnickovém séru při porodu	48

5.6 Koncentrace levetiracetamu v mateřském a pupečnickovém séru při porodu	51
6. Závěry	52
6.1 Vývoj terapie těhotných epileptiček v ostravském regionu v letech 1991-2006	52
6.2 Rozbor vývoje užívání AEP u těhotných epileptiček v Moravsko-slezském kraji	52
6.3 Koncentrace lamotriginu v mateřském a pupečnickovém séru při porodu	53
6.4 Koncentrace kyseliny valproové v mateřském a pupečnickovém séru při porodu	53
6.5 Koncentrace CBZ a epoxidu v mateřském a pupečnickovém séru při porodu	53
6.6 Koncentrace levetiracetamu v mateřském a pupečnickovém séru při porodu	54
7. Celkové shrnutí	54
8. Literatura	55
9. Seznam in extenso publikací k tématu habilitační práce	66

Komentář

Využití terapeutického monitorování léčiv k objektivizaci transplacentárního přenosu čtyř nejčastěji užívaných antiepileptik v těhotenství

Terapeutické monitorování léčiv (TDM) je specifická metoda oboru klinické farmakologie užívaná k monitoraci terapie pomocí stanovení koncentrace léčiva v séru následované erudovanou interpretací a spoluprací s klinikem. TDM se používá jako nástroj k optimalizaci terapie epilepsie, a to včetně těhotenství. Je již známo, že k posouzení fetální expozice léčivu užívanému matkou by se měly vzít v úvahu nejen typ léčiva a jeho dávka, ale také koncentrace léčiva v mateřském organismu a v organismu novorozence při porodu. Za doporučenou metodu ke stanovení transplacentárního přenosu léčiva se pak považuje stanovení poměru jeho pupečnickové/mateřské sérové koncentrace. I přesto však jsou údaje týkající se přechodu léčiv placentou vzácné, a to včetně antiepileptik (AEP). Stejně tak jsou omezené informace o používání AEP během těhotenství v České republice. Cílem práce byla monitorace dlouhodobých trendů v preskripci AEP během těhotenství a analýza transplacentárního přenosu čtyř nejčastěji předepisovaných AEP. Jako zdroj údajů byla použita data ze žádanek a koncentrace AEP stanovené v rámci rutinního TDM při porodu v letech 1991-2017. Retrospektivně byly analyzovány údaje od 235 těhotných epileptiček užívajících AEP v období 1991-2006 a 208 pacientek mezi 2007-2016. Transplacentární přenos lamotriginu (LTG) byl sledován u 63 žen, kyseliny valproové (VPA) v 58 případech, karbamazepinu (CBZ) u 114 pacientek a levetiracetamu (LEV) u 11 žen. Monoterapie AEP byla použita u 61% žen v období 1991-1995, u 68% mezi 1996-2000 a v 76% v letech 2001-2006. Nejčastěji byly předepisovány v průběhu 1. periody fenytoin, CBZ a primidon, během 2. periody CBZ, fenytoin a VPA, a v období 3. periody CBZ, LTG a VPA. V pokračující studii byla monoterapie užita v 83% případů v období 2007-2011 a u 68% žen mezi 2012-2016. Nejvíce předepisovány byly LTG, VPA a CBZ během 2007-2011 a LTG, LEV a CBZ mezi 2012-2016. U LTG se poměr pupečnickové a mateřské koncentrace pohyboval v rozmezí 0.40-2.40 s možnou distribucí do tří podskupin. Kombinace s VPA signifikantně zvyšovala jak mateřskou tak pupečnickovou koncentraci LTG a signifikantně snižovala clearance LTG asi o 65%. Hladiny CBZ byly naměřeny v rozmezí 0.6-11.8 mg/l (CBZ-10,11- epoxid 0.1-2.5 mg/l) v mateřském a mezi 0.1-10.5 mg/l (CBZ-10,11- epoxid 0.1-2.2 mg/l) v pupečnickovém séru. Poměr pupečnickové a mateřské koncentrace CBZ dosahoval hodnot 0.03-2.23 a u CBZ-10,11- epoxidu mezi 0.17-2.00. Souběžné podávání enzymových

induktorů signifikantně zvyšovalo mateřskou clearance CBZ asi o 50% a kombinace s VPA přibližně o 70%. Současné užívání VPA významně zvýšilo poměr CBZ-10,11-epoxid/CBZ jak v mateřském (asi o 80%), tak pupečnickovém séru (o 100%). Koncentrace VPA se pohybovaly mezi 5.3-59.5 mg/l v mateřském a mezi 5.4-72.1 mg/l v pupečnickovém séru, poměr pupečnickové a mateřské koncentrace se nacházel v rozmezí 0.64-2.49. Nepřímá signifikantní korelace byla nalezena mezi porodní délkou/hmotností a jak mateřskou tak pupečnickovou koncentrací VPA, avšak ne ve vztahu k dávce. Koncentrace LEV se nacházely v rozmezí 1.3-22.5 mg/l v mateřském a 2.3-36.0 mg/l v pupečnickovém séru, přičemž mezi těmito koncentracemi byla nalezena vysoce signifikantní korelace. Poměr pupečnickové a mateřské koncentrace se pohyboval mezi 0.75-1.78 s průměrem 1.13, spárované mateřské a pupečnickové koncentrace nebyly signifikantně odlišné. Závěrem, uvedené výsledky zdokumentovaly dlouhodobé trendy v preskripci AEP u těhotných epileptiček. V letech 1991-2016 došlo k signifikantnímu posunu v léčbě epilepsie těhotných z poly- na monoterapii a z prvo- a druho- generačních AEP na látky druhé a třetí generace. Byla nalezena široká interindividuální variabilita poměru pupečnickové a mateřské koncentrace u LTG, CBZ a VPA. Potvrdili jsme také již dříve předpokládanou volnou transplacentární pasáž LEV. Poprvé bylo demonstrováno významné zvýšení poměru pupečnickové a mateřské koncentrace CBZ-10,11-epoxidu i poměru CBZ-10,11-epoxid/CBZ jak v mateřském tak v pupečnickovém séru při kombinaci s VPA. Zjistili jsme, že porodní délka a hmotnost nepřímo závisí na mateřské a pupečnickové koncentraci VPA, avšak nezávisí na dávce. Proto je ke zhodnocení fetální expozice AEP a k minimalizaci jejich rizika na plod užitečnější během těhotenství TDM než znalost užívané dávky.

Commentary

Utilization of therapeutic drug monitoring for evaluation of transplacental passage of four mostly using antiepileptic drugs during pregnancy

Therapeutic drug monitoring (TDM) is a specific method of clinical pharmacology for monitoring of the therapy using measurement of drugs serum concentrations followed by erudite interpretation and good cooperation with clinicians. The method is used as a tool to optimize treatment of epilepsy including pregnancy. It was reported that analytical models should take into account not only type and dose, but also levels of drugs in the mother and the neonate at birth as a closer surrogate marker for fetal exposure. Measuring the umbilical cord/maternal serum drug level ratio at birth is the method recommended to assess transplacental transfer. However, the data relating to the transplacental passage for most of drugs including antiepileptic drugs (AED) remain sparse. As well, little is also known about the extent of AED use in pregnancy in the Czech Republic. The goal of the study was examination of long-term trends in utilization of AED during pregnancy and analysis of transplacental passage of four most prescribed AED. The request forms for routine TDM and concentrations of AED at delivery collected between years 1991-2017 were used as data source. The retrospective study analysed data from 235 pregnant women with epilepsy receiving AED between 1991-2006 and from 208 patients between 2007-2016. Lamotrigine (LTG) transport through the placenta was followed in 63 women, valproic acid (VPA) in 58 women, carbamazepine (CBZ) in 114 patients and levetiracetam (LEV) in 11 women. Monotherapy was used in 61% of women in 1991-1995, in 68% between 1996-2000 and in 76% in 2001-2006. The most frequently prescribed were during the 1st period phenytoin, CBZ and primidone, during the 2nd period CBZ, phenytoin and VPA, and during the 3rd period CBZ, LTG and VPA. In continued study, monotherapy was used between 2007-2011 in 83% and in 2012-2016 in 68% of women. The most frequently prescribed were LTG, VPA and CBZ during 2007-2011, and LTG, LEV and CBZ in 2012-2016. The LTG umbilical cord/maternal concentration ratio ranged between 0.40-2.40 and showed a possible distribution to three subgroups. Co-medication with VPA significantly increased both maternal and umbilical cord LTG concentrations and significantly decreased LTG clearance by about 65%. The maternal CBZ levels varied from 0.6 to 11.8 mg/L (CBZ-10,11-epoxide 0.1-2.5 mg/L) and in umbilical cord between 0.1-10.5 mg/L (CBZ-10,11-epoxide 0.1-2.2 mg/L). The umbilical cord/maternal level ratio of CBZ ranged from 0.03 to

2.23 and of CBZ-10,11- epoxide between 0.17-2.00. Concomitant administration with enzyme inducers significantly increased the maternal clearance of CBZ by about 50% and co-administration with VPA approximately by 70%. Combination with VPA significantly increased the rate of CBZ-10,11- epoxide to CBZ both in maternal serum (by about 80%) and in umbilical cord (by 100%). The VPA levels varied from 5.3-59.5 mg/L in maternal and between 5.4-72.1 mg/L in umbilical cord serum. The umbilical cord/maternal level ratio ranged from 0.64-2.49. A significant inverse correlation was found between birth length and weight and maternal and umbilical cord VPA concentrations, but not dose. LEV levels varied from 1.3 to 22.5 mg/L in the maternal and between 2.3 - 36.0 mg/L in the umbilical cord serum and highly significant correlation was found between both concentrations. The ratio of the umbilical cord/maternal serum level ranged between 0.75 and 1.78 (mean 1.13) and paired maternal and umbilical cord serum levels were not significantly different. In conclusion, the data showed long-term trends in the utilization of AED in pregnant women with epilepsy. A significant shift from poly- to monotherapy and from first- and second-generation to second- and third-generation of AED was found between 1991-2016. We presented the wide interindividual variability of umbilical cord/maternal serum concentration ratio of LTG, CBZ and VPA. We confirmed also free transplacental passage of LEV. It is the first study showing the significant increase of the umbilical cord/maternal serum level ratio of CBZ-10,11- epoxide and CBZ-10,11- epoxide/CBZ ratio not only in maternal serum but also in umbilical cord serum in addition of VPA. In our study, birth length and weight were inversely related to maternal and umbilical cord VPA levels, but not to dose. Therefore, TDM of AED is during pregnancy more useful than the given dose for the estimation of fetal exposure and minimization of the risk of fetal effects.

Seznam zkratek

AEP - antiepileptikum	PB-met - fenobarbital jako metabolit primidonu
CBZ - karbamazepin	PGB - pregabalin
CBZ-E - karbamazepin-10, 11- epoxid	PHT - fenytoin
CLB - klobazam	PRM - primidon
CLZ - klonazepam	RFM - rufinamid
CYP - cytochrom P450	RTG - retigabin
DIA - diazepam	STM - sultiam
ESL - eslikarbazepin-acetát	STP - stiripentol
ETS - ethosuximid	$t_{1/2}$ - eliminační poločas
EURAP - International Antiepileptic Drugs and Pregnancy Registry	TDM - terapeutické monitorování léčiv
GBP - gabapentin	TGB - tiagabin
LCS - lacosamid	T_{max} - čas k dosažení maximální sérové koncentrace
LEV - levetiracetam	TPM - topiramát
LTG - lamotrigin	UGT - uridin 5'- difosfát
M - mateřská koncentrace	glukuronosyltransferáza
MCM - závažná kongenitální malformace	V_d - distribuční objem
N - počet	VGB - vigabatrin
N-CLB - N-desmetyl-clobazam	VPA - kyselina valproová
ns - nesignifikantní	ZNS - zonisamid
P - pupečnicková koncentrace	
PB - fenobarbital	

Předmluva

Ve své předkládané habilitační práci s názvem “Využití terapeutického monitorování léčiv k objektivizaci transplacentárního přenosu čtyř nejčastěji užívaných antiepileptik v těhotenství” jsem se pokusila navázat na již obhájenou habilitační práci na LF UK v Bratislavě z roku 2017 v rámci akreditovaného oboru „*Klinická farmakologie*”, ***který nebyl a ani v současnosti není akreditován pro habilitační a profesorská řízení na žádné lékařské fakultě v České republice.***

Terapeutické monitorování léčiv (TDM) je specifická metoda oboru klinické farmakologie a jako taková je někdy označována jako „klíč“ k personalizované farmakoterapii řady onemocnění včetně epilepsie. V případě antiepileptik (AEP) se TDM využívá k nastavení optimálních dávek k potlačení záchvatů se současnou minimalizací nežádoucích účinků, a to včetně stavů spojených se změnou farmakokinetiky, jako je těhotenství. Sérová koncentrace AEP stanovená u těhotné ženy navíc neukazuje pouze koncentraci, která odráží terapeutické a případně nežádoucí účinky, ale také míru expozice embrya nebo fetu léčivu užívaného matkou. Proto by měly analytické modely brát v úvahu nejen typ a dávku AEP, ale také jeho koncentraci v organismu těhotné ženy i novorozence při porodu jako přesnější marker fetální expozice, a to zejména u léčiv jako jsou AEP, jejichž clearance může během těhotenství vykazovat výraznou inter- a intraindividuální variabilitu. Z tohoto důvodu je stanovení poměru pupečnickové a mateřské koncentrace léčiv při porodu celosvětově doporučovanou metodou k vyhodnocení jejich transplacentárního přenosu. Tyto údaje však v případě AEP zůstávají omezené a pouze v malém počtu studií byly skutečně analyzovány koncentrace jednotlivých AEP nejen v mateřském, ale také v pupečnickovém séru.

Jak se postupně v terapii epilepsie přecházelo od tzv. „starých“ AEP (fenytoin, fenobarbital, primidon a další) k preskripci „nových“ AEP (lamotrigin, topiramát a v poslední době zejména levetiracetam), měnil se také následně výběr farmakoterapie pro těhotné epileptičky. Nejen v České republice jsou však data o transportu těchto léčiv přes placentu nedostatečná, a z tohoto důvodu bylo cílem této práce sledovat transplacentární přenos čtyř nejčastěji užívaných AEP - lamotriginu, levetiracetamu, karbamazepinu a kyseliny valproové.

1. ÚVOD

1.1 Postavení TDM v rámci personalizované medicíny

„Personalizovaná medicína“ se stala nedílnou součástí moderní lékařské praxe, jejímž cílem je dosažení co nejefektivnějšího klinického rozhodnutí, optimálního pro zdraví pacienta i populace. Nejčastěji je charakterizovaná jako integrace osobního genetického a proteinového profilu, jehož analýza umožňuje personalizaci medicínské péče. Často bývá zužována na tzv. „-omic“ technologie, jako je nutriční genomika, farmakogenomika, proteomika a metabolomika. Takovýto genetický přístup ovšem nezahrnuje další faktory, jako jsou věk, pohlaví, hmotnost, souběžná onemocnění, stravovací návyky, kouření a zejména lékové interakce. Všichni tito činitelé mohou významně ovlivnit volbu správné dávky léčiva tak, aby byla dosažena jeho koncentrace léčiva v terapeutickém rozmezí, tj. aby hladina léčiva nebyla ani příliš nízká (neúčinná), nebo naopak nepřesahovala koncentraci maximálně tolerovanou. Pojem „personalizovaná medicína“ se týká jak diagnostiky, tak terapie. Farmakoterapeutická část, často definovaná jako „správná léčba správnému jedinci ve správný čas“, nebo také „terapie šitá na míru každému jednotlivému pacientovi“ se blíže označuje jako „personalizovaná farmakoterapie“. Její nedílnou součástí se stala specifická metoda oboru klinické farmakologie - terapeutické monitorování léčiv (therapeutic drug monitoring - TDM), které zajišťuje stanovení správné dávky léčiva a jeho správného podání ve správném čase (tzv. aktivity „a posteriori“). Farmakogenetika oproti tomu poskytuje informace o neúčinnosti, toxicitě nebo změněném metabolismu a napomáhá výběru správného léčiva pro správného pacienta (tzv. aktivity „a priori“). Obě tyto aktivity dávají jiné informace (farmakogenetika kvalitativní, TDM umožňuje kvantifikaci) a v rámci personalizované farmakoterapie se doplňují. TDM je založeno na předpokladu těsnější korelace klinického účinku s koncentrací léčiva než s jeho dávkou. V současnosti je pro kontrolu farmakoterapie využíváno zejména u těchto skupin léčiv: antibiotika (především amikacin, gentamycin a vankomycin), antimykotika (itakonazol, posakonazol, vorikonazol), bronchodilatancia (teofylin), cytostatika (např. busulfan, metotrexát, mitotan), kardiaka (amiodaron, digoxin, metoprolol), imunosupresiva (cyklosporin A, everolimus, mykofenolát, sirolimus, takrolimus), psychofarmaka (široké spektrum antidepresiv a antipsychotik) a zejména celá řada antiepileptik (1-11).

1.2 Využití TDM v léčbě epilepsie

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 (12). Posléze bylo publikováno velké množství studií týkajících se farmakokinetiky antiepileptik (AEP) a byla nastartována multidisciplinární spolupráce mezi farmakology, analytiky, farmaceuty, toxikology, neurology a pediatri, s cílem zdokonalit používání AEP. TDM začalo být aplikováno k optimalizaci terapie u individuálních pacientů tak, aby bylo dosaženo potlačení záchvatů s minimalizací nežádoucích účinků. Tato metoda pomáhá také posoudit pacientovu adherenci k léčbě, intra- a interindividuální variabilitu farmakokinetiky jednotlivých AEP, vliv lékových interakcí a případnou toxicitu léčby. V odborné literatuře se k interpretaci naměřených koncentrací používá několik různých termínů (“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 AEP mimo referenční rozmezí a naopak u jiných se může objevit toxický efekt i při koncentracích v tomto rozmezí (13). Rutinně se většinou stanovuje celková koncentrace AEP, v případě změněné vazby na sérové proteiny se doporučuje monitorovat také volnou (tzn., účinnou) frakci, analytické metody ke stanovení volné frakce jsou však mnohem náročnější na přípravu a dražší (14). Koncentrace AEP mohou být stanoveny nejen v séru nebo plasmě, ale také ve slinách, v moči, mateřském mléku, ve tkáních a suché krevní kapce. Ke stanovení se používají buď komerční imunochemické metody, nebo chromatografické metody vyvinuté přímo v jednotlivých laboratořích. V roce 1972 byl v Londýně vytvořen první program kontroly používaných analytických metod, který si brzy získal mezinárodní spoluúčast. Časem se mezinárodní spolupráce dále zdokalovala a v současnosti zabezpečuje kvalitu kontroly analytických

metod mnoha laboratoří zabývajících se TDM (15-17). Antiepileptika 1. generace („klasická“, „stará“) jsou na rozdíl od 2. a 3. generace („nová“ AEP) charakterizována výraznou interindividuální variabilitou farmakokinetiky, úzkým terapeutickým rozmezím a mnohem lépe zdokumentovanou korelací mezi koncentrací a terapeutickými/nežádoucími účinky. Patří zde ethosuximid (ETS), fenobarbital (PB), fenytoin (PHT), karbamazepin (CBZ), klonazepam (CLZ), primidon (PRM), kyselina valproová (VPA) a sultiam (STM). U „nových“ je ve srovnání s „klasickými“ AEP předpokládán menší výskyt závažných nežádoucích účinků, více prediktabilní farmakokinetika a širší terapeutické rozmezí, méně je však zdokumentována korelace mezi koncentrací a terapeutickými, resp. nežádoucími účinky (10, 11). Řadí se zde eslikarbazepin-acetát (ESL), gabapentin (GBP), klobazam (CLB), lacosamid (LCS), lamotrigin (LTG), levetiracetam (LEV), pregabalin (PGB), retigabin (RTG), rufinamid (RFM), stiripentol (STP), tiagabin (TGB), topiramát (TPM), vigabatrin (VGB) a zonisamid (ZNS). Základní charakteristika a referenční rozmezí antiepileptik jsou uvedeny v tabulce 1 a 2 (13, 18-22).

Tabulka 1 Základní charakteristika a referenční rozmezí antiepileptik 1. generace (13, 18-22)

AEP	biologická dostupnost (%)	vazba na bílkoviny plasmy (%)	T _{max} (h)	V _d (l/kg)	t _{1/2} (h)	referenční rozmezí v mg/l (koeficient pro přepočet na μmol/l; rozmezí v μmol/l)
ETS	>90	0	1-4	0.6-0.7	40-60 dospělí 20-40 induktoři, 30-40 děti	40-100 (7.06; 282-706)
PB	>90	40-60	2-4	0.5-1.0	70-140 dospělí, 37 děti 114±40 novorozenci	10-40 (4.31; 43-172)
PHT	≥80	90	4-12	0.5-1.0	30-100 dospělí <10 děti	10-20 (3.96; 40-80)
CBZ	75-85	70-80 epoxid 50-60	2-9	0.8-2.0	8-20 dospělí, 5-12 induktoři 10-13 děti, 30-50 stáří	4-9; <12 v součtu s epoxidem (CBZ 4.23, epoxid 3.96; CBZ 17-38, <51 v součtu s epoxidem)
CLZ	>80	82-86	1-4	1.5-4.4	17-56 dospělí, 12-46 induktoři, 22-33 děti 22-81 novorozenci	0.02-0.07 (3.17; 0.06-0.22)
PRM	>90	10	2-4	0.5-0.8	7-22 dospělí 3-12 s induktoři, 5-11 děti 8-80 novorozenci	5-10 (4.59; 23-46)
VPA	>90	90	1-7	0.13-0.19	12-16 dospělí 5-9 s induktoři, 8-12 děti 4-9 děti s induktoři 20-40 novorozenci	50-100 (6.93; 350-700)
STM	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 sérové koncentrace, V_d = distribuční objem, t_{1/2} = eliminační poločas

Tabulka 2 Základní charakteristika a referenční rozmezí antiepileptik 2. a 3. generace (13, 18-22)

AEP	biologická dostupnost (%)	vazba na bílkoviny plasmy (%)	T _{max} (h)	V _d (l/kg)	t _{1/2} (h)	referenční rozmezí v mg/l (koeficient pro přepočítání na μmol/l; rozmezí v μmol/l)
ESL	>90	30-40	2-3	2.7	10-20	3-35 (3.96; 12-139)
GBP	<60	0	2-3	0.6-1.0	5-9	2-20 (5.84; 12-117)
CLB N-CLB	>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)
LCS	100	<15	0.5-4	0.6-0.7	12-16	5-20 (3.99; 20-80)
LTG	≥95	55	1-3	0.9-1.3	15-35 8-20 s induktory 30-90 s valproátem	2.5-15 (3.90; 10-58)
LEV	≥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)
PGB	≥90	0	1-2	0.5-0.6	5-7	0.9-14.2 (6.28; 5.6-89.2)
RTG	60	80	0.5-2	2.0-3.0	6-10	nestanoveno
RFM	≥80	26-35	4-6	0.7-1.1	6-10	3-40 (4.20; 13-168)
STP	≥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)
TGB	≥90	96	0.5-2	0.8-1.0	5-9 2-4 s induktory 12-16 hepatální dysfunkce	0.02-0.2 (2.66; 0.05-0.53)
TPM	≥80	13-17	2-4	0.6-0.8	20-30 10-15 s induktory	5-20 (2.95; 15-59)
VGB	60-80	0	1-2	0.8	5-8	0.8-36 (7.74; 6-279)
ZNS	>90	40-50	2-5	1.0-1.9	50-70 25-35 s induktory	10-40 (4.71; 47-188)

T_{max} = čas k dosažení maximální sérové koncentrace, V_d = distribuční objem, t_{1/2} = eliminační poločas,

N-CLB = N-desmetyl-clobazam

1.3 Užívání léčiv v průběhu těhotenství

Fyziologické těhotenství a porod zdravého dítěte je jedno z největších přání v životě každé ženy. Jelikož však většina těhotných žen užívá během těhotenství nějakou medikaci ať už z důvodu akutního nebo chronického onemocnění, je jejich oprávněnou starostí, zda je užívané léčivo bezpečné a zda by nemohlo poškodit jejich dosud nenarozené dítě. Možné teratogenní účinky léků se začaly intenzivně zkoumat začátkem 70- tých let 20. století, kdy po tzv. „thalidomidové aféře“ nastal významný rozvoj teratologie (23-28). V současnosti se v České republice rodí 2-3% dětí s vrozenými vadami (29). Další vrozené vady se objevují v období pozdějšího života, a asi 5% jedinců má nějakou, více či méně závažnou, vrozenou vadu (30). 8-10% vrozených vad je způsobeno efektem zevního prostředí, 20-25% podmíněno multifaktoriální dědičností, 6-7% chromozomálními abnormalitami, 7-8% mutagenními geny a u 50-60% vrozených vad zůstávají příčiny neznámé (31). Teratogenním účinkem léků jsou způsobeny asi 3% vrozených vad (27, 32, 33). Škodlivý účinek léků a jejich metabolitů se může projevit nejen ihned po porodu, ale i později – při postnatální adaptaci, v průběhu dalšího života, a dokonce i v dospělosti (např. vývojové problémy s poruchami kognitivními, intelektovými apod., které mohou být důsledkem užívání AEP u dětí matek léčených v těhotenství pro epilepsii). Účinek léčiva jako potenciálního teratogenu je závislý na několika základních faktorech: období těhotenství v době expozice matky léčivu, genotypu matky i plodu, a dávce, nebo přesněji množství léčiva, jemuž je plod exponován. Kritické období zvýšené vnímavosti je mezi 3. - 9. týdnem po koncepci, kdy vznikají velké morfologické malformace, poté se objevují buď drobnější morfologické vady, nebo funkční defekty. Každý orgán vyvíjejícího se zárodku má určité období, kdy je nejcitlivější k působení teratogenů (tzv. „kritická perioda“), což je všeobecně 15. - 56. den po koncepci (34). Výjimkou je několik léčiv způsobujících malformace plodu při užívání ve 2. a 3. trimestru, jako např. tetracyklin, inhibitory angiotensin-konvertázy a antagonisté receptoru pro angiotensin II (35). Komplexní fyziologická jednotka, kterou vytváří mateřský organismus, placenta a fetus, prochází během těhotenství významnými dynamickými fyziologickými změnami. Mateřskou a fetální reakci na léčivo podané během těhotenství ovlivňují dva základní faktory: 1. změny ve farmakokinetice léčiva (od compliance, přes absorpci a distribuci až k eliminaci) v mateřském organismu způsobené fyziologickými změnami v těhotenství (tabulka 3); 2. placentno-fetální jednotka, která ovlivňuje množství léčiva procházejícího placentou, podíl léčiva metabolizovaného placentou, a distribuci a eliminaci léčiva plodem (23).

Tabulka 3 Fyziologické změny během těhotenství a jejich důsledky na hladiny léčiv (36)

Parametr	Důsledky
↑ celková tělesná voda, extracelulární tekutina	změněná distribuce léčiv
↑ tuková tkáň	↓ eliminace liposolubilních léčiv
↑ srdeční výdej	↑ hepatální průtok vedoucí ke ↑ eliminaci léčiv
↑ renální průtok a glomerulární filtrace	↑ renální clearance léčiv primárně vylučovaných v nezměněné podobě močí
změněná aktivita cytochromu P450	změněná systémová absorpce a hepatální eliminace léčiv
↓ mateřský albumin	změněná volná frakce, zvýšená dostupnost léčiv pro hepatální eliminaci

1.4 Těhotenství a léčba epilepsie

Epilepsie postihuje 0.8-1.0% populace a přibližně 1 z 200 těhotenství probíhá při současné terapii AEP (37-39). Těhotenství epileptiček je komplikováno dvěma základními faktory: 1. záchvaty v době těhotenství mohou ohrozit matku i plod; 2. AEP jsou známými teratogeny (36, 40). Naštěstí, asi 90% těchto žen porodí zdravé dítě a epilepsie ani terapie AEP nejsou kontraindikací těhotenství ani kojení (40). Během těhotenství je doporučováno pokračovat v užívání AEP z důvodu snížení rizika poškození jak mateřského tak fetálního organismu spojeného s epileptickými záchvaty. Na druhé straně je cílem farmakoterapie během těhotenství optimální kontrola záchvatů s minimální *in utero* expozicí plodu AEP, aby bylo co nejvíce sníženo riziko strukturálních a vývojových teratogenních účinků (36). Vliv těhotenství na kompenzaci epilepsie je variabilní a neprediktabilní: u 20-33% žen dochází během těhotenství ke zvýšení frekvence záchvatů, u 7-25% žen je frekvence nižší a u 50-83% se nemění (41). U dětí epileptiček je prokázáno vyšší riziko intrauterinní růstové retardace, malých anomálií, velkých kongenitálních malformací, kognitivní dysfunkce, mikrocefalie, epilepsie, spontánních potratů, a fetálního a perinatálního úmrtí (36). Příčiny teratogenního rizika jsou multifaktoriální, jedná se hlavně o terapii matky AEP, uváděny jsou i záchvaty a genetická predispozice (40). Teratogenní potenciál AEP ovlivňuje velikost dávky (resp. koncentrace), použití polyterapie a léková specifita. Stejně jako u ostatních léčiv dochází u AEP během těhotenství v důsledku změn farmakokinetiky k ovlivnění jejich sérových koncentrací, které začínají v 1. trimestru a nejzřetelnější jsou ve 3. trimestru (42). Naopak krátce po porodu se mohou hladiny některých AEP prudce zvýšit a může dojít k intoxikaci matky a vystavení kojeného dítěte vysokým hladinám,

zejména v případě, kdy během těhotenství bylo dávkování zvýšeno (43, 44). Tyto změny sérových koncentrací se během těhotenství a krátce po porodu individuálně výrazně liší a nejsou prediktabilní na základě obecně uváděných změn (36). Kromě toho existuje i široká interindividuální variabilita v klinické odpovědi na stejnou sérovou koncentraci AEP (39). Jako optimální přístup k monitorování hladin AEP během těhotenství se proto užívá TDM. Před otěhotněním by měla být individuálně stanovena hladina AEP, při které je nejlepší kompenzace záchvatů bez závažných nežádoucích účinků a poté by měly být hladiny monitorovány na začátku každého trimestru, během posledního měsíce těhotenství a 1 měsíc po porodu. Frekvence TDM by měla být dále přizpůsobena klinickému stavu, jako je zhoršení kompenzace záchvatů, výskyt nežádoucích účinků a kontrola compliance, i objektivizaci případných lékových interakcí (36, 39, 40). Během těhotenství neodráží mateřská koncentrace pouze koncentraci, která stanovuje terapeutické a nežádoucí účinky u těhotné ženy, avšak také míru expozice plodu AEP užívaným matkou. Proto by měly analytické modely brát v úvahu nejen typ a dávku AEP, ale také jeho koncentraci u matky a novorozence při porodu jako přesnější marker fetální expozice. Stanovení poměru pupečnickové a mateřské koncentrace léčiv při porodu je tedy vhodnou metodou k vyhodnocení transplacentárního přenosu (45, 46). Léčba epilepsie během těhotenství je stále náročná, i když jsou již známy závěry z nedávno provedených studií (47). K hlavním výsledkům patří to, že povšechně zvýšené teratogenní riziko není u CBZ a LTG užívaných v monoterapii vyšší, než bylo míněno dříve. Podávání VPA je však spojeno s vyšším podílem závažných kongenitálních malformací než u jiných AEP, a to jak v monoterapii tak jako součást polyterapie (48, 49). Podle nejnovějších výsledků jsou LTG a LEV v monoterapii spojeny s nejnižším a VPA s nejvyšším rizikem vzniku kongenitálních malformací ve srovnání s potomky žen bez epilepsie (50). I přes znalost těchto údajů se prevalence předpisu AEP před, během a po těhotenství liší nejen mezi různými státy Evropy, ale i světa. Co se týká České republiky, dostupné údaje o používání AEP během těhotenství jsou velmi omezené. Podle nejnovějšího hlášení centrálního registru shromažďujícího údaje o užívání AEP během těhotenství „EURAP“ patří mezi nejčastěji předepisovaná AEP v monoterapii LTG, CBZ, VPA a LEV, k nejčastěji užívaným kombinacím LTG+VPA, LTG+LEV, CBZ+LEV a CBZ+LTG (51). Údaje týkající se transplacentárního přenosu a rizika expozice plodu těmto AEP zůstávají stále omezené a v pouze malém počtu studií byly skutečně měřeny jejich koncentrace jak v mateřském tak v pupečnickovém séru (52).

2. Cíle

- 2.1 Analýza dlouhodobých trendů v používání *antiepileptik* během těhotenství v ostravském, resp. moravsko-slezském regionu České republiky.
- 2.2 Sledování transplacentárního přenosu *lamotriginu* a analýza mateřské a pupečnickové koncentrace LTG, jejich vzájemného poměru, mateřské clearance LTG a vlivu souběžného užívání karbamazepinu nebo kyseliny valproové při porodu. Provedení dodatečné analýzy původních dat.
- 2.3 Sledování transplacentárního přenosu *kyseliny valproové* a analýza mateřské a pupečnickové koncentrace VPA, jejich vzájemného poměru, mateřské clearance VPA a vlivu souběžného užívání enzym-indukujících AEP nebo lamotriginu při porodu; vyhodnocení vztahu mezi porodní délkou/hmotností a dávkou/mateřskou a pupečnickovou koncentrací VPA.
- 2.4 Sledování transplacentárního přenosu *karbamazepinu a karbamazepin-10,11-epoxidu* a analýza mateřské a pupečnickové koncentrace CBZ i karbamazepin-10,11-epoxidu, jejich vzájemných poměrů, mateřské clearance CBZ a vlivu kombinace s enzym-indukujícími AEP nebo VPA při porodu; vyhodnocení vztahu mezi porodní délkou/hmotností a dávkou/mateřskou a pupečnickovou koncentrací CBZ.
- 2.5 Sledování transplacentárního přenosu *levetiracetamu*, analýza mateřské a pupečnickové koncentrace LEV a jejich vzájemných poměrů.

3. Metoda a popis souboru

3.1 Základní metodologické postupy

Žádanky pro rutinní TDM a koncentrace jednotlivých AEP stanovené ve Fakultní nemocnici Ostrava v období leden 1991 - říjen 2017 byly použity k retrospektivnímu zpracování. Celkové koncentrace VPA byly analyzovány pomocí plynové chromatografie (44), u ostatních AEP byla použita metoda vysokoúčinné kapalinové chromatografie (54). Koncentrace LEV, LTG, VPA a CBZ byla použita pro výpočet mateřské clearance pomocí rovnice: $\text{clearance (l/kg)} = \text{denní dávka (mg/kg)} / \text{mateřská sérová koncentrace (mg/l)}$ (55). Spárované pupečnickové a mateřské koncentrace AEP byly použity pro vyhodnocení jejich vzájemného poměru a spárované koncentrace CBZ a epoxidu v pupečnickovém a mateřském séru pro zjištění poměru epoxid/CBZ v obou prostředích. V případě levetiracetamu byly analyzovány také koncentrace v mléku a v séru matek i kojených novorozenců ke stanovení jejich poměrů. Statistická analýza byla provedena pomocí programu GraphPad Prism verze 5.00 pro Windows, GraphPad Software (San Diego, CA, USA; www.graphpad.com). Nejprve byl aplikován D'Agostino a Pearsonův test normality dat pro vyhodnocení Gaussovské distribuce. Poté byl použit nepárový *t*-test (při normálním rozložení dat) nebo neparametrický Mann-Whitney test pro porovnání dvou odlišných nepárových skupin, párový *t*-test (normální rozložení dat) nebo neparametrický Wilcoxonův test k porovnání dvou spárovaných skupin, Pearsonův korelační test (při Gaussovském rozložení) nebo Spearmanův neparametrický korelační test pro analýzu vzájemných vztahů a Fisherův exaktní test nebo χ^2 test k porovnání dvou různých kategorií. Hodnota $p < 0.05$ byla považována za statisticky signifikantní.

3.2 Vývoj terapie těhotných epileptiček v ostravském regionu v letech 1991-2006

V práci „*Development of a treatment of pregnant women with epilepsy in Ostrava region between years 1991 and 2006*“ (56) jsme analyzovali preskripci mono- versus polyterapie AEP, používání jednotlivých AEP a využití jejich kombinací v průběhu tří jednotlivých období (1991-1995, 1996-2000 a 2001-2006). V souboru 235 těhotných žen s epilepsií (průměrný věk 26 ± 5 let, tělesná hmotnost 76 ± 13 kg) byly vyhodnoceny i sérové koncentrace jednotlivých AEP. Celková denní dávka AEP a denní dávka vztažená na kg tělesné hmotnosti jsou zaznamenány v tabulce 4 a 5.

Tabulka 4 Celková denní dávka jednotlivých antiepileptik (AEP) v mg; N = počet, hodnoty nebyly uvedeny ve všech případech (56)

		1991-1995		1996-2000		2001-2006		1991-2006
AEP	N	mean±SD (rozmezí)	N	mean±SD (rozmezí)	N	mean±SD (rozmezí)	N	mean±SD (rozmezí)
PHT	25	318±178 (40; 1000)	22	260±68 (150; 400)	6	252±87 (100; 350)	53	286±135 (40; 1000)
PRM	6	500±285 (125; 750)	8	453±211 (250; 750)	4	344±120 (250; 500)	18	444±220 (125; 750)
PB	4	191±189 (9.25; 400)	2	44±9 (37; 50)	2	65±13 (55.5; 74)	8	123±144 (9.25; 400)
ETS	1	500	1	1000	-	-	2	750±354 (500; 1000)
CBZ	15	603±244 (200;1000)	43	456±220 (150; 900)	36	544±204 (200; 900)	94	513±223 (150; 1000)
VPA	1	900	10	915±409 (300;1500)	22	694±291 (225; 1250)	33	767±337 (225; 1500)
CLZ	1	1.0	1	2.0	6	1.1±0.4 (0.5; 1.5)	8	1.2±0.5 (0.5; 2.0)
DIA	1	10.0	1	5.0	1	10.0	3	8.3±2.9 (5.0; 10.0)
LTG	-	-	-	-	27	208±121 (25; 500)	27	208±121 (25; 500)
TPM	-	-	-	-	3	233±153 (100; 400)	3	233±153 (100; 400)

Tabulka 5 Denní dávka jednotlivých antiepileptik (AEP) vztažená na kg tělesné hmotnosti (mg/kg); N = počet, hodnoty nebyly uvedeny ve všech případech (56)

		1991-1995		1996-2000		2001-2006		1991-2006
AEP	N	mean±SD (rozmezí)	N	mean±SD (rozmezí)	N	mean±SD (rozmezí)	N	mean±SD (rozmezí)
PHT	24	4.6±2.2 (0.5; 11.8)	19	3.3±1.0 (1.5; 5.0)	5	3.5±1.5 (1.1; 5.1)	48	4.0±1.8 (0.5; 11.8)
PRM	6	7.3±4.2 (1.5; 12.3)	8	6.1±2.6 (3.4; 10.1)	4	4.6±1.3 (3.5; 5.9)	18	6.2±3.1 (1.5; 12.3)
PB	4	2.6±2.5 (0.1; 5.3)	2	0.5±0.0 (0.5; 0.5)	2	1.0±0.3 (0.8; 1.2)	8	1.6±1.9 (0.1; 5.3)
ETS	1	6.0	1	10.1	-	-	2	8.0±2.9 (6.0; 10.1)
CBZ	15	8.1±3.6 (2.6; 13.7)	40	6.3±3.3 (1.6; 13.3)	35	7.3±3.0 (2.9; 15.1)	90	7.0±3.3 (1.6; 15.1)
VPA	1	10.6	10	12.4±5.4 (4.4; 21.3)	20	9.3±4.2 (2.5; 17.4)	31	10.3±4.7 (2.5; 21.3)
CLZ	1	0.017	-	-	4	0.011±0.004 (0.006; 0.017)	5	0.012±0.005 (0.006; 0.017)
DIA	1	0.13	1	0.08	1	0.12	3	0.11±0.02 (0.08; 0.13)
LTG	-	-	-	-	27	2.7±1.5 (0.4; 6.2)	27	2.7±1.5 (0.4; 6.2)
TPM	-	-	-	-	2	2.8±2.4 (1.1; 4.4)	2	2.8±2.4 (1.1; 4.4)

3.3 Rozbor vývoje užívání AEP u těhotných epileptiček v Moravsko-slezském kraji

V navazující práci „*Trend analysis of the utilization of antiepileptic drugs in pregnant women with epilepsy in Moravian-Silesian region of the Czech Republic*” (52) byl analyzován soubor 208 těhotných epileptiček, kterým byla předepisována AEP při porodu v období leden 2007 až květen 2016. Sledovali jsme použití mono- versus polyterapie, preskripci jednotlivých AEP i předpis jejich kombinací v průběhu dvou časových period (2007-2011 a 2012-2016) a získané výsledky jsme porovnali s již dříve publikovými údaji (56). Charakteristika souboru (věk a hmotnost těhotných žen) je uveden v tabulce 6.

Tabulka 6 Charakteristika souboru a porovnání s předchozí studií (4);

N = počet, tělesná hmotnost nebyla uvedena ve všech případech (52)

	N	2007-2011 mean±SD	N	2012-2016 mean±SD	N	2007-2016 mean±SD	N	1991-2006 (4) mean±SD
věk (roky)	117	29±5 (29; 18-42)	91	28±5 (28; 18-41)	208	28±5 (28; 18-42)	235	26±5 (26; 16-41)*
hmotnost (kg)	113	75±12 (74; 48-115)	85	80±13 (78; 56-125)**	198	77±13 (76; 48-125)	185	76±13 (75; 43-124)

* $p < 0.0001$: 2007-2016 versus 1991-2006; ** $p < 0.03$: 2007-2011 versus 2012-2016

3.4 Koncentrace lamotriginu v mateřském a pupečnickovém séru při porodu

V publikaci s názvem „*Serum levels of lamotrigine during delivery in mothers and their infants*“ (57) jsou zahrnuty údaje od 63 těhotných žen s epilepsií užívajících v období let 2001 až 2009 buď monoterapii LTG (N = 51) nebo kombinaci s VPA (N = 7), případně CBZ (N = 5). Základní charakteristika souboru je uvedena v tabulce 7. Nově byla provedena další analýza původních dat.

Tabulka 7 Charakteristika souboru; hodnoty nebyly uvedeny ve všech případech (57)

matky:	věk (roky)	tělesná hmotnost (kg)	
počet	63	63	
mean±SD	27±5	76±14	
rozmezí	18; 41	43; 113	
novorozenci:	pohlaví	porodní hmotnost (kg)	porodní délka (cm)
počet	ženské = 27 / mužské = 28	54	51
mean±SD		3.3±0.5	49±2
rozmezí		2.2; 4.6	41; 54

3.5 Koncentrace kyseliny valproové v mateřském a pupečnickovém séru při porodu

Uveřejněná práce „*Serum levels of valproic acid during delivery in mothers and in umbilical cord-correlation with birth length and weight*“ (58) analyzuje data 58 těhotných žen s epilepsií užívajících VPA v monoterapii (N = 36), při kombinaci s LTG (N = 7) a při kombinaci s enzym-indukujícími AEP (N = 15) v období leden 1991 - prosinec 2013. Základní demografické údaje těhotných epileptiček a jejich dětí jsou uvedeny v tabulce 8.

Tabulka 8 Charakteristika souboru; hodnoty nebyly uvedeny ve všech případech (58)

matky:	věk (roky)	tělesná hmotnost (kg)	
počet	58	54	
mean±SD	27±5	76±11	
rozmezí	19; 39	60; 104	
novorozenci:	pohlaví	porodní hmotnost (kg)	porodní délka (cm)
počet	ženské = 23 / mužské = 30	53	50
mean±SD		3.3±0.6	49±2
rozmezí		1.8; 4.5	43; 53

3.6 Koncentrace CBZ a epoxidu v mateřském a pupečnickovém séru při porodu

Publikace „*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*“ (59) shrnuje údaje 114 těhotných epileptiček užívajících CBZ v monoterapii a/nebo v kombinaci s “neutrálními” AEP (LTG, CLZ, TPM; N = 82), s enzym-indukujícími AEP (PRM a PHT; N = 18) a s VPA (N = 9); v jednom případě byl předepsán jak PB tak VPA. Jednalo se o období 1990-2014 (epoxid v podskupině 83 žen mezi roky 1997-2014), charakteristika souboru je uvedena v tabulce 9.

Tabulka 9 Charakteristika souboru; hodnoty nebyly uvedeny ve všech případech (59)

matky:	věk (roky)	hmotnost (kg)	
počet	114	104	
mean±SD	25±4	76±12	
rozmezí	17; 38	48; 108	
novorozenci:	pohlaví	porodní hmotnost	porodní délka
počet	ženské = 48 / mužské = 51	93	83
mean±SD		3.3±0.4	49±2
rozmezí		2.3; 4.2	43; 54

3.7 Koncentrace levetiracetamu v mateřském a pupečnickovém séru při porodu

Dosud nepublikovaná studie z období let 2006 – 2017 představuje soubor 11 těhotných epileptiček užívajících v době porodu LEV v monoterapii (N = 5) nebo v kombinaci s VPA, LTG nebo TPM (N = 6). Charakteristika souboru je uvedena v tabulce 10.

Tabulka 10 Charakteristika souboru; hodnoty nebyly uvedeny ve všech případech

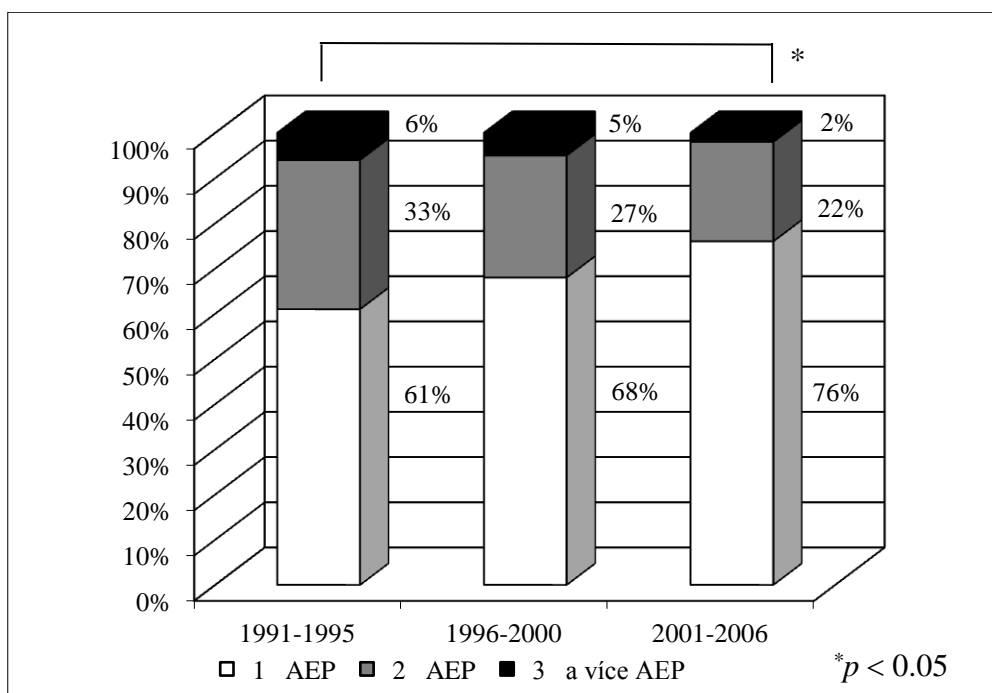
matky:	věk (roky)	hmotnost (kg)	
počet	11	9	
mean±SD	28±5	82±15	
rozmezí	18; 37	68; 114	
novorozenci:	pohlaví	porodní hmotnost	porodní délka
počet	ženské = 6 / mužské = 2	8	8
mean±SD		3.3±0.4	49±2
rozmezí		2.6; 3.9	45; 50

4. Výsledky

4.1 Vývoj terapie těhotných epileptiček v ostravském regionu v letech 1991-2006

V práci „*Development of a treatment of pregnant women with epilepsy in Ostrava region between years 1991-2006*“ (56) jsme pozorovali použití monoterapie v 1. období (1991-1995) u 61%, ve 2. období (1996-2000) u 68% a ve 3. období (2001-2006) u 76% žen, přičemž podíl monoterapie byl ve 3. období ve srovnání s 1. obdobím významně vyšší ($p < 0.05$; graf 1). Nejčastěji užívaná AEP nezávisle na mono- a polyterapii byly PHT (45.3%), CBZ (24.0%) a PRM (9.3%) v 1. období; CBZ (50.5%), PHT (21.0%) a VPA (11.4%) ve 2. období a CBZ (34.6%), LTG (24.4%) a VPA (21.3%) ve 3. období. Nejvíce předepisovaná AEP v monoterapii i v kombinaci byly v 1. období PHT (33.3%), CBZ (13.7%) a kombinace CBZ+PHT; ve 2. období CBZ (44.4%), PHT (13.6%) a kombinace CBZ+VPA (8.6%) a ve 3. období CBZ (31.0%), LTG (22.3%) a VPA (12.6%), tabulka 11. Koncentrace AEP dosahovaly většinou hodnoty pod dolní hranicí terap. rozmezí pro obecnou populaci (4) s výjimkou CBZ (v 1. období 50%, ve 2. období 40% a ve 3. období 45% hladin v terap. rozmezí) a PRM (ve 2. období 44% hladin v terap. rozmezí a 11% nad horní hranicí, ve 3. období 50% hladin v terap. rozmezí). U 6.0% pacientek se koncentrace AEP nacházela pod mezí stanovitelnosti, svědčící pro možnou non-compliance (56).

Graf 1 Mono- versus polyterapie antiepileptiky (56)



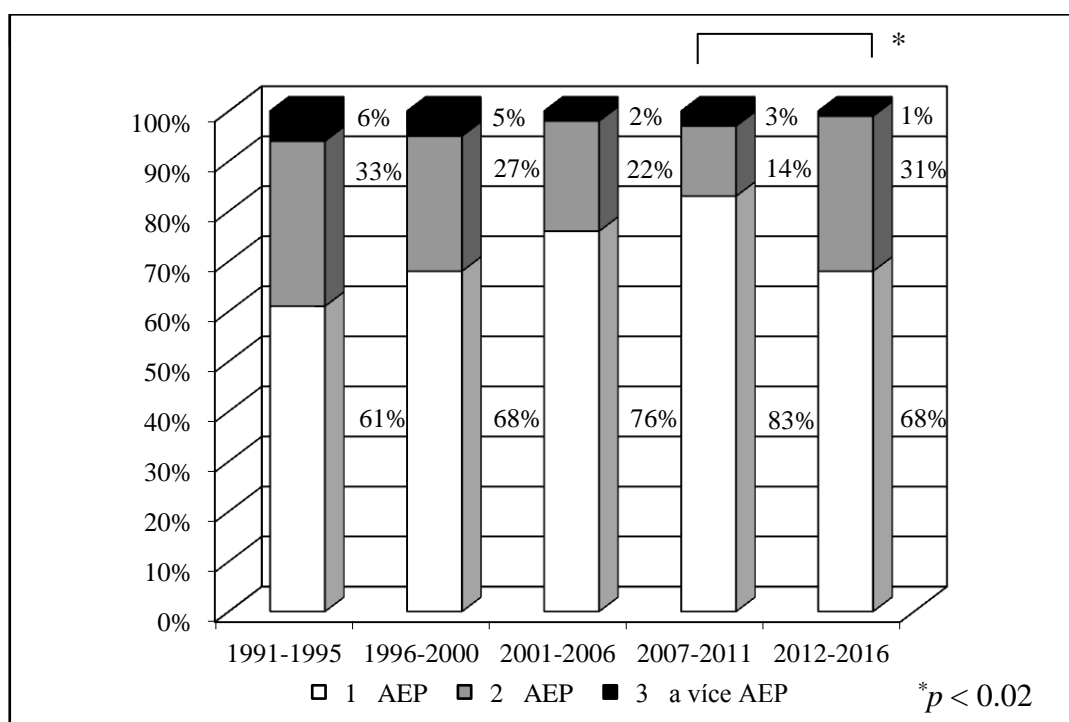
Tabulka 11 A: použití jednotlivých AEP; **B:** použití monoterapie a kombinací AEP (56)

A:	1991-1995		1996-2000		2001-2006
AEP	počet (%)	AEP	počet (%)	AEP	počet (%)
PHT	34 (45.3%)	CBZ	53 (50.5%)	CBZ	44 (34.6%)
CBZ	18 (24.0%)	PHT	22 (21.0%)	LTG	31 (24.4%)
PRM	7 (9.3%)	VPA	12 (11.4%)	VPA	27 (21.3%)
PB	6 (8.0%)	PRM	9 (8.6%)	CLZ	8 (6.3%)
CLZ	4 (5.3%)	PB	3 (2.8%)	PHT	6 (4.7%)
DIA	3 (4.0%)	CLZ	3 (2.8%)	PRM	4 (3.1%)
ETS	2 (2.7%)	DIA	2 (1.9%)	TPM	3 (2.4%)
VPA	1 (1.3%)	ETS	1 (1.0%)	DIA	2 (1.6%)
				PB	2 (1.6%)
B:					
PHT	17 (33.3%)	CBZ	36 (44.4%)	CBZ	32 (31.0%)
CBZ	7 (13.7%)	PHT	11 (13.6%)	LTG	23 (22.3%)
CBZ+PHT	7 (13.7%)	CBZ+VPA	7 (8.6%)	VPA	13 (12.6%)
PRM	3 (5.9%)	CBZ+PHT	5 (6.2%)	PRM	4 (3.9%)
PHT+PB	3 (5.9%)	VPA	4 (4.9%)	VPA+LTG	4 (3.9%)
PB	2 (3.9%)	PRM	3 (3.7%)	VPA+CLZ	4 (3.9%)
PHT+CLZ	2 (3.9%)	CBZ+PRM	3 (3.7%)	CLZ	3 (2.9%)
jiné	10 (19.6%)	PHT+PB	2 (2.5%)	CBZ+VPA	3 (2.9%)
		jiné	10 (12.3%)	CBZ+LTG	3 (2.9%)
				CBZ+TPM	3 (2.9%)
				jiné	11 (10.7%)

4.2 Rozbor vývoje užívání AEP u těhotných epileptiček v Moravsko-slezském kraji

Navazující práce „*Trend analysis of the utilization of antiepileptic drugs in pregnant women with epilepsy in Moravian-Silesian region of the Czech Republic*” (52) prokázala signifikantní pokles ($p < 0.02$; graf 2) použití monoterapie ve 2. období (68% v r. 2012-2016) ve srovnání s 1. obdobím (83% v r. 2007-2011). Nejvíce užívanými AEP nezávisle na mono- a polyterapií byly LTG (40.4%), VPA (26.2%) a CBZ (16.3%) během 1. období a LTG (39.2%), LEV (25.6%) a CBZ (13.6%) ve 2. období. CBZ+VPA (25%) se staly nejčastěji užívanou kombinací v 1. období a LTG+LEV (37%) ve 2. období (tabulka 12). Významně vyšší denní dávka LTG byla předepisována ve 2. ve srovnání s 1. obdobím ($p < 0.04$) stejně jako při porovnání souhrnu obou sledovaných časových úseků a údajů z předchozí studie (56) z let 1991-2006 ($p < 0.02$). Obdobně byla užívána signifikantně vyšší denní dávka CBZ než dříve ($p < 0.04$), tabulka 13. Dávka/kg tělesné hmotnosti byla signifikantně vyšší v aktuálně sledovaném souboru ($p < 0.02$) u LTG a vyšší (avšak ne signifikantně; $p = 0.0563$) u CBZ (tabulka 14). Při porovnání věku byl mezi hodnocenými soubory patrný v průměru dvouletý rozdíl ($p < 0.0001$); pacientky ve 2. období měly vyšší hmotnost ($p < 0.03$) než v 1. období (tabulka 6). Trendy preskripce AEP v průběhu celého 25- letého sledování (1991-2016) jsou znázorněny v grafu 3.

Graf 2 Mono- versus polyterapie AEP; porovnání s předchozí studií (52, 56)



Tabulka 12

A: předpis jednotlivých antiepileptik během dvou sledovaných období a porovnání s první hodnocenou periodou předchozí studie (52, 56)

B: předpis kombinací antiepileptik během dvou sledovaných období a porovnání s první hodnocenou periodou předchozí studie (52, 56)

	2007-2011		2012-2016		1991-1995 (56)
A: antiepileptikum	počet (%)	antiepileptikum	počet (%)	antiepileptikum	počet (%)
LTG	57 (40.4%)	LTG	49 (39.2%)	PHT	34 (45.3%)
VPA	37 (26.2%)	LEV	32 (25.6%)	CBZ	18 (24.0%)
CBZ	23 (16.3%)	CBZ	17 (13.6%)	PRM	7 (9.3%)
CLZ	10 (7.1%)	VPA	13 (10.4%)	PB	6 (8.0%)
TPM	6 (4.3%)	TPM	7 (5.6%)	CLZ	4 (5.3%)
LEV	5 (3.5%)	CLZ	4 (3.2%)	DIA	3 (4.0%)
PHT	2 (1.4%)	ZNS	2 (1.6%)	ETS	2 (2.7%)
PRM	1 (0.7%)	DIA	1 (0.8%)	VPA	1 (1.3%)
B: kombinace	počet (%)	kombinace	počet (%)	kombinace	počet (%)
CBZ+VPA	5 (25%)	LTG+LEV	11 (37%)	CBZ+PHT	7 (35%)
CBZ+CLZ	2 (10%)	CBZ+LEV	4 (13%)	PHT+PB	3 (15%)
VPA+LTG	2 (10%)	CBZ+LTG	3 (10%)	PHT+CLZ	2 (10%)
LTG+LEV	2 (10%)	VPA+LTG	2 (7%)	PRM+ETS	1 (5%)
CBZ+LTG	1 (5%)	LEV+CLZ	2 (7%)	CBZ+DIA	1 (5%)
CBZ+TPM	1 (5%)	LEV+ZNS	2 (7%)	PHT+ETS	1 (5%)
LTG+CLZ	1 (5%)	CBZ+TPM	1 (3%)	PHT+PRM	1 (5%)
VPA+PHT	1 (5%)	CBZ+VPA	1 (3%)	CBZ+PHT+PRM	1 (5%)
VPA+TPM	1 (5%)	VPA+LEV	1 (3%)	CBZ+PRM+DIA	1 (5%)
VPA+LTG+LEV	1 (5%)	VPA+DIA	1 (3%)	PHT+CLZ+DIA	1 (5%)
VPA+LTG+TPM	1 (5%)	LEV+TPM	1 (3%)	CBZ+PHT+VPA+PB	1 (5%)
CBZ+PRM+LTG	1 (5%)	VPA+LTG+LEV	1 (3%)		
CBZ+VPA+CLZ	1 (5%)				

Tabulka13 Denní dávka antiepileptik (mg) a porovnání s předchozí studií (52, 56);

N = počet, hodnoty nebyly uvedeny ve všech případech

antiepileptikum	N	2007-2011	N	2012-2016	N	2007-2016	N	1991-2006 (56)
		mean±SD (rozmezí)		mean±SD (rozmezí)		mean±SD (rozmezí)		mean±SD (rozmezí)
lamotrigin	52	250±108 (100; 500)	45	301±134 ⁺ (25; 600)	97	274±123 (25; 600)	27	208±121* (25; 500)
kyselina valproová	34	746±369 (150; 1500)	12	854±464 (250; 2000)	46	774±393 (150; 2000)	33	767±337 (225; 1500)
karbamazepin	21	564±203 (150; 900)	14	654±147 (450; 900)	35	600±186 (150; 900)	94	513±223** (150; 1000)
levetiracetam	4	1313±851 (250; 2000)	28	1545±900 (500; 3500)	32	1516±884 (250; 3500)	-	-
topiramát	6	171±95 (25; 300)	7	214±48 (150; 300)	13	194±74 (25; 300)	3	233±153 (100; 400)
klonazepam	8	1.5±1.3 (0.3; 4.0)	4	0.9±0.8 (0.2; 2.0)	12	1.3±1.2 (0.2; 4.0)	8	1.2±0.5 (0.5; 2.0)
fenytoin	2	100±0 (100; 100)	-	-	2	100±0 (100; 100)	53	286±135 (40; 1000)
zonisamid	-	-	2	525±35 (500; 550)	2	525±35 (500; 550)	-	-
primidon	1	500	-	-	1	500	18	444±220 (125; 750)
fenobarbital	-	-	-	-	-	-	8	123±144 (9.25; 400)
ethosuximid	-	-	-	-	-	-	2	750±354 (500; 1000)
diazepam	-	-	-	-	-	-	3	8.3±2.9 (5.0; 10.0)

* $p < 0.02$: 2007-2016 versus 1991-2006

** $p < 0.04$: 2007-2016 versus 1991-2006

⁺ $p < 0.04$: 2007-2011 versus 2012-2016

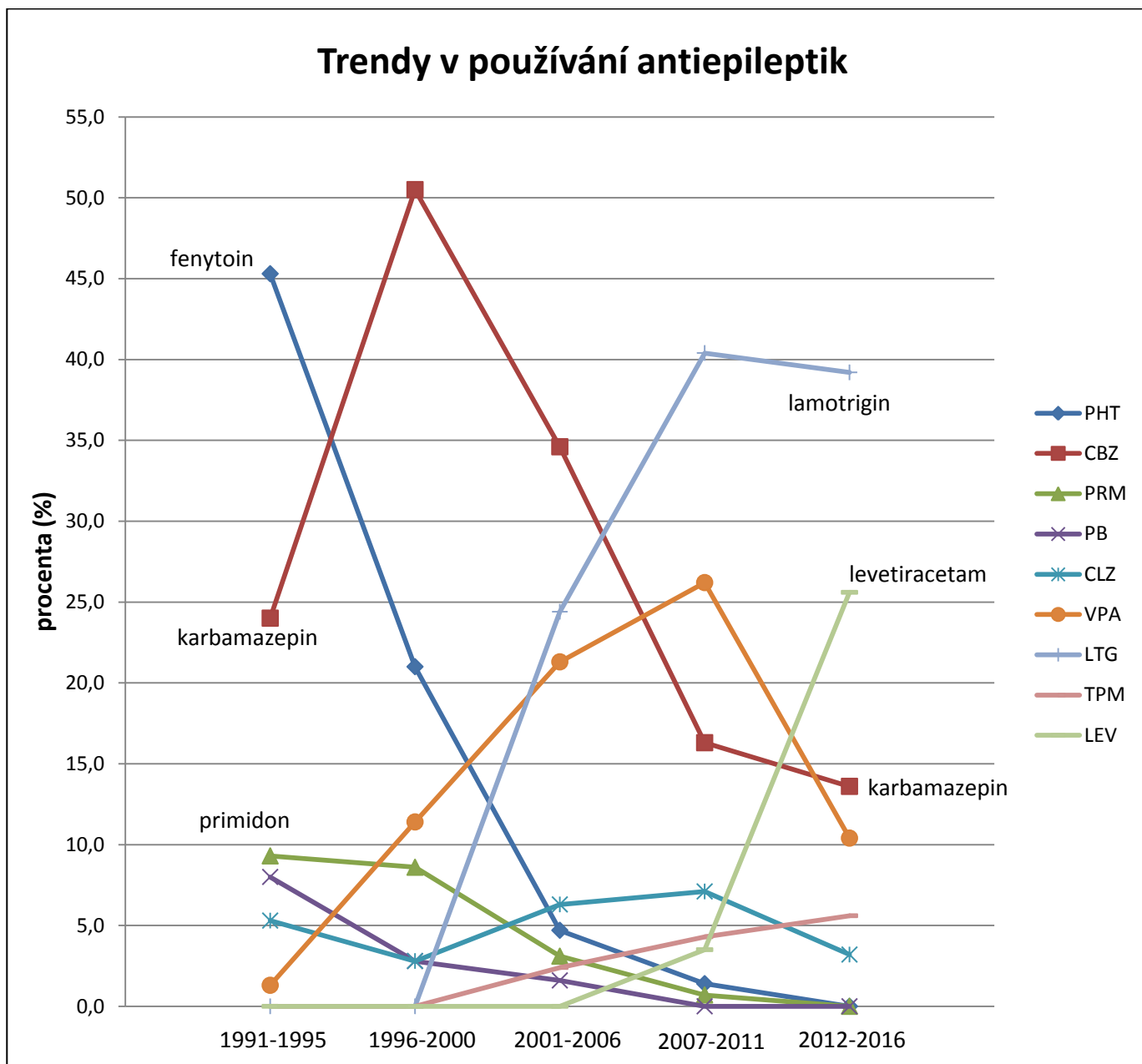
Tabulka 14 Dávka antiepileptik vztažená na tělesnou hmotnost (mg/kg) a porovnání s předchozí studií (52, 56); N = počet, hodnoty nebyly uvedeny ve všech případech

antiepileptikum	N	2007-2011 mean±SD (rozmezí)	N	2012-2016 mean±SD (rozmezí)	N	2007-2016 mean±SD (rozmezí)	N	1991-2006 (56) mean±SD (rozmezí)
lamotrigin	51	3.3±1.4 (1.1; 6.8)	43	3.7±1.5 (0.4; 7.1)	94	3.5±1.5 (0.4; 7.1)	27	2.7±1.5* (0.4; 6.2)
kyselina valproová	34	10.3±5.4 (1.7; 23.1)	10	12.4±6.5 (3.0; 25.6)	44	10.8±5.7 (1.7; 25.6)	31	10.3±4.7 (2.5; 21.3)
karbamazepin	21	7.5±2.4 (2.2; 11.3)	14	8.8±2.5 (5.7; 14.0)	35	8.0±2.5 (2.2; 14.0)	90	7.0±3.3** (1.6; 15.1)
levetiracetam	3	17.8±12.4 (3.7; 26.7)	26	19.6±12.2 (6.0; 46.2)	29	19.4±12.0 (3.7; 46.2)	-	-
topiramát	6	2.6±1.4 (0.4; 4.2)	7	2.7±0.7 (1.6; 3.9)	13	2.6±1.0 (0.4; 4.2)	2	2.8±2.4 (1.1; 4.4)
klonazepam	7	0.023±0.024 (0.004; 0.070)	3	0.009±0.010 (0.002; 0.020)	10	0.019±0.021 (0.002; 0.070)	5	0.012±0.005 (0.006; 0.017)
fenytoin	2	1.5±0.2 (1.3; 1.6)	-	-	2	1.5±0.2 (1.3; 1.6)	48	4.0±1.8 (0.5; 11.8)
zonisamid	-	-	2	7.0±0.4 (6.7; 7.2)	2	7.0±0.4 (6.7; 7.2)	-	-
primidon	1	6.3	-	-	1	6.3	18	6.2±3.1 (1.5; 12.3)
fenobarbital	-	-	-	-	-	-	8	1.6±1.9 (0.1; 5.3)
ethosuximid	-	-	-	-	-	-	2	8.0±2.9 (6.0; 10.1)
diazepam	-	-	-	-	-	-	3	0.11±0.02 (0.08; 0.13)

* $p < 0.02$: 2007-2016 versus 1991-2006

** $p = 0.0563$: 2007-2016 versus 1991-2006

Graf 3 Vývoj trendů v používání antiepileptik v období 1991 - 2016 s výjimkou diazepamu, ethosuximidu a zonisamidu, jejichž použití bylo < 5% (52, 56)



4.3 Koncentrace lamotriginu v mateřském a pupečnickovém séru při porodu

V publikaci „*Serum levels of lamotrigine during delivery in mothers and their infants*“ (57) jsme prezentovali koncentrace LTG při užívání v monoterapii v rozmezí 0.3-5.2 mg/l v mateřském a mezi 0.1-4.5 mg/l v pupečnickovém séru, poměr koncentrací dosahoval hodnot 0.40-1.38 (medián 0.91, tabulka 15). Kombinace s VPA signifikantně zvyšovala jak mateřské, tak pupečnickové koncentrace LTG, významný rozdíl v jejich vzájemném poměru však nebyl pozorován. Užívání VPA dále signifikantně snižovalo clearance LTG o 65%. Souběžné podávání CBZ zvyšovalo clearance LTG pouze nevýznamně, avšak dávka LTG zde byla významně vyšší (tabulka 15). Nyní byla dodatečně provedena další analýza původních dat. Nalezli jsme vysoce signifikantní korelaci mezi pupečnickovou a mateřskou sérovou koncentrací LTG v souhrnu mono- i polyterapií ($p < 0.0001$; graf 4), avšak široký rozptyl poměru pupečnickové/mateřské koncentrace naznačil jeho možné rozdělení do tří podskupin: <0.6 , $0.6-1.2$ a >1.2 (graf 5). V 29% mateřských koncentrací bylo dosaženo referenční rozmezí a 71% koncentrací bylo nižších. V pupečnickovém séru bylo stanoveno 27% koncentrací v rozmezí pro obecnou populaci a 73% nižších. Mezi porodní hmotností, resp. porodní délkou a denní dávkou LTG, dávkou vztaženou na kilogram tělesné hmotnosti a mateřskou nebo pupečnickovou koncentrací LTG nebyla prokázána signifikantně významná závislost.

Tabulka 15 Poměr pupečnickové/mateřské koncentrace lamotriginu (LTG) a mateřská clearance LTG: monoterapie versus kombinace s karbamazepinem (CBZ) nebo kyselinou valproovou (VPA); hodnoty nebyly uvedeny ve všech případech (57)

LTG monoterapie:	hmotnost (kg)	dávka/den (mg/den)	dávka/kg (mg/kg)	sérum matky (mg/l)	pupečník (mg/l)	pupečník/sérum matky	clearance (l/kg)
počet	49	49	49	49	45	45	49
median	78	200	2.5	1.7	1.3	0.91	1.45
mean	78	207	2.7	1.9	1.7	0.89	1.84
SD	15	102	1.3	1.1	1.1	0.20	1.19
min	43	50	0.7	0.3	0.1	0.40	0.58
max	113	500	6.7	5.2	4.5	1.38	5.63
LTG+CBZ:							
počet	5	5	5	5	4	4	5
median	80	400 [†]	4.7 [†]	2.1 [‡]	2.3 ⁺	1.30	2.38 [‡]
mean	73	320	4.3	2.3	2.4	1.45	2.48
SD	15	115	1.0	1.3	1.2	0.78	1.48
min	53	150	2.5	0.5	1.2	0.79	1.26
max	88	400	5.0	3.6	3.7	2.40	4.92
LTG+VPA:							
počet	7	7	7	7	6	6	7
median	68	200	3.1	6.0**	5.7*	1.02	0.50**
mean	70	221	3.2	7.0	7.0	0.92	0.47
SD	9	91	1.4	2.9	4.3	0.26	0.13
min	61	100	1.1	3.9	1.7	0.44	0.28
max	90	400	5.7	12.3	13.6	1.11	0.60

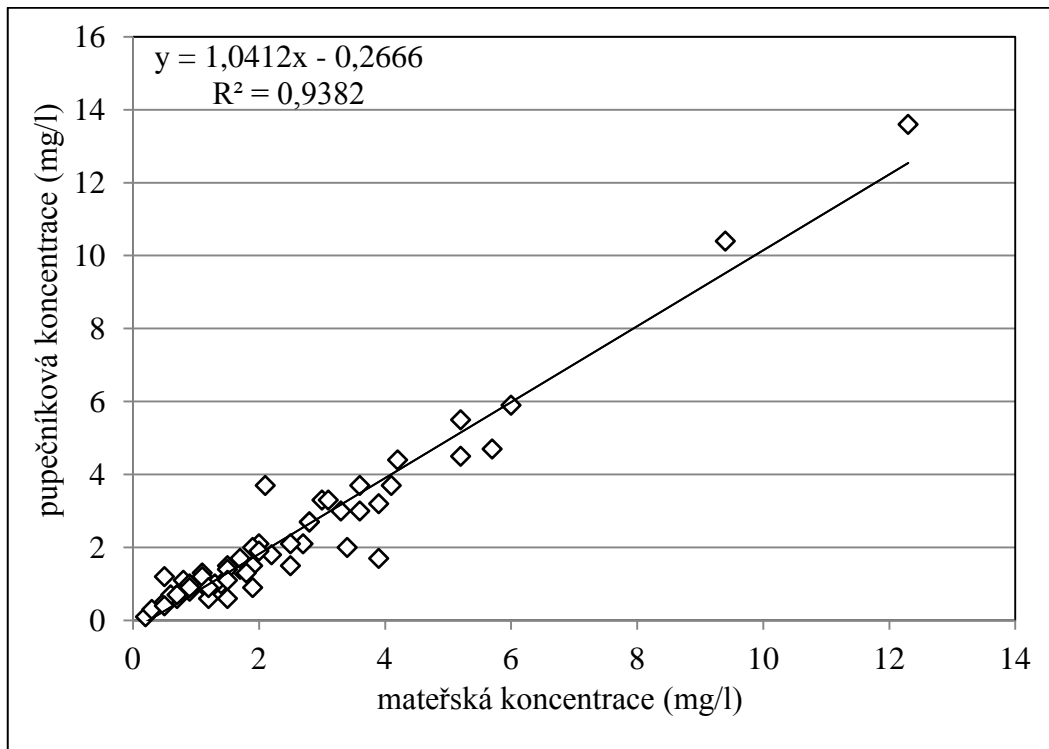
** $p < 0.0001$; * $p < 0.001$: monoterapie LTG versus LTG + VPA

[†] $p < 0.05$: monoterapie LTG versus LTG + CBZ

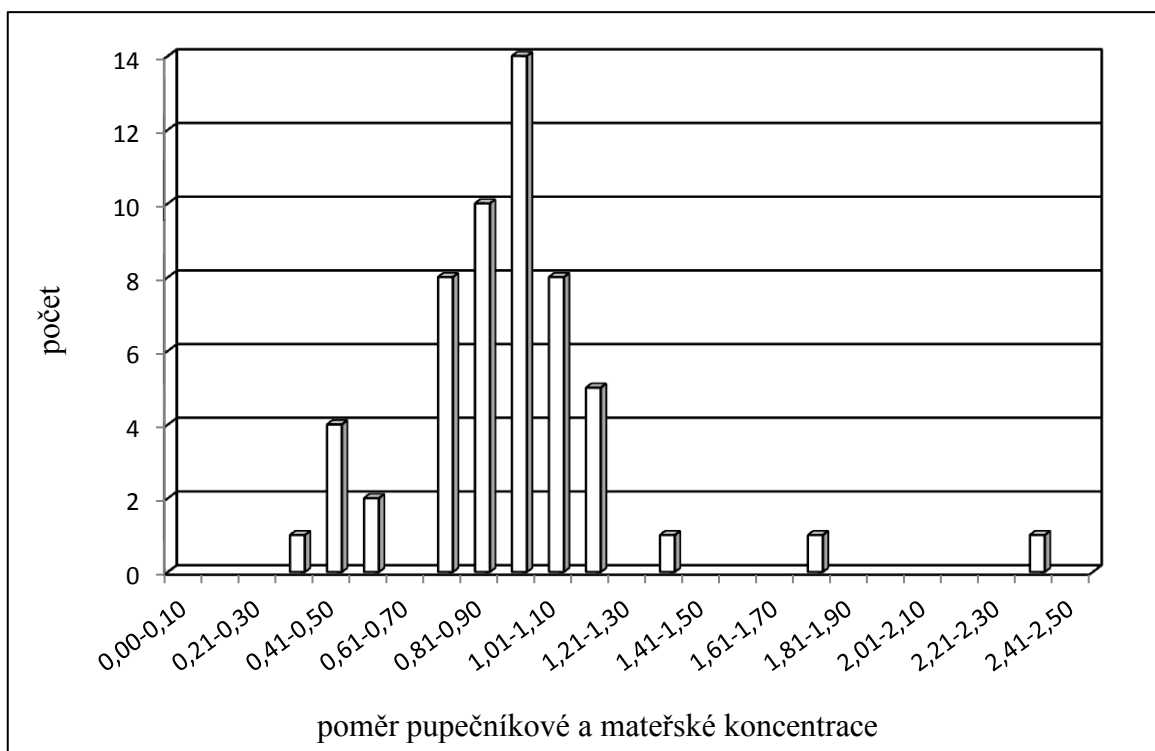
[‡] $p < 0.003$; ⁺ $p < 0.05$: LTG + VPA versus LTG + CBZ

Graf 4 Korelace mezi mateřskou a pupečnickovou koncentrací lamotriginu;

korelační koeficient = 0. 9258, $p < 0.0001$



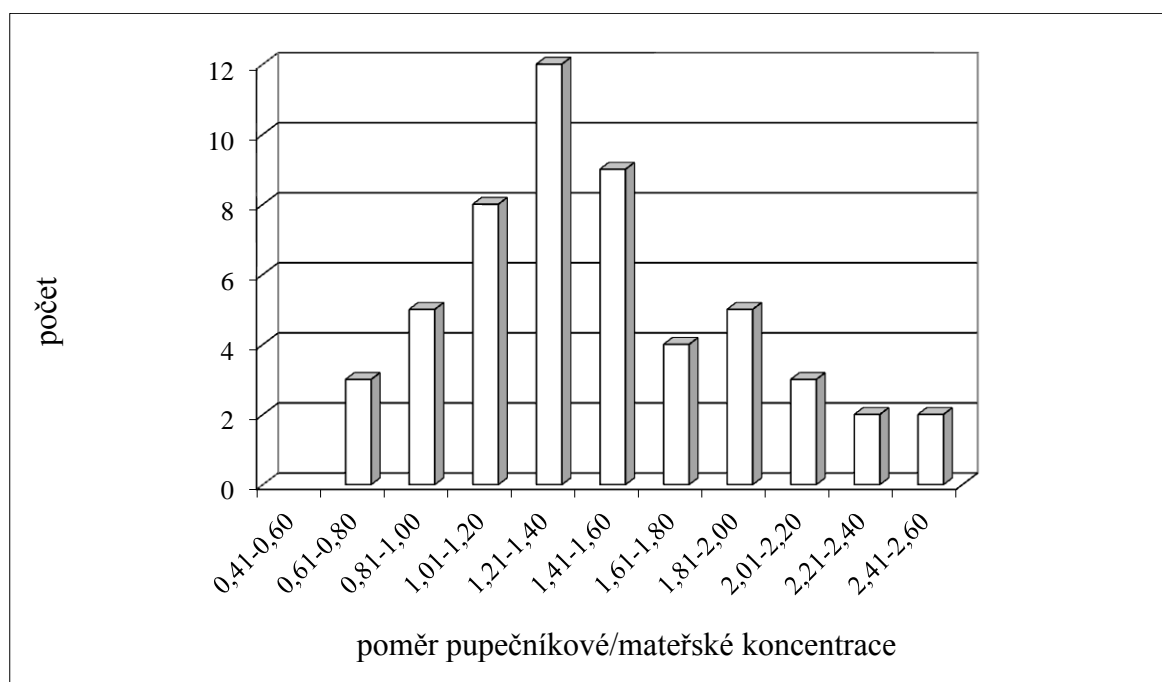
Graf 5 Distribuce poměru pupečnickové/mateřské koncentrace lamotriginu



4.4 Koncentrace kyseliny valproové v mateřském a pupečnickovém séru při porodu

V publikaci „Serum levels of valproic acid during delivery in mothers and in umbilical cord - correlation with birth length and weight“ (58) nebyl pozorován statisticky významný rozdíl jak u mateřských koncentrací tak u poměru pupečnickové/mateřské koncentrace VPA mezi třemi sledovanými skupinami (VPA monoterapie, VPA + LTG a VPA + enzym-indukující AEP). Koncentrace VPA byly stanoveny v rozmezí 5.3 - 59.5 mg/l v mateřském a 5.4 - 72.1 mg/l v pupečnickovém séru, poměr pupečnickové a mateřské koncentrace se pohyboval v rozmezí 0.64 - 2.49 (graf 6). Vysoce signifikantní korelace byla zjištěna mezi mateřskou a pupečnickovou koncentrací VPA ($p < 0.0001$; graf 7). Poměr pupečnickové/mateřské koncentrace nepřímo závisel na mateřské koncentraci VPA ($p = 0.0002$; graf 8). Kombinace s enzym-indukujícími AEP (ne však s LTG) signifikantně zvyšovala mateřskou clearance VPA přibližně o 30% ($p = 0.0311$; tabulka 16). Pouze 9% mateřských koncentrací dosahovalo referenční rozmezí pro obecnou populaci 50.0 - 100.0 mg/l (10) a 91% bylo nižších. Statisticky signifikantní nepřímá korelace byla prokázána mezi porodní délkou a mateřskou i pupečnickovou koncentrací VPA ať už v monoterapii, tak ve skupině obsahující souhrně mono- a polyterapii (graf 9; tabulka 17). Statisticky významná nepřímá závislost mezi porodní hmotností a mateřskou i pupečnickovou koncentrací VPA byla zdokumentována pouze při souhrném vyhodnocení mono- a polyterapie (tabulka 17).

Graf 6 Distribuce poměru pupečnickové/mateřské koncentrace kyseliny valproové (58)



Tabulka 16 Poměr pupečnickové/mateřské koncentrace kyseliny valproové (VPA) a clearance VPA: v monoterapii, při kombinaci s lamotriginem (LTG) nebo při kombinaci s enzym-indukujícími AEP; hodnoty nebyly uvedeny ve všech případech (58)

VPA monoterapie:	hmotnost (kg)	dávka (mg/den)	dávka/kg (mg/kg)	clearance (l/kg)	sérum matky (mg/l)	pupečník (mg/l)	pupečník/sérum matky
počet	34	35	33	33	36	33	33
median	77	750	10.0	0.36	25.7	37.5	1.41
mean	78	712	9.3	0.38	27.5	37.1	1.45
SD	11.6	314	4.5	0.17	15.3	18.7	0.37
min	60	150	1.8	0.15	5.3	5.4	0.64
max	98	1250	17.9	0.79	59.5	72.1	2.13
VPA+LTG:							
počet	6	7	6	6	7	6	6
median	68 ⁺	600	9.9	0.39	28.5	39.9	1.36
mean	68	764	11.6	0.49	26.1	36.8	1.54
SD	5.0	431	6.4	0.31	7.1	10.3	0.53
min	61	300	4.5	0.22	17.5	19.4	0.99
max	76	1500	19.7	1.03	33.9	47.9	2.49
VPA+enzym-indukující AEP:							
počet	14	13	13	13	15	14	14
median	72	1000	14.1	0.51	26.9	38.4	1.31
mean	74	1000**	13.4**	0.50*	28.9	38.9	1.46
SD	11.3	367	5.1	0.15	13.7	14.7	0.57
min	63	300	4.4	0.26	8.7	19.6	0.70
max	104	1500	21.1	0.74	52.6	62.6	2.48

** $p < 0.01$: VPA monoterapie versus VPA + enzym-indukující AEP

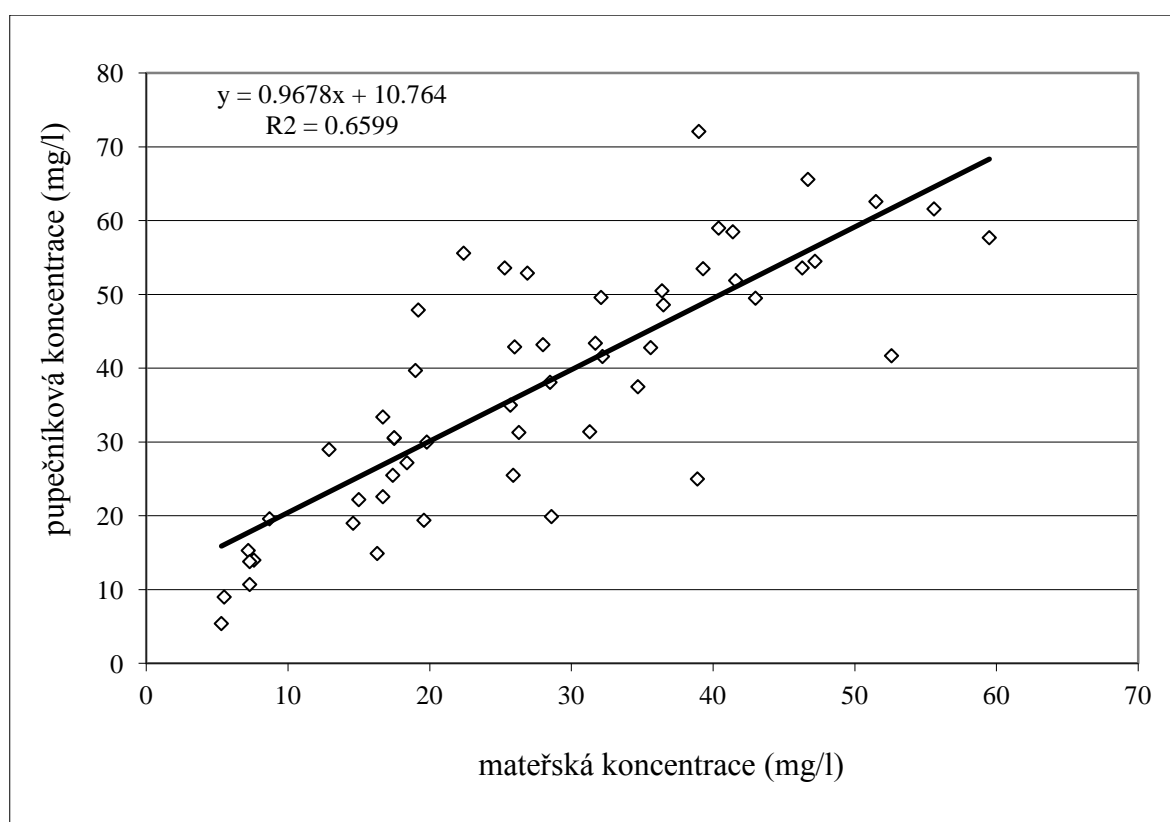
* $p = 0.0311$: VPA monoterapie versus VPA + enzym-indukující AEP

⁺ $p < 0.04$: VPA monoterapie versus VPA + LTG

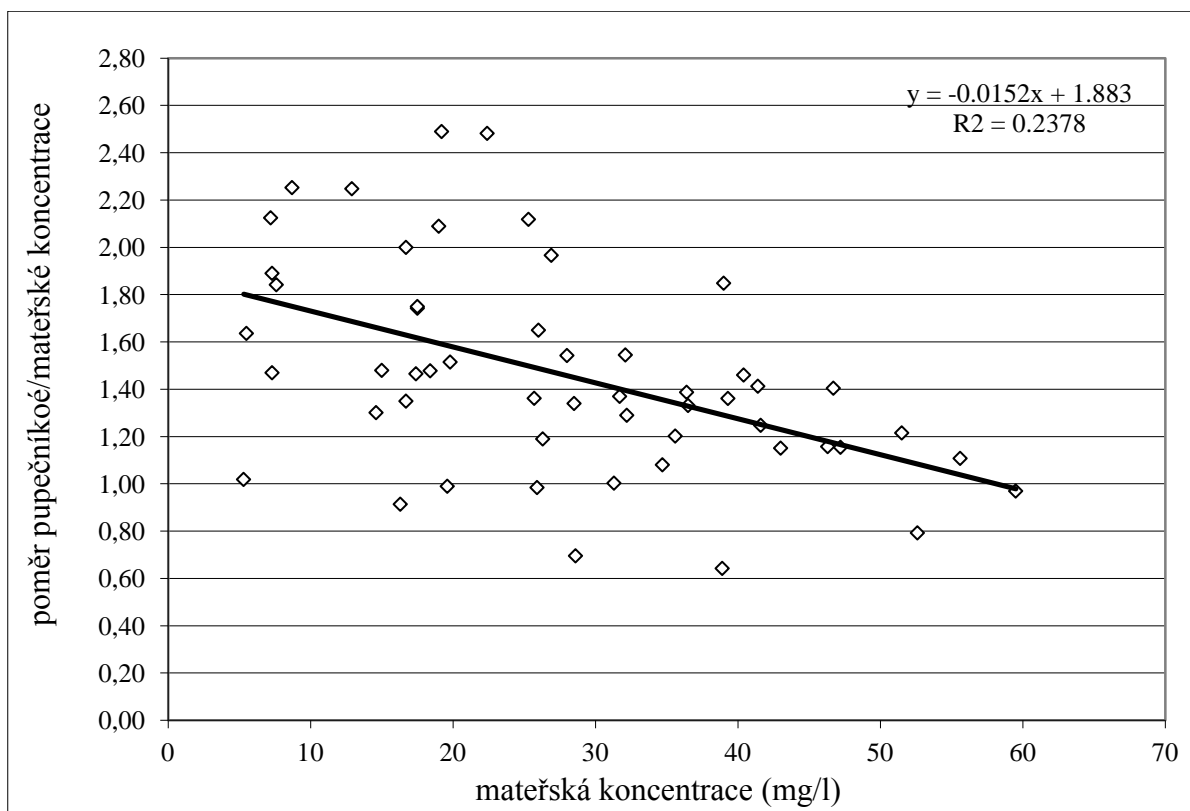
Tabulka 17 Korelace mezi porodní hmotností/délkou a mateřskou nebo pupečnickovou koncentrací kyseliny valproové; * = korelační koeficient, ns = nesignifikantní (58)

	mateřská koncentrace (monoterapie)	pupečnicková koncentrace (monoterapie)	mateřská koncentrace (mono + polyterapie)	pupečnicková koncentrace (mono + polyterapie)
porodní hmotnost	ns	ns	$p = 0.0081$ -0.3602*	$p = 0.0447$ -0.2770*
porodní délka	$p = 0.0032$ -0.5123*	$p = 0.0290$ -0.3925*	$p = 0.0016$ -0.4345*	$p = 0.0114$ -0.3550*

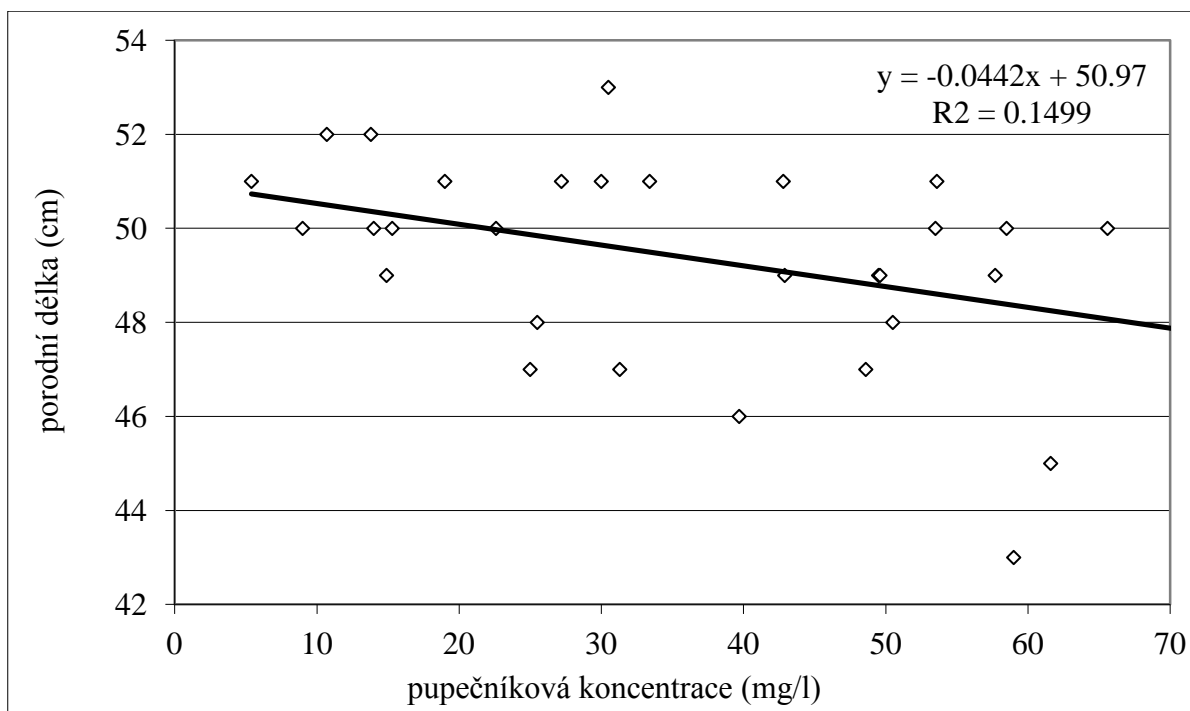
Graf 7 Korelace mateřské a pupečnickové koncentrace kyseliny valproové; $p < 0.0001$, korelační koeficient = 0.8124 (58)



Graf 8 Vztah mezi poměrem pupečnickové/mateřské koncentrace a mateřskou koncentrací kyseliny valproové; $p = 0.0002$, korelační koeficient = -0.4878 (58)



Graf 9 Vztah mezi porodní délkou a pupečnickovou koncentrací kyseliny valproové užívané v monoterapii; $p = 0.0290$, korelační koeficient = -0.3925 (58)



4.5 Koncentrace CBZ a epoxidu v mateřském a pupečnickovém séru při porodu

Ve skupině publikované v článku „*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*“ (59) jsme zdokumentovali vysoce signifikantní korelaci mezi pupečnickovou a mateřskou koncentrací jak u CBZ ($p < 0.0001$; graf 10) tak epoxidu. Koncentrace CBZ byly stanoveny v rozmezí 0.6 - 11.8 mg/l v mateřském a 0.1 - 10.5 mg/l v pupečnickovém séru; koncentrace aktivního metabolitu epoxidu mezi 0.1 - 2.5 mg/l v mateřském a 0.1 - 2.2 mg/l v pupečnickovém séru. Poměr pupečnickové/mateřské koncentrace se pohyboval v rozmezí 0.17 - 2.00 (medián 0.83) u epoxidu a mezi 0.03 - 2.23 (medián 0.80) u CBZ, přičemž zde byla patrná distribuce do tří podskupin (< 0.5 , $0.5 - 1.0$ a > 1.0) u CBZ užívaného v monoterapii a/nebo kombinaci s „neutrálními“ AEP (graf 11). Souběžné užívání VPA významně zvyšovalo koncentraci epoxidu v pupečnickovém séru, poměr pupečnickové a mateřské koncentrace epoxidu (o přibližně 50%) a poměr koncentrací epoxid/CBZ jak v mateřském (asi o 80%) tak v pupečnickovém séru (o 100%), viz tabulka 18. Distribuce poměru pupečnickové a mateřské koncentrace epoxidu a poměru koncentrace epoxid/CBZ v pupečnicku při CBZ monoterapii (a/nebo kombinaci s „neutrálními“ AEP) oproti kombinaci s VPA jsou demonstrovány v grafech 12 a 13. Kromě toho jsme také našli významně vyšší hodnotu poměru koncentrace epoxid/CBZ v pupečnickovém než v mateřském séru při kombinaci s VPA (tabulka 18). Ko-medikace s enzym-indukujícími AEP signifikantně zvyšovala mateřskou clearance CBZ v průměru přibližně o 50% a s VPA o téměř 70% (tabulka 19). Přibližně polovina (48%) mateřských koncentrací CBZ se nacházela v referenčním rozmezí, 49% koncentrací bylo nižších a 3% vyšších. V případě pupečnickových koncentrací CBZ byla třetina (31%) rovněž stanovena v rozmezí užívaném pro obecnou epileptickou populaci a 1% koncentrací bylo ještě vyšších. Mezi porodní hmotností (a délkou) a denní dávkou CBZ, dávkou vztaženou na kilogram tělesné hmotnosti a mateřskou nebo pupečnickovou koncentrací CBZ ani epoxidu nebyla patrná žádná signifikantně významná závislost.

Tabulka 18 Poměr pupečnickové (P) a mateřské (M) koncentrace karbamazepinu (CBZ) a karbamazepin-10,11-epoxidu (CBZ-E), poměr koncentrace CBZ-E a CBZ v mateřském a pupečnickovém séru: monoterapie a/nebo kombinace s “neutrálními” antiepileptiky (lamotrigin, klonazepam a topiramát) x kombinace s enzym-indukujícími antiepileptiky (AEP) nebo kyselinou valprovou (VPA); hodnoty nebyly uvedeny ve všech případech (59)

Monoterapie + “neutrální” AEP:	CBZ-M (mg/l)	CBZ-P (mg/l)	CBZ-P/M poměr	CBZ-E M (mg/l)	CBZ-E P (mg/l)	CBZ-E P/M poměr	CBZ-E/CBZ poměr M	CBZ-E/CBZ poměr P
počet	85	75	75	72	64	64	72	64
median	4.5	3.2	0.78	0.6	0.5	0.79	0.17	0.16
mean	4.3	3.3	0.81	0.8	0.6	0.80	0.19	0.18
SD	1.8	1.5	0.27	0.5	0.4	0.32	0.10	0.11
min	0.6	0.6	0.22	0.1	0.1	0.17	0.04	0.03
max	10.1	6.7	2.23	2.5	2.2	1.67	0.51	0.48
CBZ+induktory:								
počet	18	16	16	3 ⁺	3 ⁺	3 ⁺	3 ⁺	3 ⁺
median	3.4	3.3	0.92	0.6	1.1	1.50	0.16	0.30
mean	3.8	3.6	0.90	0.6	0.9	1.50	0.19	0.31
SD	2.5	2.7	0.45	0.5	0.5	0.50	0.06	0.04
min	1.3	0.1	0.03	0.2	0.3	1.00	0.15	0.27
max	11.8	10.5	1.90	1.1	1.2	2.00	0.26	0.35
CBZ+VPA:								
počet	10	9	9	8	7	7	8	7
median	3.3	3.0	0.82	1.1	0.9 ^{**}	1.17 ^{**}	0.31 ^{**}	0.32 ^{±, °}
mean	2.9 [*]	2.7	0.88	1.0	1.2	1.20	0.35	0.45
SD	1.0	1.0	0.25	0.3	0.6	0.32	0.17	0.24
min	1.4	0.8	0.57	0.6	0.7	0.80	0.16	0.23
max	4.2	3.8	1.39	1.3	2.2	1.69	0.65	0.79

* $p < 0.02$: CBZ monoterapie + “neutrální” AEP versus CBZ + VPA

** $p < 0.005$: CBZ monoterapie + “neutrální” AEP versus CBZ + VPA

[±] $p = 0.0005$: CBZ monoterapie + “neutrální” AEP versus CBZ + VPA

[°] $p = 0.0422$: poměr CBZ-E/CBZ (matka) versus CBZ-E/CBZ (pupečník) při CBZ+VPA

⁺ statistická analýza nebyla provedena z důvodu malého počtu vzorků (1x primidon zvyšující koncentraci CBZ-E a 2x fenytoin neovlivňující koncentraci CBZ-E)

Tabulka 19 Dávkování a mateřská clearance karbamazepinu (CBZ) v monoterapii a/nebo při kombinaci s “neutrálními” antiepileptiky (lamotrigin, klonazepam a topiramát) versus kombinace s enzym-indukujícími antiepileptiky (AEP) nebo kyselinou valproovou (VPA); hodnoty nebyly uvedeny ve všech případech (59)

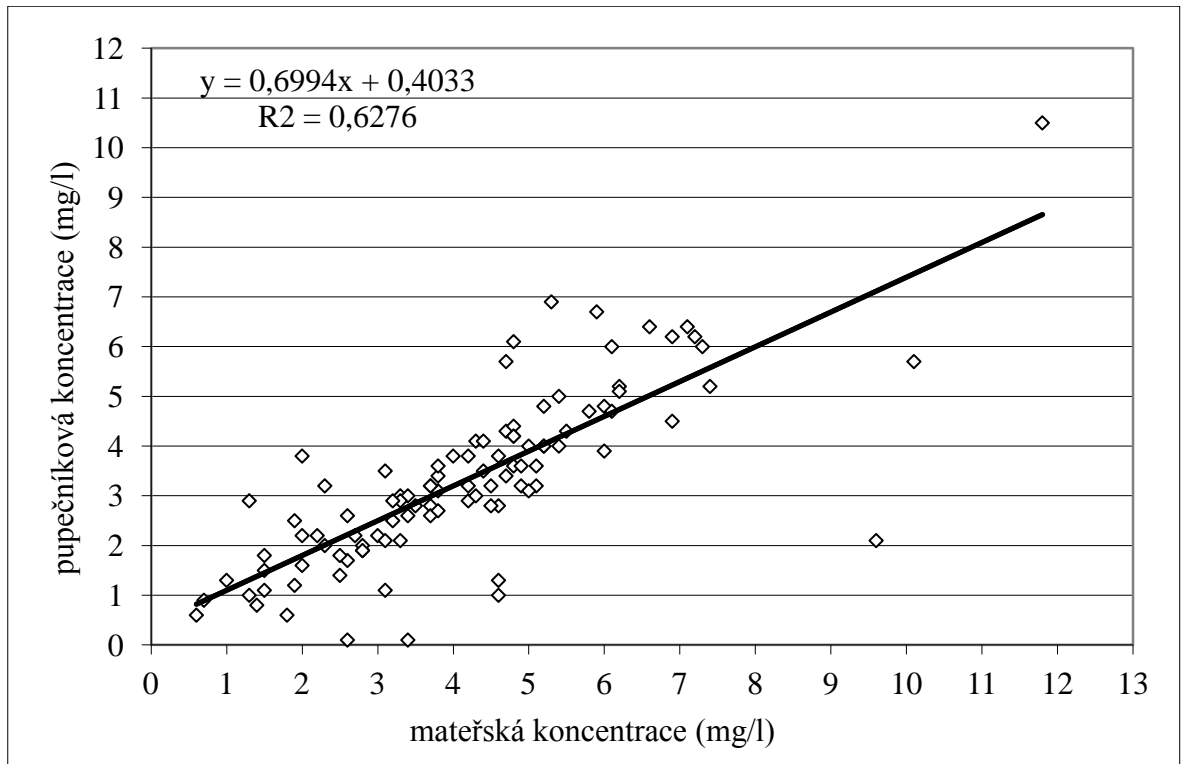
CBZ monoterapie+ “neutrální” AEP:	hmotnost (kg)	dávka (mg/den)	dávka/hmotnost (mg/kg)	clearance (l/kg)
počet	78	75	70	70
median	76	600	6.8	1.67
mean	75	511	6.7	1.82
SD	12	206	2.8	0.89
min	48	150	1.6	0.56
max	108	900	12.3	5.92
CBZ+induktory:				
počet	16	17	16	16
median	78	800*	7.5	2.57**
mean	78	671	8.7*	2.83
SD	13	254	3.6	1.26
min	60	200	3.3	1.16
max	96	1000	13.7	5.33
CBZ+VPA:				
počet	9	8	8	8
median	77	600	9.3	2.82 ⁺
mean	78	600	8.1	3.32
SD	12	212	2.8	1.70
min	63	300	3.6	1.63
max	104	900	10.8	6.30

* $p < 0.02$: CBZ monoterapie + “neutrální” AEP versus CBZ + induktory

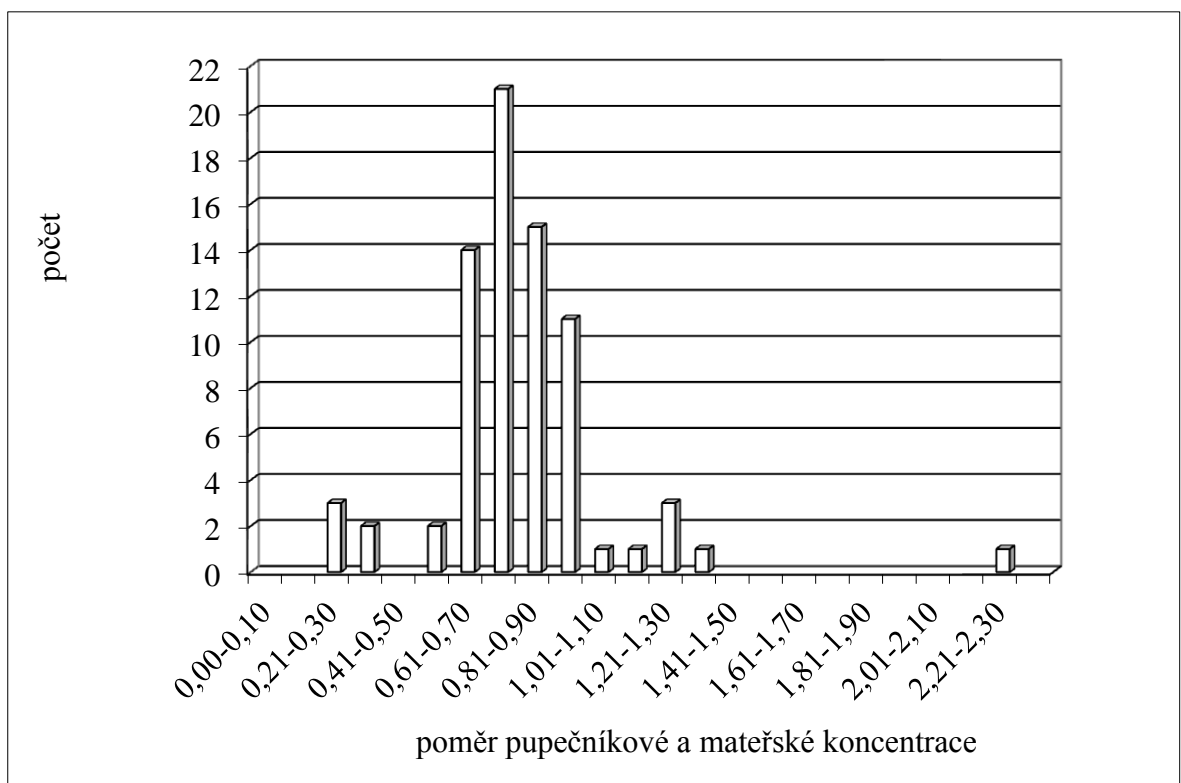
** $p < 0.001$: CBZ monoterapie + “neutrální” AEP versus CBZ + induktory

⁺ $p < 0.002$: CBZ monoterapie + “neutrální” AEP versus CBZ + VPA

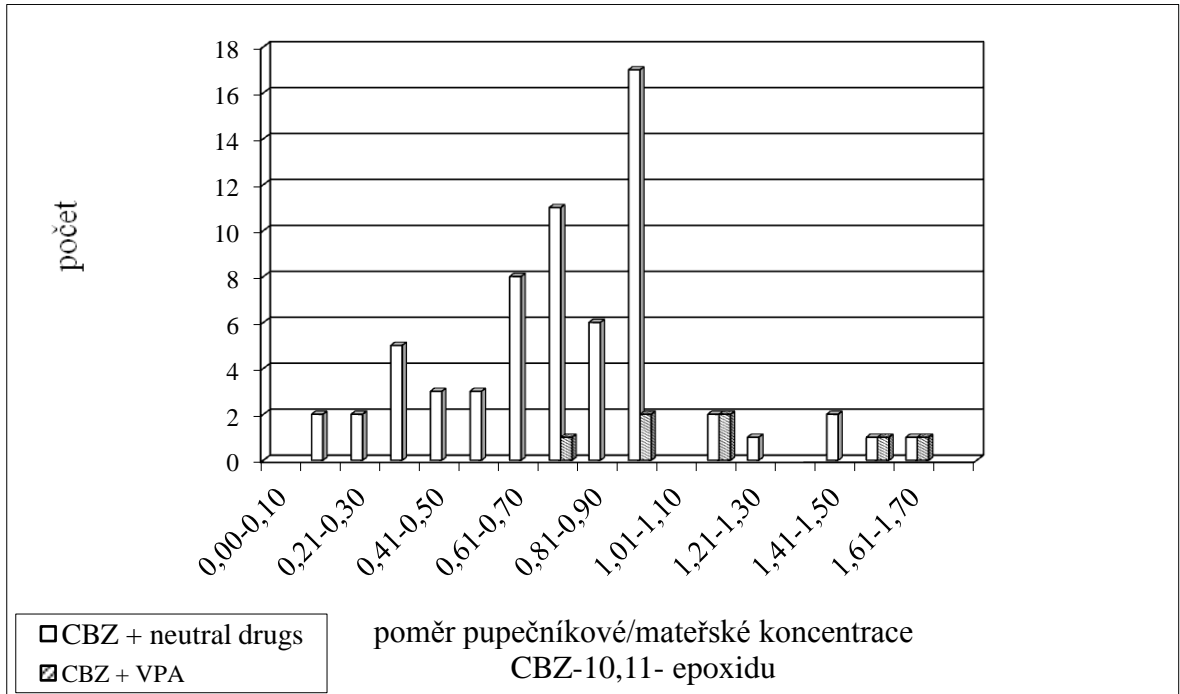
Graf 10 Korelace mateřské a pupečnickové koncentrace karbamazepinu; korelační koeficient = 0.83; $p < 0.0001$ (59)



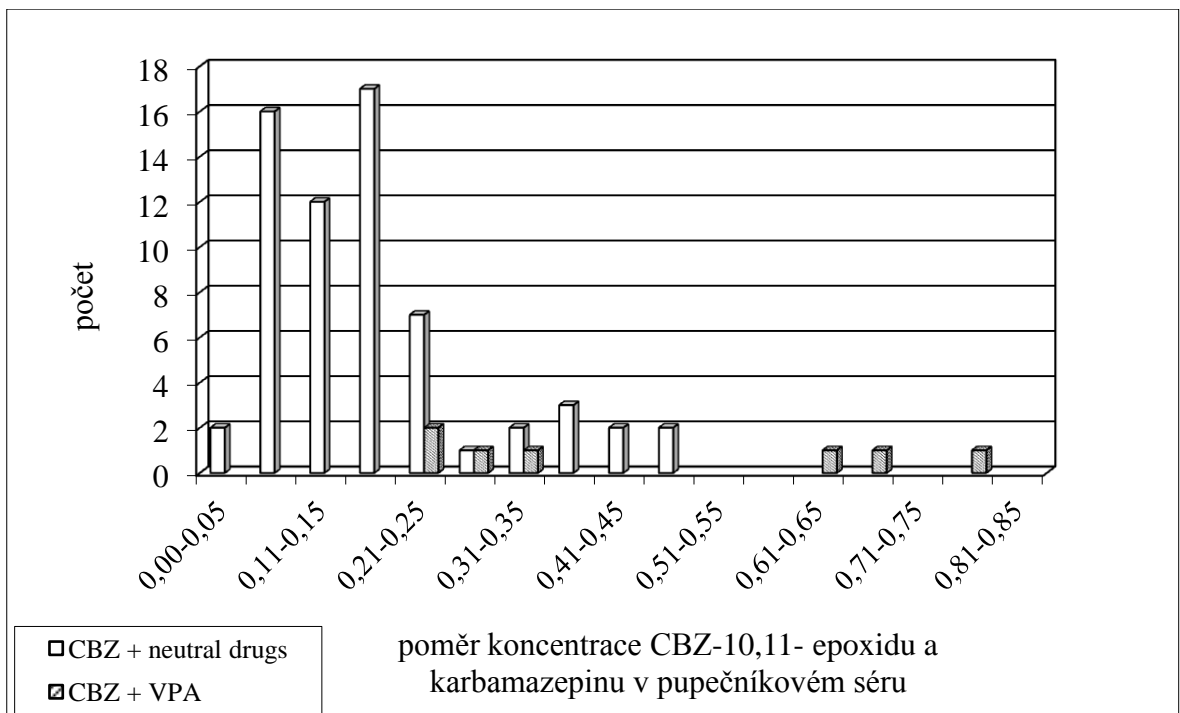
Graf 11 Distribuce poměru pupečnickové a mateřské koncentrace karbamazepinu při užívání v monoterapii a/nebo kombinaci s “neutrálními” antiepileptiky (59)



Graf 12 Distribuce poměru pupečníkové a mateřské koncentrace karbamazepin (CBZ)-10,11- epoxidu při monoterapii a/nebo kombinaci s “neutrálními” antiepileptiky oproti kombinaci s kyselinou valproovou (VPA) (59)



Graf 13 Distribuce poměru koncentrace karbamazepin-10,11- epoxidu a karbamazepinu (CBZ) v pupečníkovém séru při monoterapii a/nebo kombinaci s “neutrálními” antiepileptiky oproti kombinaci s kyselinou valproovou (VPA) (59)



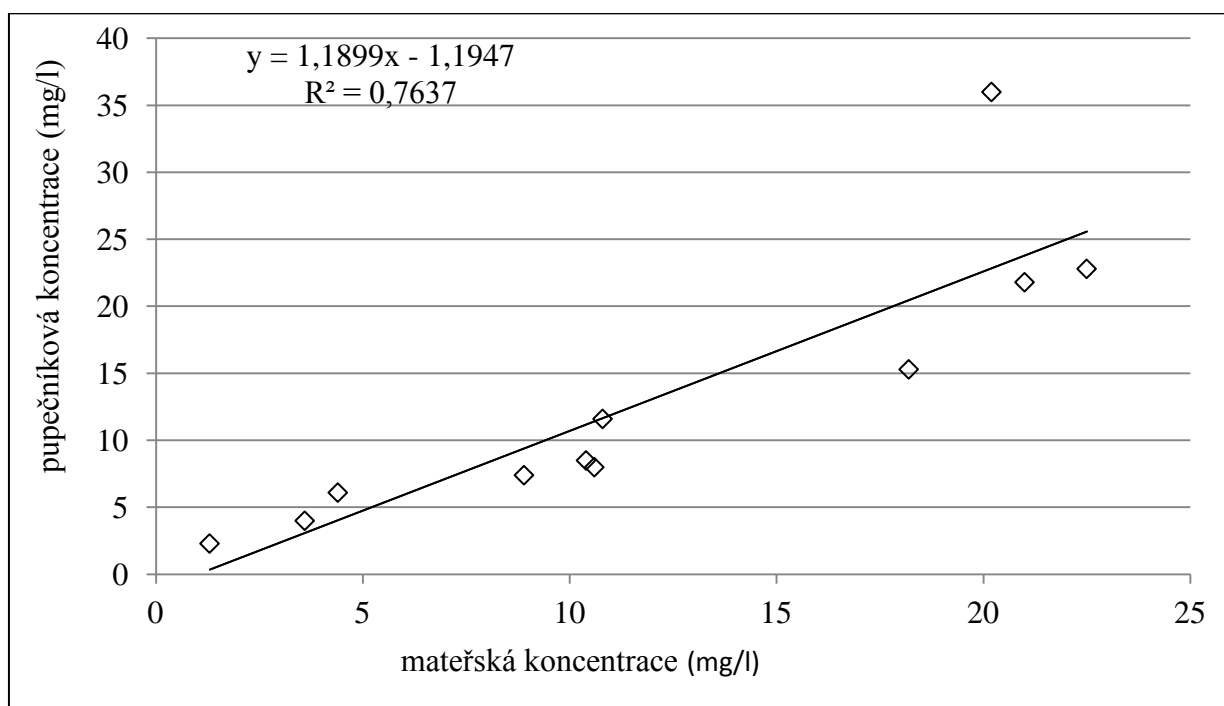
4.6 Koncentrace levitiracetamu v mateřském a pupečnickovém séru při porodu

Koncentrace LEV se při porodu nacházela v rozmezí 1.3 - 22.5 mg/l v mateřském séru a 2.3 - 36.0 mg/l v pupečnickovém séru (tabulka 20), přičemž mezi těmito koncentracemi byla nalezena vysoce signifikantní korelace ($p = 0.0004$, graf 14). Poměr pupečnickové a mateřské koncentrace se pohyboval mezi 0.75 - 1.78 s průměrem 1.13 (tabulka 20), spárované mateřské a pupečnickové koncentrace nebyly signifikantně odlišné ($p = 0.5003$). 73% mateřských koncentrací se nacházelo v referenčním rozmezí a 27% bylo nižších. Podobně dosahovalo 82% pupečnickových koncentrací referenční rozmezí užívané pro obecnou populaci a 18% bylo nižších. LEV byl předepisován v monoterapii u 45% těhotných žen a 55% dostávalo kombinaci s LTG, VPA nebo TPM.

Tabulka 20 Dávkování levitiracetamu a poměr pupečnickové/mateřské koncentrace

	hmotnost (kg)	dávka (mg/den)	dávka/kg (mg/kg)	sérum matky (mg/l)	pupečník (mg/l)	pupečník/serum matky
počet	9	9	9	11	11	11
median	75	1500	16.1	10.6	8.5	1.04
mean	82	1250	15.6	12.0	13.1	1.13
SD	15	707	9.0	7.5	10.2	0.37
min	68	250	3.7	1.3	2.3	0.75
max	114	2000	27.4	22.5	36.0	1.78

Graf 14 Korelace mateřské a pupečnickové koncentrace; korelační koeficient = 0.8739; $p = 0.0004$



5. Diskuze

5.1 Vývoj terapie těhotných epileptiček v ostravském regionu v letech 1991-2006

V článku „*Development of a treatment of pregnant women with epilepsy in Ostrava region between years 1991 and 2006*“ (56) jsme prokázali v období let 1991-2006 signifikantní posun od preskripce AEP v polyterapii k monoterapii, což bylo ve shodě s doporučeními „The American Academy of Neurology“, „The American College of Obstetricians and Gynecologists“, a „The International League Against Epilepsy“ pro léčbu těhotných žen s epilepsií stejně jako pro farmakoterapii epilepsie v obecné populaci (60, 61). Data z naší studie z 3. sledovaného období (2001-2006) byla srovnatelná s výsledky „The International Antiepileptic Drugs and Pregnancy Registry - EURAP“ (51), avšak podíl monoterapie byl nižší než ve skupině švédských pacientek užívajících AEP v letech 1995-1997 (62), viz tabulka 21. Nejčastěji užívaným AEP ve všech třech srovnávaných souborech byl CBZ, následovaný LTG a VPA ve skupině EURAP i v námi prezentovaném souboru (51, 56, 62; tabulka 22). Ve skupině švédských pacientek byly po CBZ nejvíce předepisovanými VPA a PHT, zřejmě z důvodu provedení analýzy o téměř 10 let dříve (62). Koncentrace AEP v průběhu těhotenství byly uvedeny pouze v letech 1985-1995 v práci Wide et al. (63), přičemž podobné průměrné koncentrace CBZ a PHT byly patrné během 1. sledovaného období také v našem souboru. Kromě těchto dvou AEP jsme však prezentovali výsledky TDM i u řady dalších AEP. Většina analyzovaných koncentrací se pohybovala pod referenčním rozmezím užívaným pro obecnou populaci, a to zřejmě jak z důvodu gestačních změn farmakokinetiky na všech úrovních (absorpce, distribuce, metabolismus a eliminace), tak non-compliance těhotných epileptiček (64). Pokles koncentrací AEP během těhotenství tak mohl vyústit v selhání monoterapie následované přidáním dalšího AEP namísto navýšení dávky AEP užívaného v monoterapii (61).

Tabulka 21 Porovnání používání monoterapie antiepileptiky (AEP) s literárními údaji (51, 56, 62)

	Wide et al. (62) (1995-1997)	EURAP (51) (1999-2008)	Kacirova et al. (56) (2001-2006)
1 AEP	89%	80%	76%
2 AEP	11% (≥ 2 AEP)	17%	22%
≥ 3 AEP		3%	2%

Tabulka 22 Porovnání nejčastěji užívaných antiepileptik (AEP) s literárními údaji (51, 56, 62)

Wide et al. (62) (1995-1997)	EURAP (51) (1999-2008)	Kacirova et al. (56) (2001-2006)
CBZ (63%)	CBZ (33%)	CBZ (35%)
VPA (17%)	LTG (25%)	LTG (24%)
PHT (12%)	VPA (23%)	VPA (21%)

5.2 Rozbor vývoje užívání AEP u těhotných epileptiček v Moravsko-slezském kraji

Ve skupině těhotných epileptiček analyzovaných v článku „*Trend analysis of the utilization of antiepileptic drugs in pregnant women with epilepsy in Moravian-Silesian region of the Czech Republic*” (52) byly nejčastěji předepisovanými antiepileptiky LTG, VPA a CBZ v letech 2007-2011 a LTG, LEV a CBZ v období 2012-2016, zatímco na začátku našeho celého 25-letého sledování byly nejvíce užívanými PHT, CBZ a PRM (56). Tento výsledek ukazuje dobrou shodu s mezinárodními doporučeními pro léčbu epilepsie během těhotenství (47). Monoterapie AEP však byla během 2. sledovaného období (2012-2016) použita pouze u 68% těhotných epileptiček, což bylo signifikantně méně v porovnání s 1. periodou (2007-2011). V 90% ze všech kombinací předepsaných během 2. období (2012-2016) byl obsažen LEV, LTG nebo tato obě AEP. V hodnoceném souboru z let 2007-2016 byly použity signifikantně vyšší dávky LTG a CBZ ve srovnání s předchozí skupinou z období 1991-2006 (56), naproti tomu nebyl prokázán rozdíl v dávkování VPA. Zde byla předepisována průměrná denní dávka 774 ± 393 mg/den v letech 2007-2016 oproti 767 ± 337 mg/den během 1991-2006 (56), což je ve shodě s australským registrem (65) a mírně vyšší při porovnání s mezinárodními doporučeními (47). Fyziologické změny, ke kterým dochází v průběhu těhotenství, mění farmakokinetiku AEP, což může vést ke snížení hladin AEP a zhoršení kompenzace epilepsie (47, 66-68). Nejvýraznější pokles sérových koncentrací byl prokázán u AEP eliminovaných glukuronizací (zejména LTG) nebo vylučovaných renálně, jako je zejména LEV (57-59). Terapeutické monitorování hladin AEP je proto velice užitečné v prevenci zhoršení záchvatů u žen epileptiček během těhotenství (45, 47).

5.3 Koncentrace lamotriginu v mateřském a pupečnickovém séru při porodu

V publikaci „*Serum levels of lamotrigine during delivery in mothers and their infants*“ (57) jsme prokázali signifikantní korelaci mezi mateřskou a pupečnickovou koncentrací LTG jak při užívání monoterapie tak v kombinaci s VPA, přičemž nyní při nové analýze původních dat byla potvrzena signifikantní korelace těchto koncentrací také v souhrnu mono- a polyterapií. Medián poměru pupečnickové/mateřské koncentrace dosahoval hodnot blízko 1.0 a nelišil se v závislosti na kombinaci s dalšími AEP, což dokazuje volný transplacentární přestup LTG bez vlivu lékových interakcí. Při monoterapii se však tento poměr pohyboval v rozmezí 0.40-1.38 (rozdíl 245%) a v celém souboru mezi 0.40-2.40 (rozdíl 500%) s možným rozdělením do tří podskupin: <0.6, 0.6-1.2 a >1.2. Jelikož se metabolizující enzym LTG uridin 5'-difosfát glukuronosyltransferáza (UGT) v játrech plodu téměř nevyskytuje (69-71), zdá se být rozhodujícím faktorem interindividuální variability poměru pupečnickové/mateřské koncentrace samotná transplacentární pasáž LTG, kde UGT zřejmě hraje roli v metabolické aktivitě placenty (70, 71). Vzhledem k již dříve uváděné interindividuální variabilitě v expresi a aktivitě UGT systému lidské placenty (70) se jeví genetický polymorfismus isoenzymu UGT2B7 pravděpodobným vysvětlením interindividuální variability poměru pupečnickové/mateřské koncentrace LTG, přičemž tato variabilita placentárních UGT může být významným faktorem teratogenního účinku LTG. Zdokumentovali jsme, že kombinace s VPA signifikantně zvyšuje jak mateřskou tak pupečnickovou koncentraci LTG, zatímco rozdíl v jejich poměru nebyl patrný. Signifikantní pokles mateřské clearance LTG (o 65%) nebyl závislý na koncentraci VPA a byl zřejmý i při užití nejmenší dávky VPA (300 mg/den) a koncentraci 17.5 mg/l, zatímco Gidal et al. (72) popsali maximální inhibici clearance LTG u dospělých pacientů při koncentracích v obecně užívaném referenčním rozmezí VPA (10). Kromě toho jsme potvrdili myšlenku autorů Ohman et al. (73), že metabolismus LTG je již plně indukován souběžným užíváním enzym-indukujícího AEP (např. CBZ), a těhotenství má pak jen malý aditivní efekt na clearance LTG. Důsledkem je obdobná clearance během těhotenství jak v monoterapii tak v kombinaci s enzym-indukujícími AEP. Nepříznivý vliv AEP včetně LTG na intrauterinní růst plodu byl již prokázán (74), avšak v námi analyzované skupině nebyla korelace mezi porodní hmotností/délkou a denní dávkou, dávkou/kg a mateřskou nebo pupečnickovou koncentrací LTG prokázána. Počet pacientek užívajících monoterapii LTG byl v naší studii větší než ve všech předchozích pracích dohromady, tedy 45 těhotných žen v tomto souboru z jednoho centra s využitím jednotné metodologie vůči přibližně celkem 18 pacientkám v 6 dříve provedených samostatných studiích (73, 75-78).

5.4 Koncentrace kyseliny valproové v mateřském a pupečnickovém séru při porodu

V práci „*Serum levels of valproic acid during delivery in mothers and in umbilical cord – correlation with birth length and weight*“ (58) byla zdokumentována signifikantní korelace mezi mateřskou a pupečnickovou koncentrací VPA jak v mono- tak polyterapii. Mateřské i pupečnickové koncentrace dosahovaly obdobné hodnoty jako v dříve publikovaných studiích stejně jako široké rozmezí poměru pupečnickové/mateřské koncentrace (79-89). Nenalezli jsme signifikantní rozdíl tohoto poměru mezi dvěmi podskupinami (monoterapie x kombinace s enzym-indukujícími AEP), což naznačuje, že transplacentární přenos VPA není ovlivněn těmito AEP jak na úrovni UGT2B7, tak placentárních transportérů pro VPA. Lze proto předpokládat, že genetický polymorfismus placentárních UGT2B7 a placentárních transportérů je příčinou interindividuální variability poměru pupečnickové/mateřské koncentrace. Nepřímá závislost tohoto poměru na mateřské koncentraci VPA podporuje již dříve publikovanou myšlenku saturability placentárního transportního systému Nakamurou et al. (90), což by vysvětlilo vyšší hodnoty poměru pupečnickové/mateřské koncentrace u matek dosahujících nižší koncentraci VPA. Nalezli jsme také nepřímou korelaci mezi porodní délkou a mateřskou i pupečnickovou koncentrací VPA jak v monoterapii, tak ve skupině obsahující souhrně mono- a polyterapii. Autoři Kaneko et al. (91) již dříve publikovali výsledky prospektivní mezinárodní analýzy týkající se závažných kongenitálních malformací u novorozenců exponovaných AEP *in utero*. Bylo zjištěno, že v průběhu 1. trimestru byla průměrná koncentrace VPA u matek, které porodily dítě s malformací signifikantně vyšší ($77.8 + 19.99$ mg/l; $N = 8$), než u matek porodivších zdravé dítě ($46.86 + 21.22$ mg/l; $N = 51$, $p = 0.023$). Autoři proto navrhli, že by maximální dávka VPA neměla přesáhnout 1g za den (a/nebo koncentrace 70 mg/l) s cílem minimalizace rizika vzniku malformací (91). V této práci jsou však uváděny pouze koncentrace vybraných AEP stanovených jen jednou v průběhu 1. trimestru, a nejsou popsány přesné údaje týkající se odběru vzorků a použitých analytických metod. Naše zjištění, přestože nepocházejí z kontrolované studie, nasvědčují o tom, že k růstové retardaci může dojít i při mateřské koncentraci < 70 mg/l. Signifikantní korelace mezi mateřskou a pupečnickovou koncentrací podporuje využití TDM během těhotenství k minimalizaci vlivu VPA na plod. To může být významné právě u VPA, jejíž expozice zvyšuje frekvenci kongenitálních malformací více než u jiných AEP (92). Minimálně jedna prospektivní observační studie ukázala, že vyšší dávky VPA mohou signifikantně zvyšovat riziko závažných malformací (60). „The Australian Pregnancy Registry“, „The Finnish Birth Registry“, „The UK Behavioral Study“ a „The Finnish Behavioral Study“ tento závěr

podpořily a také prokázaly, že účinky u žen, které užívaly VPA během těhotenství, byly závislé na její dávce (60). Podařilo se již také zdokumentovat, že koncentrace VPA při porodu koreluje se stupněm neonatální hyperexcitability a neurologickou dysfunkcí v pozdějším období (89). Naše práce představuje první důkaz o vztahu mezi mateřskou i pupečnickovou koncentrací VPA a porodní délkou i hmotností. I přes nízké koncentrace VPA byl patrný vliv souběžně užívaných enzym-indukujících AEP na mateřskou clearance v době porodu. Denní dávka VPA nebo dávka/kg tělesné hmotnosti by mohla být vyšší k dosažení podobné koncentrace jako u žen s monoterapií. Postavení v indikaci VPA k léčbě dívek a žen ve fertilním věku se však 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 pravděpodobnou nutnost snížení užívání VPA v této skupině (93).

5.5 Koncentrace CBZ a epoxidu v mateřském a pupečnickovém séru při porodu

V práci „*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*“ (59) byla prokázána signifikantní korelace mezi mateřskou a pupečnickovou koncentrací CBZ i jeho aktivního metabolitu CBZ-10,11-epoxidu. Naproti tomu bylo pozorováno široké rozpětí poměru pupečnickové/mateřské koncentrace u CBZ i epoxidu, podobně jako v 1. trimestru u poměru koncentrací plodové vody a mateřského séra v práci Omtzigt et al. (94). Poměr pupečnickové/mateřské koncentrace CBZ v monoterapii (nebo kombinaci s „neutrálními“ AEP) naznačil možnou distribuci do tří podskupin (< 0.5 , $0.5 - 1.0$ a > 1.0), přičemž hodnoty < 1.0 signalizují expozici menší u plodu než u matky ve srovnání s poměrem > 1.0 , ukazujícím riziko kumulace a tedy vyšší expozice u plodu CBZ a/nebo epoxidu. Již bylo prokázáno, že buňky placenty obsahují mnoho specifických transportérů a metabolizujících enzymů (95, 96). CBZ a další AEP jsou substráty lékových effluxových transportérů (např., P-glykoprotein), a někteří z vědců předpokládají, že fetální expozice může být ovlivněna léky-transportujícími proteiny v placentě (97). Na druhé straně se však jiní autoři nedomnívají, že by lékové effluxní transportéry měly významnější efekt na placentární transport léčiv. Výzkum placentární perfúze však prokázal, že většina AEP (včetně CBZ),

a to bez ohledu na jejich afinitu k P-glykoproteinu, přestupuje placentou ve značném množství (98, 99). Pienimäki et al. (100) nedetekovali v perfundované lidské placentě žádnou metabolickou aktivitu, čímž se tedy stává účast placenty na metabolizaci CBZ *in vivo* nepravděpodobná. Oproti tomu bylo zjištěno, že je CBZ na epoxid metabolizován v lidských fetálních játrech (101, 102). Wrighton et al. (94) identifikovali cytochrom P450 (CYP) 3A7 jako člena CYP3A podrodiny, který se objevuje pouze v játrech plodu, a následující studie (104, 105) prokázaly rozdílnou expresi tohoto enzymu v jednotlivých plodech, s následnou přeměnou na CYP3A4/3A5 dospělých. Velká interindividuální variabilita ve vyjádření CYP3A a katalytické aktivitě mohou být přisuzovány genetickým faktorům (106-108). Proto tedy může být široká distribuce poměru pupečnickové/mateřské koncentrace CBZ v monoterapii (a/nebo kombinaci s “neutrálními” AEP) vysvětlena genetickou variabilitou CYP3A během fetálního vývoje. Mechanismus teratogenního působení CBZ zůstává z velké části neznámý (109). Bylo opakovaně navrhováno, že potenciálním zprostředkovatelem teratogenního působení může být CBZ-10,11- epoxid (94, 110-114). Někteří autoři předpokládali, že kombinace s jak enzymovými induktory při tvorbě epoxidu (PB, PRM) tak s enzymovými inhibitory při eliminaci epoxidu (VPA) může zvyšovat fetální expozici tomuto toxickému metabolitu, potencujícího teratogenní efekt CBZ (110, 113, 115, 116). Bylo však zjištěno, že riziko malformací u novorozenců exponovaných CBZ v polyterapii během 1. trimestru je vyšší než u monoterapií pouze tehdy, pokud je součástí kombinace VPA (117). V naší práci jsme prokázali, že přidání VPA zvyšuje koncentraci epoxidu v pupečniku, poměr pupečnickové/mateřské koncentrace epoxidu a poměr koncentrací epoxid/CBZ jak v mateřském tak zejména pupečnickovém séru. V kombinaci s VPA byly patrné vyšší hodnoty poměru koncentrací epoxid/CBZ v pupečnickovém než mateřském séru a posun poměru pupečnickové/mateřské koncentrace epoxidu i poměru pupečnickové koncentrace epoxid/CBZ k vyšším hodnotám (“doprava“). Tento výsledek je srovnatelný se studií autorů Omtzigt et al. (94) v plodové vodě a mateřském séru při expozici CBZ v průběhu 1. trimestru. Lze tedy předpokládat, že potenciální teratogenní efekt CBZ v kombinaci s VPA by mohl být spojen s vyšší fetální expozicí CBZ-10,11- epoxidu z důvodu inhibice epoxid-hydrolázy ve fetálních játrech. Statistická analýza těchto poměrů však v naší studii nebyla provedena v podskupině pacientek užívajících enzym-indukujících AEP z důvodu malého počtu stanovených koncentrací epoxidu. Mateřská clearance CBZ při monoterapii (a/nebo kombinaci s “neutrálními” AEP) byla srovnatelná s dříve publikovanými údaji (118). Naše práce je však, jak je nám známo, první studií, která specifikovala vliv souběžného užívání enzym-

indukujících AEP nebo VPA na clearance CBZ v době porodu. V obecné epileptické populaci fenobarbital, fenytoin a primidon zvyšují metabolismus CBZ indukci CYP3A4 (19, 119), vliv VPA je uváděn protichůdně: zvýšení, snížení nebo beze změny (120-129). V naší práci jsme pozorovali, že současné užívání enzym-indukujících AEP signifikantně zvýšilo mateřskou clearance CBZ v průměru přibližně o 50% a kombinace s VPA asi o 70%. Výsledky registru EURAP prokázaly, že při monoterapii je riziko závažných kongenitálních malformací (MCM) zvýšeno v závislosti na dávce CBZ, přičemž nejnižší podíl malformací byl pozorován při dávce < 400 mg/den v době koncepce (48). Autoři “The UK and Ireland register” publikovali rovněž, že je účinek CBZ závislý na dávce a podíl MCM byl v nejnižší dávkové kategorii do 500 mg/den 1.9% (130). Spojitost nižších verbálních schopností s dávkou AEP byla patrná i v práci Meadora et al. (131). Vzhledem k retrospektivnímu charakteru naší studie jsme nebyli schopni analyzovat vztah mezi rizikem MCM a dávkou (resp. koncentrací) CBZ a/nebo CBZ-10,11-epoxidu. Jelikož jako zdroj dat byly použity žádanky pro rutinní TDM, zaznamenány byly pouze porodní délka a hmotnost. Již bylo publikováno, že expozice CBZ může znamenat riziko fetální růstové restrikce a negativní ovlivnění tělesných rozměrů (62, 132, 133). V naší práci se však souvislost mezi porodní hmotností/délkou a denní dávkou, dávkou/kg a mateřskou ani pupečnickovou koncentrací CBZ nepodařilo prokázat, na rozdíl od výsledků u těhotných žen užívajících VPA (58). Naše studie má několik omezení. Byly měřeny pouze celkové koncentrace CBZ a epoxidu, nicméně, dle práce Johnsona et al. (55), minimální změny celkové a volné clearance CBZ a epoxidu během těhotenství nevyžadují měření volných frakcí. Malý počet pacientek užívajících souběžně enzym-indukující AEP neumožnil vyhodnotit jejich vliv na pupečnickovou koncentraci epoxidu. Nemohli jsme sledovat vztah mezi změnami koncentrací CBZ a epoxidu a klinickými účinky, s výjimkou porodní hmotnosti a délky. Neměli jsme možnost porovnat koncentrace CBZ a kontrolu epilepsie v průběhu těhotenství. I přesto mohou mít údaje zjištěné v této práci určitý význam pro léčbu epilepsie během těhotenství a přispívat ke znalostem o fetální expozici CBZ a jeho aktivnímu metabolitu. Můžeme souhlasit s Tomsonem et al. (134), že mateřská koncentrace AEP pravděpodobně ukazuje expozici plodu léčivu lépe než dávka užívaná matkou a proto bude důležité zahrnut monitorování hladin léčiv v průběhu těhotenství do příštích studií. Kromě toho podporujeme také doporučení autorů Pennell et al. (45), že analytické modely by měly brát v úvahu nejen typ a dávku, ale také koncentraci AEP u matky i novorozence při porodu jako přesnější marker fetální expozice.

5.6 Koncentrace levetiracetamu v mateřském a pupečnickovém séru při porodu

Vzhledem k malému počtu subjektů nelze ze zpracovaného souboru činit jednoznačné závěry. Používání LEV v průběhu těhotenství však během posledního desetiletí celosvětově stoupl (51, 52), a na druhou stranu, informace týkající se jeho transplacentárního přenosu jsou dosud velice omezené (135-141). Doufáme proto, že i tyto pilotní údaje pomohou k lepšímu porozumění chování LEV v době porodu. Demonstrovali jsme vysoce signifikantní korelaci mezi koncentracemi levetiracetamu v mateřském a v pupečnickovém séru. Poměr pupečnickové a mateřské koncentrace se pohyboval mezi 0.75 - 1.78 s průměrem 1.13, spárované mateřské a pupečnickové koncentrace nebyly signifikantně odlišné. Potvrdili jsme tak dříve předpokládanou volnou transplacentární pasáž LEV. Monoterapie byla použita u necelé poloviny sledovaného souboru těhotných žen (55% dostávalo kombinaci s dalšími AEP), přičemž 2/3 mateřských koncentrací se nacházely v referenčním rozmezí a 1/3 byla nižších. Využití TDM v průběhu těhotenství má tedy i v případě levetiracetamu své opodstatnění.

Závěry

Vývoj terapie těhotných epileptiček v ostravském regionu v letech 1991-2006

Práce s názvem „*Development of a treatment of pregnant women with epilepsy in Ostrava region between years 1991 and 2006*“ (56) dokumentovala signifikantní posun v preskripci antiepileptik u těhotných žen s epilepsií od polyterapie k monoterapii a od prvo- a druho- generačních antiepileptik (fenytoin, karbamazepin a primidon) k antiepileptikům 2. a 3. generace (karbamazepin, lamotrigin a kyselina valproová), a to v období let 1991-2006. Tyto údaje byly v souladu s daty z největšího evropského registru EURAP (51), avšak při srovnání s výsledky autorů Wide et al (62) bylo u nás užívání monoterapie méně časté než ve Švédsku, které mělo v té době excelentní přístup k prenatální péči. Přesto však výsledky patrné ve 3. sledovaném období svědčily o správném vývoji farmakoterapie u těhotných žen s epilepsií v ostravském regionu České republiky.

Rozbor vývoje užívání AEP u těhotných epileptiček v Moravsko-slezském kraji

Výsledky publikované v článku „*Trend analysis of the utilization of antiepileptic drugs in pregnant women with epilepsy in Moravian-Silesian region of the Czech Republic*“ (52) ukázaly dlouhodobé trendy ve farmakoterapii AEP v těhotenství v průběhu 25- letého sledování. Nejdříve došlo k posunu od fenytoinu, karbamazepinu a primidonu ke karbamazepinu, lamotriginu a kyselině valproové (období 1991-2006) a následně od lamotriginu, kyseliny valproové a karbamazepinu k lamotriginu, levetiracetamu a karbamazepinu (období 2007-2016). Předpis kyseliny valproové jako AEP s prokázaným nejvyšším teratogenním rizikem byl v období let 2007-2016 snížen se současným nárůstem používání nových AEP (nejvíce lamotrigin a levetiracetam), což je ve shodě se současnými světovými doporučeními, současně však došlo k poklesu preskripce monoterapie. TDM AEP během těhotenství může napomáhat k optimalizaci farmakoterapie epilepsie v tomto období nestabilní farmakokinetiky. Zejména u lamotriginu a levetiracetamu, u kterých v průběhu těhotenství dochází ke změnám sérových koncentrací v důsledku zvýšení clearance, je vhodné pečlivější monitorování.

Koncentrace lamotriginu v mateřském a pupečnickovém séru při porodu

Ve článku „*Serum levels of lamotrigine during delivery in mothers and their infants*“ (57), který představil analýzu dosud největší skupiny těhotných epileptiček užívajících LTG, byla prokázána význačná interindividuální variabilita poměru pupečnickové/mateřské koncentrace při užívání v monoterapii, která se nyní ještě rozšířila v souhrnu mono- a polyterapií AEP. Příčinou se zdá být rozdílná aktivita placentárních izoenzymů UGT 1A4 a 2B7 metabolizujících lamotrigin, a to z důvodu genetického polymorfismu. Potenciální teratogenní efekt lamotriginu při kombinaci s kyselinou valprovou by mohl být spojen s jejich vyššími fetálními koncentracemi.

Koncentrace kyseliny valproové v mateřském a pupečnickovém séru při porodu

Publikace s názvem „*Serum levels of valproic acid during delivery in mothers and in umbilical cord – correlation with birth length and weight*“ (58) demonstrovala signifikantní korelaci mezi mateřskou a pupečnickovou koncentrací kyseliny valproové s význačnou interindividuální variabilitou poměru obou těchto koncentrací. Nalezli jsme nepřímou závislost mezi porodní délkou i hmotností a jak mateřskou tak pupečnickovou koncentrací VPA, avšak bez závislosti na její dávce. Z tohoto důvodu je k odhadu a případnému snížení rizika vlivu VPA na plod během těhotenství přesnější terapeutické monitorování VPA než znalost její dávky užívané matkou.

Koncentrace CBZ a epoxidu v mateřském a pupečnickovém séru při porodu

Analýza uváděná v publikaci „*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*“ (59) přinesla nové poznatky nejen o koncentracích karbamazepinu a jeho aktivního metabolitu v mateřském a pupečnickovém séru, ale také o změnách mateřské clearance CBZ a vlivu dalších souběžně užívaných AEP, zejména kyseliny valproové. Výsledky získané z doposud největšího publikovaného souboru prokázaly širokou interindividuální variabilitu poměru pupečnickové a mateřské koncentrace jak karbamazepinu, tak epoxidu. Bylo zjištěno, že kombinace s VPA významně zvyšuje koncentraci epoxidu v pupečnickovém séru, poměr pupečnickové/mateřské koncentrace epoxidu a poměr koncentrace epoxidu/CBZ jak v mateřském, tak zejména v pupečnickovém séru. Zdokumentovali jsme dále signifikantně

vyšší hodnoty poměru koncentrace epoxidu/CBZ v pupečnickovém než v mateřském séru při současném užívání s VPA. Lze předpokládat, že potenciální teratogenní efekt karbamazepinu při kombinaci s kyselinou valproovou by mohl být spojen s vyšší prenatální expozicí karbamazepin-10,11- epoxidu z důvodu inhibice epoxid-hydrolázy ve fetálních játrech. Tato studie také ukázala, že souběžné užívání enzym-indukujících AEP zvyšuje mateřskou clearance CBZ v průměru o 50% a kombinace s VPA přibližně o 70%.

Koncentrace levetiracetamu v mateřském a pupečnickovém séru při porodu

V pilotním projektu byla v dosud nepublikovaném souboru těhotných epileptiček demonstrována vysoce signifikantní korelace mezi koncentracemi levetiracetamu v mateřském a v pupečnickovém séru. Poměr pupečnickové a mateřské koncentrace dosahoval průměru 1.13, přičemž spárované mateřské a pupečnickové koncentrace nebyly signifikantně odlišné a byla tak potvrzena volná transplacentární pasáž levetiracetamu. Monoterapie byla použita u necelé poloviny sledované skupiny těhotných žen, přičemž v referenčním rozmezí užívaném pro obecnou epileptickou populaci byly stanoveny 2/3 mateřských koncentrací a 1/3 byla nižších. Využití TDM v průběhu těhotenství má tedy i zde své opodstatnění.

Celkové shrnutí

Počet těhotných epileptiček užívajících lamotrigin, kyselinu valproovou nebo karbamazepin byl v námi sledovaných souborech zpracovaných jednotnou metodologií vyšší než ve všech dříve publikovaných studiích provedených různými metodami, u levetiracetamu se jedná o druhou největší dosud analyzovanou skupinu. Terapeutické monitorování léčiv 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. Je také zdrojem důležitých informací týkajících se např. transplacentárního přenosu antiepileptik a jejich vlivu na vyvíjející se plod. Terapeutické monitorování léčiv tak přispívá k personalizované farmakoterapii epilepsie (142).

Literatura

1. Grundmann M, Kacířová I. Personalizovaná farmakoterapie v klinické praxi. V: Rychlík I et al. Budoucnost farmakoterapie v nefrologii. 1. vydání. Vydavatelství: Mladá fronta a.s., 2015:18-30.
2. Grundmann M, Kacířová I. TDM digoxinu v klinické praxi. *Kardiol Rev Int Med* 2015;17(1):65-69.
3. Grundmann M, Kacířová I. Personalizovaná farmakoterapie digoxinem. *Vnitř Lék* 2015;61(5):406-409.
4. Grundmann M, Kacirova I, Urinovska R. Therapeutic monitoring of psychoactive drugs - antidepressants: A review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2015;159(1):35-43.
5. Grundmann M, Kacirova I, Urinovska R. Therapeutic drug monitoring of atypical antipsychotic drugs. *Acta Pharm* 2014;64:387-401.
6. Kacířová I, Grundmann M, Uřinová R. Obecné zásady terapeutického monitorování hladin psychofarmak. *Klin Farmakol Farm* 2012;26(3):131-134.
7. Kacířová I, Grundmann M. TDM antibiotik v klinické praxi. *Kardiol Rev Int Med* 2015;17(1):57-64.
8. Kacířová I, Grundmann M. Terapeutické monitorování amikacinu a gentamicinu v rutinní klinické praxi. *Vnitř Lék* 2015;61(1):33-41.
9. Kacířová I, Grundmann M. Terapeutické monitorování vankomycinu v rutinní klinické praxi. *Vnitř Lék* 2014;60(10):846-851.
10. Grundmann M, Kacířová I. Terapeutické monitorování hladin antiepileptik I. - obecné zásady, "stará" antiepileptika. *Klin Farmakol Farm* 2016;30(2):9-15.
11. Kacířová I, Grundmann M. Terapeutické monitorování hladin antiepileptik II. - "nová" antiepileptika, speciální skupiny pacientů. *Klin Farmakol Farm* 2016;30(2):16-22.
12. Buchthal F, Svensmark O. Aspects of the pharmacology of phenytoin (dilantin) and phenobarbital relevant to their dosage in the treatment of epilepsy. *Epilepsia* 1960;1:373-384.
13. 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.

14. Perucca E. Free level monitoring of antiepileptic drugs. Clinical usefulness and case studies. *Clin Pharmacokinet* 1984;9(Suppl. 1):71-78.
15. Pippenger CE, Penry JK, Kutt H. Antiepileptic drugs: quantitative analysis and interpretation. New York, PA: Raven Press, 1978.
16. 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.
17. 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.
18. Patsalos PN, Berry DJ. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs by use of saliva. *Ther Drug Monit* 2013;35(1):4-29.
19. Patsalos PN. Antiepileptic drug interactions. A clinical Guide. 2nd ed. London, PA: Springer-Verlag, 2013:437.
20. Krasowski MD, McMillin GA. Advances in anti-epileptic drug testing. *Clin Chem Acta* 2014;436:224-236.
21. 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.
22. www.sukl.cz.
23. Kacířová I, Grundmann M. Léky a těhotenství. *Klin Farmakol Farm* 2007;21(3-4): 137-143.
24. Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J. Use of antibiotics during pregnancy. *Eur J Obstet Gynec Reprod Biol* 1998;81:1-8.
25. Caro-Patón T, Carvajal A, Martín de Diego I, et al. Is metronidazole teratogenic? A meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 1997;44:179-182.
26. Merlob P, Stahl B, Kaplan B. Drug use in pregnancy and breast feeding: the role of the pharmacist. *Int J Risk & Safety Med* 1998;11:45-47.
27. Peterka M. Vitamín A a nebezpečí vzniku vrozených vad u člověka. *Zdrav Nov* 1996;45:9.
28. Kučera J. Populační teratologie. Praha Avicenum 1989.
29. Vrozené vady 1999. Zdravotnická statistika ÚZIS ČR 2000.
30. Gregor V. Teratogenní rizika v graviditě. *Prakt gynekol* 2001;3:37-40.

31. Šípek A, Gregor V, Velebil P, et al. Výskyt vrozených vad u dětí v potomstvu matek užívajících v I. trimestru gravidity medikaci v České republice v období 1996-2002. *Supplementum* 2004;1:33-41.
32. Hájek Z, Kulovaný E, Macek M. *Základy prenatalní diagnostiky*. Praha Avicenum Grada 2000:33-35.
33. Straňák Z, Janota J, Melichar J, et al. Prenatální diagnostika a léčba kongenitální diafragmatické hernie. *Čes Gynek* 1998;5:377-382.
34. Jančárková N, Gregor V. Teratogeny v těhotenství. *Čes Gynek* 2000;3:188-194.
35. Yaffe SJ, Briggs GG. Rizika podávání léčiv v těhotenství. *Gynekol po prom* Březen/Duben 2004:35-40.
36. Pennell PB. Pregnancy in women who have epilepsy. *Neurol Clin* 2004; 22:799-820.
37. Kacířová I, Grundmann M. Antiepileptika a těhotenství. *Neurol prax* 2008;9(3):182-188.
38. WHO. Epilepsy:etiology, epidemiology and prognosis.www.who.int.
39. Adab N. Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs during pregnancy and in the postpartum period. Is it useful? *CNS Drugs* 2006;20(10):791-800.
40. Jeha LE, Morris HH. Optimizing outcomes in pregnant women with epilepsy. *Cleve Clin J Med* 2005;10:938-945.
41. Penovich PE, Eck KE, Economou VV. Recommendations for the care of women with epilepsy. *Cleve Clin J Med* 2004;71(suppl 2):49-57.
42. Grundmann M, Zielinski M, Lickova R, et al. TDM of antiepileptics during and after pregnancy. *Ther Drug Monit* 1995;4:405.
43. Tomson T, Battino D. Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of newer antiepileptic drugs during pregnancy and the puerperium. *Clin Pharmacokinet* 2007;46(3):209-219.
44. Kacířová I, Grundmann M, Brozmanová H. Léková interakce mezi lamotriginem a kyselinou valproovou užívanými při porodu a během kojení. *Klin Farmakol Farm* 2010;24(4):222-225.
45. Pennell PB, Hovinga CA. Antiepileptic drug therapy in pregnancy I: gestation-induced effects on AED pharmacokinetics. *Int Rev Neurobiol* 2008;83:227-240.
46. Tomson T. Gender aspects of pharmacokinetics of new and old AEDs: pregnancy and breast-feeding. *Ther Drug Monit* 2005;27(6):718-721.
47. Patel SI, Pennell PB. Management of epilepsy during pregnancy: an update. *Ther Adv Neurol Disord* 2016;9(2):118-129.

48. Tomson T, Bonizzoni E, Craig J, et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol* 2011;10:609-616.
49. Hernandez-Diaz S, Smith C, Shen A, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology* 2012;78:1692-1699.
50. Bromley RL, Weston J, Marson AG. Maternal Use of Antiepileptic Agents During Pregnancy and Major Congenital Malformations in Children. *JAMA* 2017 Nov 7;318(17):1700-1701.
51. <http://www.eurapinternational.org>.
52. 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(2):23-28.
53. Brozmanova H, Grundmann M. First experiences with therapeutic monitoring of antiepileptics. (Article in Czech). *Cesk Fysiol* 1985;34:416.
54. Budakova L, Brozmanova H, Grundmann M, et al. Simultaneous determination of antiepileptic drugs and two active metabolites by HPLC. *J Separ Sci* 2008;31:1-8.
55. Johnson EL, Stowe ZN, Ritchie JC, et al. Carbamazepine clearance and seizure stability during pregnancy. *Epilepsy Behav* 2014;33:49-53.
56. Kacířová I, Grundmann M, Kořístková B, et al. Development of a treatment of pregnant women suffering from epilepsy in the region of Ostrava between the years 1991 and 1996. *Čes slov Farm* 2010;59(4):172-178.
57. Kacirova I, Grundmann M, Brozmanová H. Serum levels of lamotrigine during delivery in mothers and their infants. *Epilepsy Res* 2010;91:161-165.
58. 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(4):569-575.
59. 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.
60. Meador KJ, Baker GA, Finnell RH, et al. for the NEAD Study Group: In utero antiepileptic drug exposure: Fetal death and malformations. *Neurology* 2006;67:407-412.

61. Donath V. Zlyhanie farmakologickej antiepileptickej liečby. *Cesk Slov Neurol N* 2008;71/104(2):134-138.
62. Wide K, Winbladh B, Tomson T, et al. Body dimensions of infants exposed to antiepileptic drugs in utero: observations spanning 25 years study. *Epilepsia* 2000; 41:854-861.
63. Wide K, Winbladh B, Tomson T, et al. Psychomotor development and minor anomalies in children exposed to antiepileptic drugs in utero. A prospective population based study. *Dev Med Child Neurol* 2000;42:87-92.
64. Sabers A, Tomson T. Managing antiepileptic drugs during pregnancy and lactation. *Curr Opin Neurol* 2009;22:157-161.
65. Vajda FJ, O'Brien TJ, Graham J, et al. The Australian Register of antiepileptic drugs in pregnancy: changes over time in the epileptic population. *J Clin Neurosci* 2014;21(9):1478-1482.
66. Leppik IE, Rask CA. Pharmacokinetics of antiepileptic drugs during pregnancy. *Semin Neurol* 1988;8(3):240-246.
67. Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, et al. Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia* 2013;54(9):1621-1627.
68. Tomson T, Landmark CJ, Battino D. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: changes in drug disposition and their clinical implications. *Epilepsia* 2013;54(3):405-414.
69. Coughtrie MW, Burchell B, Leakey JE, et al. The inadequacy of perinatal glucuronidation: immunoblot analysis of the developmental expression of individual UDP-glucuronosyltransferase isoenzymes in rat and human liver microsomes. *Mol Pharmacol* 1988;34:729-735.
70. Collier AC, Ganley NA, Tingle MD, et al. UDP-Glucuronosyltransferase activity, expression and cellular localization in human placenta at term. *Biochem Pharmacol* 2002;63:409-419.
71. Collier AC, Tingle MD, Paxton JW, et al. Metabolizing enzyme localization and activities in the first trimester human placenta: the effect of maternal and gestational age, smoking and alcohol consumption. *Human Reproduction* 2002;17(10):2564-2572.

72. Gidal BE, Anderson GD, Rutecki PR, et al. Lack of an effect of valproate concentration on lamotrigine pharmacokinetics in developmentally disabled patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 2000;42(1):23-31.
73. Ohman I, Vitols S, Tomson T. Lamotrigine in pregnancy: Pharmacokinetics during delivery, in the neonate, and during lactation. *Epilepsia* 2000;41(6):709-713.
74. Farmen AH, Grundt J, Tomson T, et al. Intrauterine growth retardation in foetuses of women with epilepsy. *Seizure* 2015 May;28:76-80.
75. Tomson T, Ohman I, Vitols S. Lamotrigine in pregnancy and lactation: a case report. *Epilepsia* 1997;38(9):1039-1041.
76. Myllynen PK, Pienimäki PK, Vähäkangas KH. Transplacental passage of lamotrigine in a human placental perfusion system in vitro and in maternal and cord blood in vivo. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;58:677-682.
77. de Haan GJ, Edelbroek P, Segers J. et al. Gestation-induced changes in lamotrigine pharmacokinetics: A monotherapy study. *Neurology* 2004;63:571-573.
78. Fotopoulou CH, Kretz R, Bauer S, et al. Prospectively assessed changes in lamotrigine-concentration in women with epilepsy during pregnancy, lactation and the neonatal period. *Epilepsy Res* 2009;85:60-64.
79. Philbert A, Pedersen B, Dam M. Concentration of valproate during pregnancy, in the newborn and in breast milk. *Acta Neurol Scand* 1985;72:460-463.
80. Brachet-Liermain A, Demarquez JL. Pharmacokinetics of dipropyl acetate in infants and young children. *Pharm Weekblad* 1977;112:293-297.
81. Dickinson RG, Harland RC, Lynn RK, Smith WB, Gerber N. Transmission of valproic acid (Depakene) across the placenta: half life of the drug in mother and baby. *J Pediatr* 1979;94:832-835.
82. Ishizaki T, Yokochi K, Chiba K, et al. Placental transfer of anticonvulsants (phenobarbital, phenytoin, valproic acid) and the elimination from neonates. *Pediatr Pharmacol* 1981;1:291-303.
83. Nau H, Rating D, Koch S, et al. Valproic acid and its metabolites: placenta transfer, neonatal pharmacokinetics, transfer via mother's milk and clinical status in neonates of epileptic mothers. *J Pharmacol Exp Ther* 1981;219:768-777.
84. Nau H, Helge H, Luck W. Valproic acid in the perinatal period: decreased maternal serum protein binding results in fetal accumulation and neonatal displacement of the drug and some metabolites. *J Pediatr* 1984;104:627-634.

85. von Unruh GE, Froescher W, Hoffman F, et al. Valproic acid in breast milk. How much is really there? *Ther Drug Monit* 1984;6:272-276.
86. Meyer FP, Quednow B, Potrafki A, et al. Zur Pharmakokinetik von antiepileptika in der perinatalperiode. *Zent bl Gynäkol* 1988;110:1195-1205.
87. Fröscher W, Herrmann R, Niesen M, et al. Untersuchungen zum Schwangerschaftsverlauf und zur Teratogenität der Antiepileptika bei 66 Epilepsie-Patientinnen. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 1991;142:389-407.
88. Tanaka H, Takeda A, Izumi M, et al. Effects of antiepileptic drugs on delivery and early childhood-comparison among mono-therapies of valproic acid, phenytoin, carbamazepine and phenobarbital. *Rinsho Shinkeigaku* 1991;31:266-269.
89. Koch S, Jäger-Roman E, Lösche G, et al. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: drug side effects in the neonate and neurological outcome. *Acta Paediatr* 1996;85:739-746.
90. Nakamura H, Ushigome F, Koyabu N, Satoh S, et al. Proton gradient-dependent transport of valproic acid in human placental brush-border membrane vesicles. *Pharm Res* 2002;19:154-161.
91. Kaneko S, Battino D, Andermann E. Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 1999;33:145-158.
92. Atkinson DE, Brice-Bennett S, D'Souza SW. Antiepileptic medication during pregnancy: Does fetal genotype affect outcome? *Pediatr Res* 2007;62:120-127.
93. Tomson T, Marson A, Boon P, et al. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia* 2015;56(7):1006-1019.
94. Omtzigt JG, Los FJ, Meijer JW, et al. The 10,11-epoxide-10,11-diol pathway of carbamazepine in early pregnancy in maternal serum, urine, and amniotic fluid: effect of dose, comedication, and relation to outcome of pregnancy. *Ther Drug Monit* 1993;15(1):1-10.
95. De Santis M, De Luca C, Mappa I, et al. Antiepileptic drugs during pregnancy: pharmacokinetics and transplacental transfer. *Curr Pharm Biotechnol* 2011;12(5):781-788.
96. Syme MR, Paxton JW, Keelan JA. Drug transfer and metabolism by the human placenta. *Clin Pharmacokinet* 2004;43(8):487-514.
97. Löscher W, Potschka H. Drug resistance in brain diseases and the role of drug efflux transporters. *Nat Rev Neurosci* 2005;6(8):591-602.

98. Myllynen P, Pienimäki P, Vähäkangas K. Human placental perfusion method in the assessment of transplacental passage of antiepileptic drugs. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005;207(2 suppl):489-494.
99. Staud F, Cerveny L, Ceckova M. Pharmacotherapy in pregnancy; effect of ABC and SLC transporters on drug transport across the placenta and fetal drug exposure. *J Drug Target* 2012;20(9):736-763.
100. Pienimäki P, Hartikainen AL, Arvela P, et al. Carbamazepine and its metabolites in human perfused placenta and in maternal and cord blood. *Epilepsia* 1995;36(3):241-248.
101. Piafsky KM, Rane A. Formation of carbamazepine epoxide in human fetal liver. *Drug Metab Dispos* 1978;6(4):502-503.
102. Rane A, Bertilsson L, Palmer L. Disposition of placentally transferred carbamazepine (Tegretol[®]) in the newborn. *Eur J Clin Pharmacol* 1975;8:283-284.
103. Wrighton SA, Molowa DT, Guzelian PS. Identification of a cytochrome P-450 in human fetal liver related to glucocorticoid-inducible cytochrome P-450HLp in the adult. *Biochem Pharmacol* 1988;37:3053-3055.
104. Schuetz EG, Beach DL, Guzelian PS. Selective expression of cytochrome P450 CYP3A mRNAs in embryonic and adult human liver. *Pharmacogenetics* 1994;4:11-20.
105. Yang H, Lee QP, Rettie AE, et al. Functional cytochrome P4503A isoforms in human embryonic tissues: Expression during organogenesis. *Mol Pharmacol* 1994;46:922-928.
106. Hines RN, McCarver DG. The ontogeny of human drug-metabolizing enzymes: phase I oxidative enzymes. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;300(2):355-360.
107. Kuehl P, Zhang J, Lin Y, et al. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet* 2001;27:383-391.
108. Vyhldal CA, Pearce RE, Gaedigk R, et al. Variability in Expression of CYP3A5 in Human Fetal Liver. *Drug Metab Dispos* 2015;43(8):1286-1293.
109. Wlodarczyk BJ, Palacios AM, George TM, et al. Antiepileptic Drugs and Pregnancy Outcomes. *Am J Med Genet A* 2012;158A(8):2071-2090.
110. Bennett GD, Amore BM, Finnell RH, et al. Teratogenicity of carbamazepine-10, 11-epoxide and oxcarbazepine in the SWV mouse. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;279(3): 1237-1242.

111. Finnell RH, Bennett GD, Slattery JT, et al. Effect of treatment with phenobarbital and stiripentol on carbamazepine-induced teratogenicity and reactive metabolite formation. *Teratology* 1995;52:324-332.
112. Jones KL, Lacro RV, Johnson KA, et al. Pattern of malformations in the children of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med* 1989;320(25): 1661-1666.
113. Lindhout D, Höppener RJ, Meinardi H. Teratogenicity of antiepileptic drug combinations with special emphasis on epoxidation (of carbamazepine). *Epilepsia* 1984;25(1):77-83.
114. Tecoma ES. Oxcarbazepine. *Epilepsia* 1999;40(suppl 5):37-46.
115. Meijier JWA, Binnie CD, Debets RMC, et al. Possible hazard of valpromide-carbamazepine combination therapy in epilepsy. *Lancet* 1984;7:802.
116. Ornoy A, Cohen E. Outcome of children born to epileptic mothers treated with carbamazepine during pregnancy. *Arch Dis Child* 1996;75:517-520.
117. Holmes LB, Mittendorf R, Shen A, et al. Fetal effects of anticonvulsant polytherapies: different risks from different drug combinations. *Arch Neurol* 2011;68(10):1275-1281.
118. Reisinger TL, Newman M, Loring DW, et al. Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013;29(1):13-18.
119. Rambeck B, May T, Juergens U. Serum concentrations of carbamazepine and its epoxide and diol metabolites in epileptic patients: the influence of dose and comedication. *Ther Drug Monit* 1987;9(3):298-303.
120. Jiao Z, Zhong MK, Shi XJ, et al. Population pharmacokinetics of carbamazepine in Chinese epilepsy patients. *Ther Drug Monit* 2003;25:279-286.
121. Graves NM, Brundage RC, Wen Y. Population pharmacokinetics of carbamazepine in adults with epilepsy. *Pharmacotherapy* 1998;18:273-281.
122. Levy RH, Moreland TA, Morselli PL, et al. Carbamazepine/valproic acid interaction in man and rhesus monkey. *Epilepsia* 1984;25:338-345.
123. Lynch T, Price A. The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interaction, and adverse effects. *Am Fam Pys* 2007;76:391-396.
124. Panomvana D, Traiyawong T, Towanabut S. Effect of CYP3A5 genotypes on the pharmacokinetics of carbamazepine when used as monotherapy or co-

- administered with phenytoin, phenobarbital or valproic acid in Thai patients. *J Pharm Pharm Sci* 2013;16(4):502-510.
125. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2005;61(3):246-255.
 126. Saiz Diaz RA, Sancho J, Serratosa J. Antiepileptic drug interactions. *Neurologist* 2008;14:55-65.
 127. Vucicevic K, Miljkovic B, Velickovic R, et al. Population pharmacokinetic model of carbamazepine derived from routine therapeutic drug monitoring data. *Ther Drug Monit* 2007;29:781-788.
 128. Wilder BJ, Willmore LJ, Bruni J, et al. Valproic acid: interaction with other anticonvulsant drugs. *Neurology* 1978;28:892-896.
 129. Yukawa E, Aoyama T. Detection of carbamazepine drug interaction by multiple peak approach screening using routine clinical pharmacokinetic data. *J Clin Pharmacol* 1996;36:752-759.
 130. Campbell E, Kennedy F, Russell A, et al. Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2014;85(9):1029-1034.
 131. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al; NEAD Study Group. Foetal antiepileptic drug exposure and verbal versus non-verbal abilities at three years of age. *Brain* 2011;134(Pt 2):396-404.
 132. Pennell PB, Klein AM, Browning N, et al. Differential effects of antiepileptic drugs on neonatal outcomes. *Epilepsy Behav* 2012;24(4):449-456.
 133. Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, et al. Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy. *J Neurol* 2014;261(3): 579-588.
 134. Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2012;11(9):803-813.
 135. Tomson T, Palm R, Kallen K, et al. Pharmacokinetics of levetiracetam during pregnancy, delivery, in the neonatal period, and lactation. *Epilepsia* 2007;48:1111-1116.
 136. Johannessen SI, Helde G, Brodtkorb E. Levetiracetam concentrations in serum and in breast milk at birth and during lactation. *Epilepsia* 2005;46(5):775-777.

137. Johannessen SI, Helde G, Brodtkorb E. Levetiracetam in pregnancy and lactation: preliminary observation. *Epilepsia* 2004;45 (Suppl. 3):58.
138. Allegaert K, Lewi L, Naulaers G, Lagae L. Levetiracetam Pharmacokinetics in Neonates at Birth. *Epilepsia* 2006;47(6):1068-1069.
139. Bank AM, Stowe ZN, Newport DJ, et al. Placental passage of antiepileptic drugs at delivery and neonatal outcomes. *Epilepsia* 2017 May;58(5):e82-e86.
140. Ylikotila P, Ketola RA, Timonen S et al. Early pregnancy cerebral venous thrombosis and status epilepticus treated with levetiracetam and lacosamide throughout pregnancy. *Reprod Toxicol* 2015;57:204-206.
141. López-Fraile IP, Cid AO, Juste AO, Modrego PJ. Levetiracetam plasma level monitoring during pregnancy, delivery, and postpartum: Clinical and outcome implications. *Epilepsy & Behavior* 2009;15:372-375.
142. Grundmann M, Kacířová I. Význam TDM, fenotypizace a genotypizace pro správné dávkování léčiv. *Čas Lék čes* 2010;149:482-487.

Seznam in extenso publikací k tématu

habilitační práce

1. Grundmann M, Kacířová I. Terapeutické monitorování hladin antiepileptik I. - obecné zásady, “stará” antiepileptika. *Klin Farmakol Farm* 2016;30(2):9-15.
2. Kacířová I, Grundmann M. Terapeutické monitorování hladin antiepileptik II. - “nová” antiepileptika, speciální skupiny pacientů. *Klin Farmakol Farm* 2016;30(2):16-22.
3. Kacířová I, Grundmann M. Léky a těhotenství. *Klin Farmakol Farm* 2007;21(3-4): 137-143.
4. Kacířová I, Grundmann M. Antiepileptika a těhotenství. *Neurol prax* 2008;9(3):182-188.
5. Kacířová I, Grundmann M, Koříštková B, et al. Development of a treatment of pregnant women suffering from epilepsy in the region of Ostrava between the years 1991 and 1996. *Čes slov Farm* 2010;59(4):172-178.
6. 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(2):23-28.
7. Kacirova I, Grundmann M, Brozmanová H. Serum levels of lamotrigine during delivery in mothers and their infants. *Epilepsy Res* 2010;91:161-165.
8. 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(4):569-575.
9. 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.

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

Milan Grundmann¹, Ivana Kacifová^{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 odchýlkám, 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

tykajících 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 adhezen-

ci k léčbě, intra- a interindividuální variabilitu farmakokinetiky jednotlivých AE, vliv lékových interakcí a případnou toxicitu léčby. Jejím cílem je snažit se 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-

KORRESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Milan Grundmann, CSc., milan.grundmann@osu.cz
Ústav klinické farmakologie, Lékařská fakulta Ostravské univerzity
Sylabova 19, 703 00 Ostrava

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm* 2016; 30(2): 9–15
Článek přijat redakcí: 25. 5. 2016
Článek přijat k publikaci: 29. 7. 2016

HLAVNÍ TÉMA

TERAPEUTICKÉ MONITOROVÁNÍ HLADIN ANTIPILEPTIK – OBECNÉ ZÁSADY „STARŠÍ“ ANTIPILEPTIKA

minů („reference ranges“, „therapeutic ranges“, „optimal ranges“, „desirable ranges“, „affective 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 laboratorii a specifikované dolním limitem (pod kterým je terapeutická odpověď nepřítomná), 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 (tj. 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, tiagabín, 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 zmínovaných biologických materiálů (sérum, plazma, sliny) stanoveny také v moči, mateřském mléce, 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 (vysokoúčinná 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 spolupráci. Časem se mezinárodní spolupráce dále zdokonalovala a v současnosti zabezpečuje kvalitu kontroly analytických metod mnoha laboratořích zabývajících se TDM (4–6).

Antiepileptika 1. generace („klasická“, „starší“) 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 (V_d) 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 laboratorní provádějíci analýzy 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. Věť 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 věť 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 změně vazby na plazmatické proteiny, přítomnost farmakologicky aktivních metabolitů, možnost farmakodynamických interakcí se současně užívanými léky).
9. Věť v úvahu možnost aplikace konceptu individuální terapeutické koncentrace.
10. Léčit pacienta a ne sérovou koncentrací. Nikdy neprovádět klinické rozhodování pouze na základě samotné koncentrace antiepileptik. Věť v úvahu informace o pacientově anamnéze, klinických změnách 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 (%)	$T_{1/2}$ (h)	distribuční objem (l/kg)	$t_{1/2}$ (h)	referenční rozmezí v mg/l (koeficient pro přepočít na $\mu\text{mol/l}$; rozmezí v $\mu\text{mol/l}$)
ethosudimid	>90	0	1–4	0,5–0,7	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 dětí 114 \pm 40 novorozenci	10–40 (4,37; 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)
lacosamid	>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)
sulfam	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)

$T_{1/2}$ – 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 ($T_{1/2}$ 2–4 h, biologická dostupnost >90%) na rozdíl od novorozenců, kteří po perorálním podání vykazují absorpci opožděnou a neúplnou ($T_{1/2}$ 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 nazměněno močí, zbytek je metabolizován v játrech pomocí CYP P450, při-

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 \pm 40 h, 11.–30. den života 73 \pm 24 h, 31.–70. den života 41 \pm 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 důležitá zejména kvůli variabilitě jeho farmakokinetiky. Referenční rozmezí se obvykle uvádí mezi 10–40 mg/l, stále nežádoucích účinků se zvyšuje při koncentraci od 30 do 50 mg/l, toxická hladina je uváděna \geq 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 interindividuálně (2, 7–11). Na Oddělení klinické farmakologie (OKF) Fakultní nemocnice Olomouc (FNO) používáme rozmezí 15–35 mg/l.

Fenytoin (PHT)

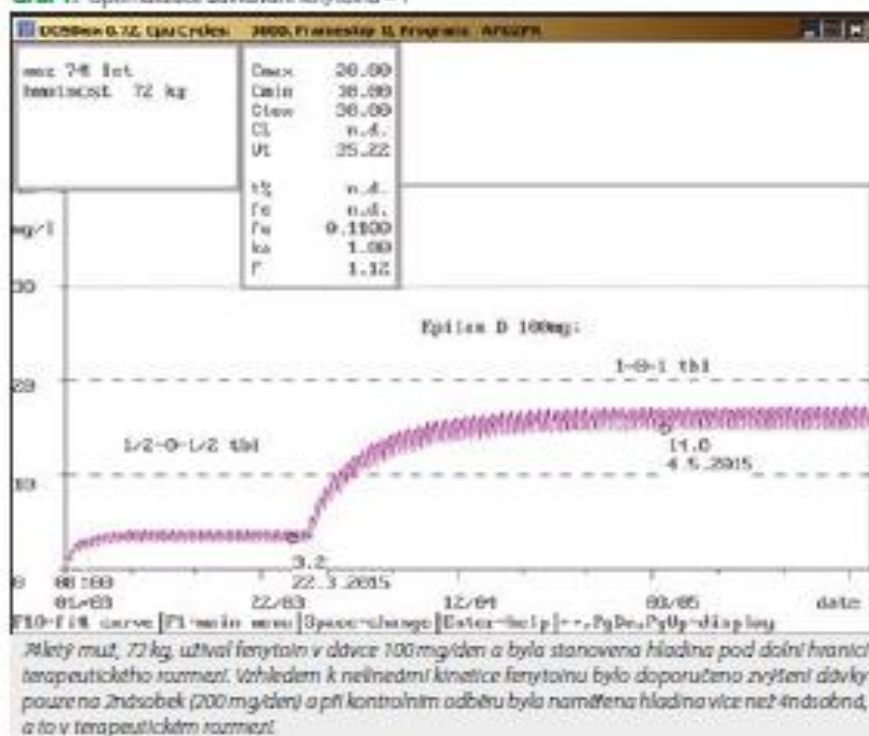
Mechanismus účinku: Fenytoin patří do skupiny hydantoinů a působí na úrovni sodíkových kanálů.

Farmakokinetika: Fenytoin je slabě kyselina s omezenou rozpustností ve vodě, která po perorálním podání prochází pomalou a poněkud nestálou absorpcí ($T_{1/2}$ 4–12 h, biologická dostupnost \geq 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 mezkomórním moku, mozku a slinách je obdobná jako hladina volného PHT v plazmě. Méně než 5% dávky je vylučováno v nazměněné 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“, „nulého

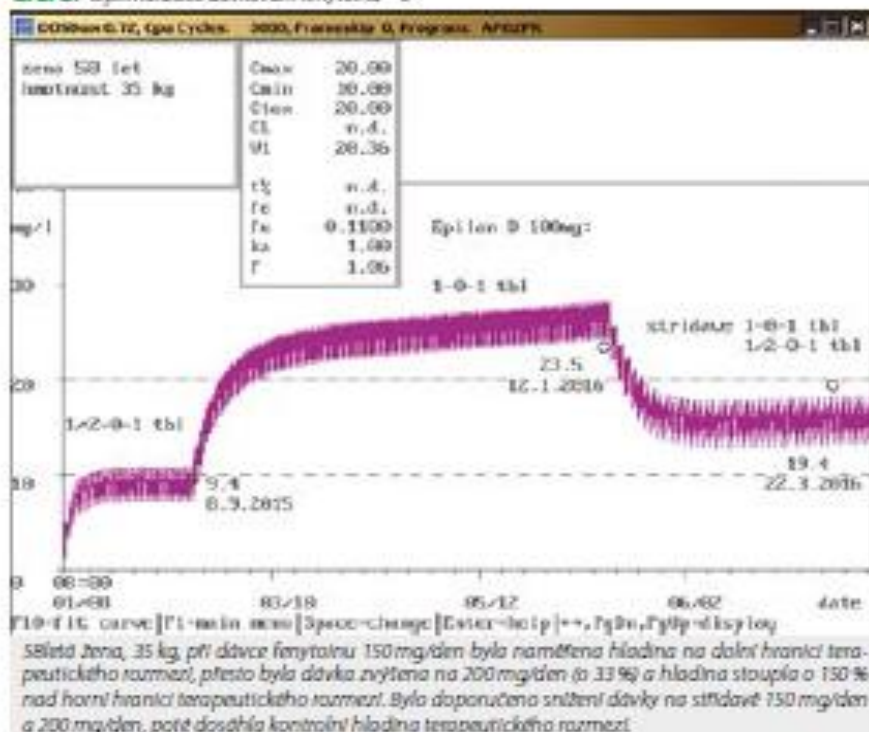
HLAVNÍ TÉMA

TERAPEUTICKÉ MONITOROVÁNÍ HLADIN ANTIPILEPTIK – OBECNÉ ZÁSADY „STARÁ“ ANTIPILEPTIKA

Graf 1. Optimalizace dávkování fenytoinu – 1



Graf 2. Optimalizace dávkování fenytoinu – 2



řadu), kdy se rychlost metabolismu snižuje se zvyšující se koncentrací. Podobně jako u několika dalších AEI 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: Nepřímá diktační vztah mezi dávkou a koncentrací, úzká terapeutická šířka 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 různými 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 dibenzozepinový 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. Vě se uvádí mezi 0,8–2,0 l/kg, koncentrace v krevu dosahuje 20–30% koncentrace v krevi. CBZ je esterativně metabolizován v játrech a pouze méně než 2% z dávky jsou vyloučena v nezměněné formě moči. 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 podléhajícím se na metabolismu 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 eliminací poločas CBZ zkracuje až 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: Nepřevídatelný vztah mezi dávkou a koncentrací, i když terapeutická síla 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 soubit CBZ s karbamazepin-10,11-epoxidem <12 mg/l. U pacientů užívajících další AE mohou být dostatečně nízké 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).

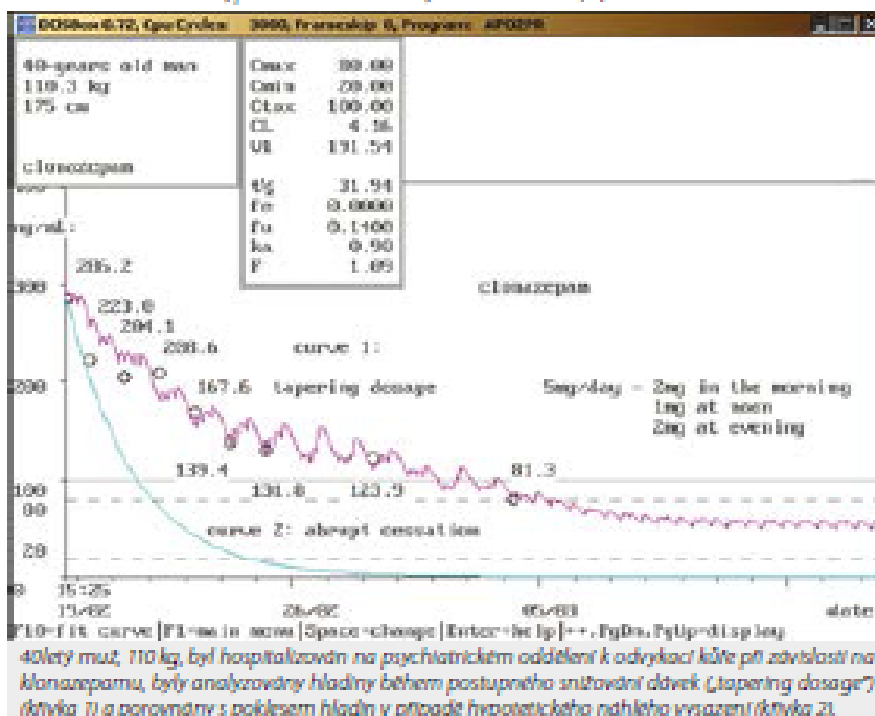
Klonazepam (CLZ)

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

Farmakokinetika: Klonazepam je rychle absorbován ($T_{1/2}$ 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)



Jasnou korelaci mezi plazmatickou koncentrací CLZ a jeho účinkem nebo toxicitou. To jsme demonstrovali na případě 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 sněšel 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 fenobarbitálu (metabolit primidonu) nemá žádný efekt na postsynaptický účinek a postsynaptickou blokádu GABA.

Farmakokinetika: Primidon je rychle a téměř úplně absorbován ($T_{1/2}$ 2–4 h u dospělých, 4–6 h

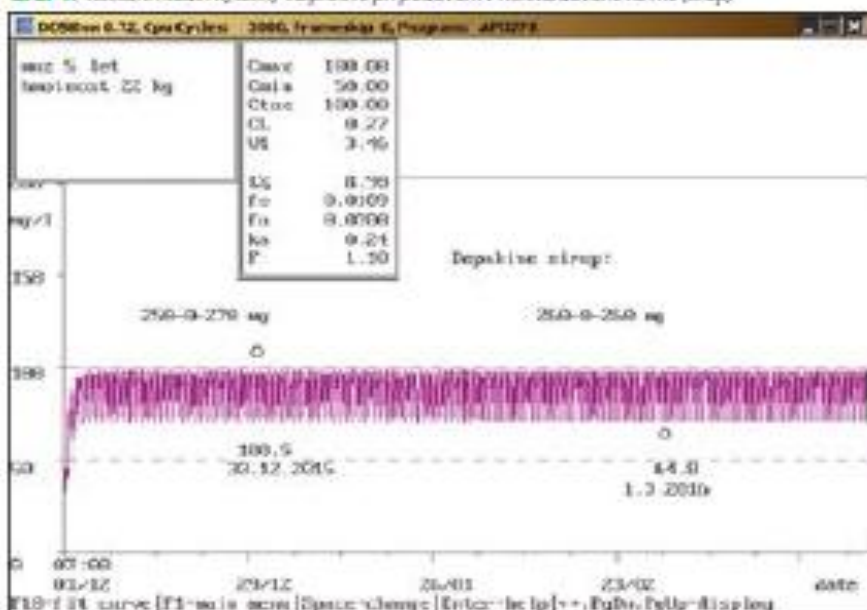
u dětí; biologická dostupnost > 90%). Vazba na plazmatické proteiny je nízká (<10%), farmakokinetika lineární. Vd dosahuje 0,5–0,8 l/kg, koncentrace v mozkomíšním moku odpovídá koncentraci naměřené v plazmě. Eliminace probíhá částečně v nezměněné formě močí a částečně přeměnou v játrech pomocí CYP2C9 a CYP2C19 na fenylo-ethyl-malonamid „PEMA“ a fenobarbitál, 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 fenobarbitálu vzhledem k jeho dlouhému eliminačnímu poločasu obvykle výrazně vyšší než PRM a PEMA.

Koncentrace PRM a klinický efekt: Jelikož je primidon metabolizován na fenobarbitál, je obtížné rozlišit efekt PRM od PB, a proto je sérová koncentrace PB používána jako základní k vedení terapie. Referenční rozmezí sérové koncentrace samotného PRM bývá většinou uváděno jako 5–10 mg/l, koncentrací fenobarbitálu 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

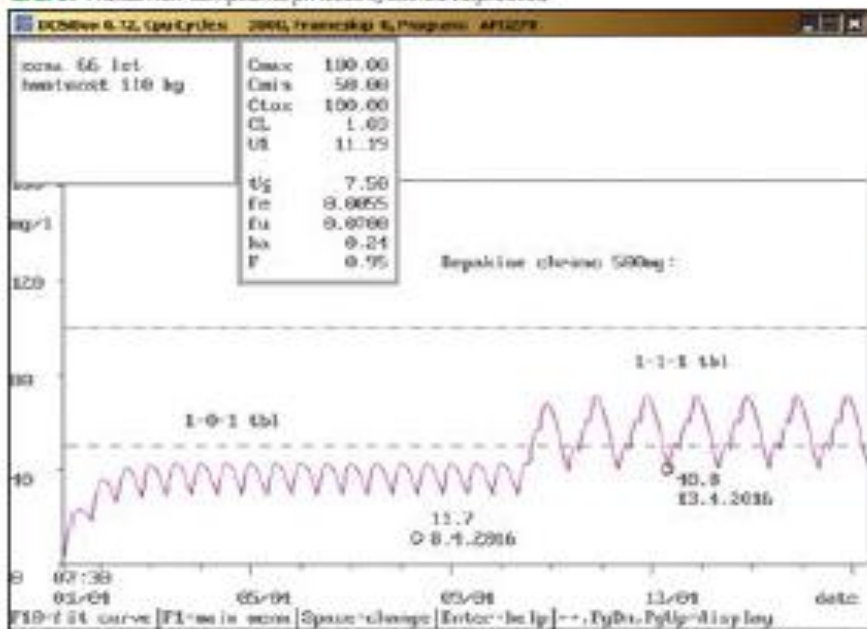
TERAPEUTICKÉ MONITOROVÁNÍ HLADIN ANTIPILEPTIK – OBECNÉ ZÁSADY „STABÁ“ ANTIPILEPTIKA

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



Skvělý 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); takováto kolísání hladin je typické při užívání kyseliny valproové v neretardované formě, a to zejména ve formě roztoku (sirup, kapky).

Graf 5. Příkaz 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 uvedenému dávkování 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 RNO používáme rozmezí 5–15 mg/l, vždy by měla být 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 napěťově 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. Vd 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 nasycitelná (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 20 %, Vd 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 příklady 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 antipileptik je uváděno referenční rozmezí, které definuje sérové koncentrace, při kterých je u většiny pacientů očekáváno dosažení optimální klinické odpovědi. Přesto však,

vzhledem k individuálním odchýlkám, 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 antipileptik, 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 (dětí a staří pacientů). Přispívá tak k personalizované farmakoterapii epilepsie.

LITERATURA

1. Buchthal F, Swinemark O. Aspects of the pharmacology of phenytoin (dilatín) and phenobarbital relevant to their dosage in the treatment of epilepsy. *Epilepsia* 1962; 1: 373–384.
2. Patvaics PN, Berry DJ, Bourgeois BF, et al. Antiepileptic drug-best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommittee on therapeutic drug monitoring, ILM Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2008; 49(7): 1230–1236.
3. Penacca I. Free level monitoring of antiepileptic drugs. Clinical usefulness and case studies. *Clin Pharmacokinet* 1984; 9(Suppl. 1): 71–78.
4. Pippenger CE, Penty JK, Kuhl H. Antiepileptic drug: quantitative analysis and interpretation. New York, PA: Raven Press, 1978.
5. Tzanacis 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(5): 420–426.
6. Williams J, Baker 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): 40–46.
7. Patvaics PN, Berry DJ. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs by use of saliva. *Ther Drug Monit* 2012; 34(1): 4–26.
8. Patvaics PN. Antiepileptic drug interactions. A clinical Guide. 2nd ed. London, PA: Springer-Verlag, 2010: 437.
9. Waszczyk MD, McMillin GA. Advances in anti-epileptic drug testing. *Clin Chim Acta* 2014; 436: 229–236.
10. Mlouchenska 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.sak.cz.
12. Kacivova I, Grundmann M, Silhan P, Bermanova H. A Case Report of Clobazam Dependence: Utilization of Therapeutic Drug Monitoring During Withdrawal Period. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(9): e10881.

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

Ivana Kadřová^{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 epilepsií. 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 onemocněním 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 interindividuelní 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 napěťově řízené sodíkové kanály.

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

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

Mezi méně významné metabolity patří oxikarbazepin (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 antipileptik 2. a 3. generace (1–6)

antipileptikum	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 $\mu\text{mol/l}$; rozmezí v $\mu\text{mol/l}$)
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 (3,92; 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 (6,88; 70–270)
perigabalin	> 90	0	1–2	0,5–0,6	5–7	0,9–14,2 (6,28; 5,6–80,2)
retigabalin	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	4–27 absence 8–12 Dravet syndrom (4,27; 17–94 absence 34–51 Dravet syndrom)
tagabin	> 90	96	0,5–2	0,8–1,0	5–9 3–4 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)
zonkamid	> 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, farmakodynamika 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 farmakodynamika 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 napěťově řízené kalciové kanály a zřejmě snižuje uvolňování excitálních 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 mozkomšním 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 věkem a sérové koncentrace 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,

HLAVNÍ TÉMA

TERAPEUTICKÉ MONITOROVÁNÍ HLADIN ANTIPILEPTIKIL – „NOVÁ“ ANTIPILEPTIKA, SPECIÁLNÍ SKUPINY PACIENTŮ

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 sérová koncentrace pohybuje v rozmezí 30–300 ng/ml pro mateřskou látku a 300–3000 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%, $T_{1/2}$ 0,5–4 h), V_d 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 CYP2C3, CYP2C19 a CYP3A4 jsou schopny katalyzovat tvorbu hlavního inaktivního metabolitu lacosamidu (D-desmethyl-lacosamid), ale hlavní izoenzym 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 ($T_{1/2}$ 1–3 h, biologická dostupnost > 95%), sérová koncentrace se lineárně zvyšuje s dávkou. Vazba na plazmatické bílkoviny dosahuje přibližně 55%, V_d 0,9–1,3 l/kg. Lamotrigin je v játrech extenzivně metabolizován konjugací s kyselinou glukuronovou 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 Ca²⁺ v neuronech částečnou inhibicí kalciových kanálů typu N a snížením uvolňování Ca²⁺ z intraneuronálních zásob, částečně antagonizuje snížení aktivity GABA- a glycinových kanálů způsobené zinkem a beta-karboliny a váže se na vezikulární synaptický protein SV2A. Nicméně, přesný mechanismus účinku levetiracetamu není v současnosti znám.

Farmakokinetika: Levetiracetam je rychle ($T_{1/2}$ 1–2 h) a téměř úplně absorbován (biologická dostupnost > 95%). Navzdory se ve významné míře na bílkoviny krevní plazmy (< 10%), V_d je 0,5–0,7 l/kg, farmakokinetika lineární. Není výrazně metabolizován, hlavní metabolickou cestou je enzymatická hydrolyza acitamidové skupiny, primární metabolit ucb LQ57 je farmakologicky neaktivní. Eliminuje se zejména renálně, přibližně 66% dávky je vylučováno v nezměněné podobě močí. Vylučování levetiracetamu probíhá glomerulární filtrace s následnou tubulární resorpcí, 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 ($T_{1/2}$ 1–2 h) s biologickou dostupností z 90%. Není vázán na plazmatické bílkoviny, V_d 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 pregabalínu jsou přímo úměrné clearance kreatininu. Eliminační poločas se pohybuje mezi 5–7 h.

Koncentrace pregabalínu a klinický efekt: Referenční rozmezí pregabalínu 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).

Retigabin (RTG)

Mechanismus účinku: Retigabin účinkuje primárně prostřednictvím aktivace draslíkových kanálů.

Farmakokinetika: Retigabin je rychle absorbován ($T_{1/2}$ 0,5–2 h) s biologickou dostupností přibližně 60%. Vazba na plazmatické bílkoviny dosahuje 80%, V_d se uvádí v rozmezí 2–3 l/kg. Eliminace retigabínu 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 příspěvkem UGT1A1, UGT1A3 a UGT1A9. V nezměněné podobě močí je vyloučeno 20–30% z podané dávky. Plazmatický poločas retigabínu je přibližně 6–10 h, farmakokinetika lineární.

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

Rufinamid (RFM)

Mechanismus účinku: Rufinamid prodlužuje inaktivní stav napěťově 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%), V_d 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 reuptaku a/nebo inhibicí GABA transaminázy. Zvyšuje také střední dobu otevření chlóridových 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%), V_d v rozmezí 1,0–1,3 l/kg. Je rozsáhle metabolizován v játrech, v moči bylo dosud nalazeno 13 různých metabolitů. Hlavními metabolickými procesy jsou demetylace a glukuronidace, za zásadní játerní koenzymy 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“, „nulého 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 $\geq 90\%$. V_d 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 koenzymy karboxyhydrázy.

Farmakokinetika: Topiramát se rychle a dobře vstřebává (T_{max} 2–4 h, biologická dostupnost $\geq 80\%$). V_d 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 koenzym CYP P450 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 a 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, V_d 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 užitečná při kontrolování compliance. Při dávkách mezi 1 000 a 3 000 mg/den je očekávána údolní sérová koncentrace v rozmezí 0,8–35 mg/l (1–6).

Zonisamid (ZNS)

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

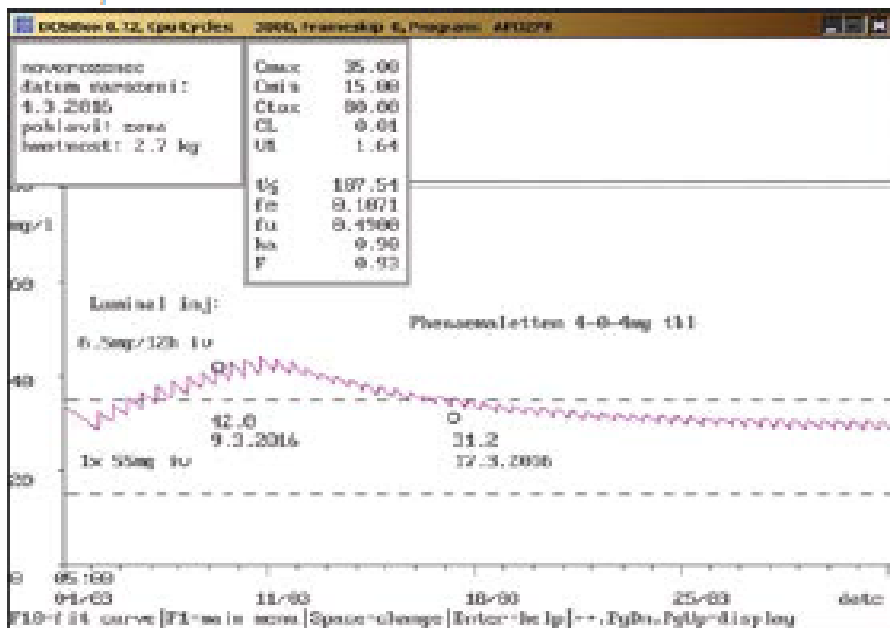
Farmakokinetika: Zonisamid je rychle a téměř úplně absorbován (T_{max} 2–5 h, biologická dostupnost $> 90\%$). V_d se pohybuje v rozmezí 1,0–1,9 l/kg, farmakokinetika je lineární. Vazba na plazmatické proteiny se uvádí mezi 40–50%, současně zonisamid vykazuje vysokou afinitu a nízkou kapacitu vazby na 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).

HLAVNÍ TÉMA

TERAPEUTICKÉ MONITOROVÁNÍ HLADIN ANTIPILEPTIK – „NOVÁ“ ANTIPILEPTIKA, SPECIÁLNÍ SKUPINY PACIENTŮ

Graf 1. Úprava dávkování fenobarbitalu u novorozence



sdělení novorozence, 2,7 kg, byla aplikována násovo-dávka fenobarbitalu 55 mg intravenózně a následně lumenal 6,5 mg ca 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 ca 12 hodin intravenózně s případným vysazením až tří dávek. Způsob aplikace byl změněn na periodický v režim dávků 2 x 4 mg a 14. den po narození byla naměřena hladina v terapeutickém rozmezí.

TDM antiépíleptik 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 léky. 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 antiépíleptik pro daný syndrom a rovněž jiných sérových koncentrací antiépíleptik. 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 (7, 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 antiépíleptikům 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 dispozici 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

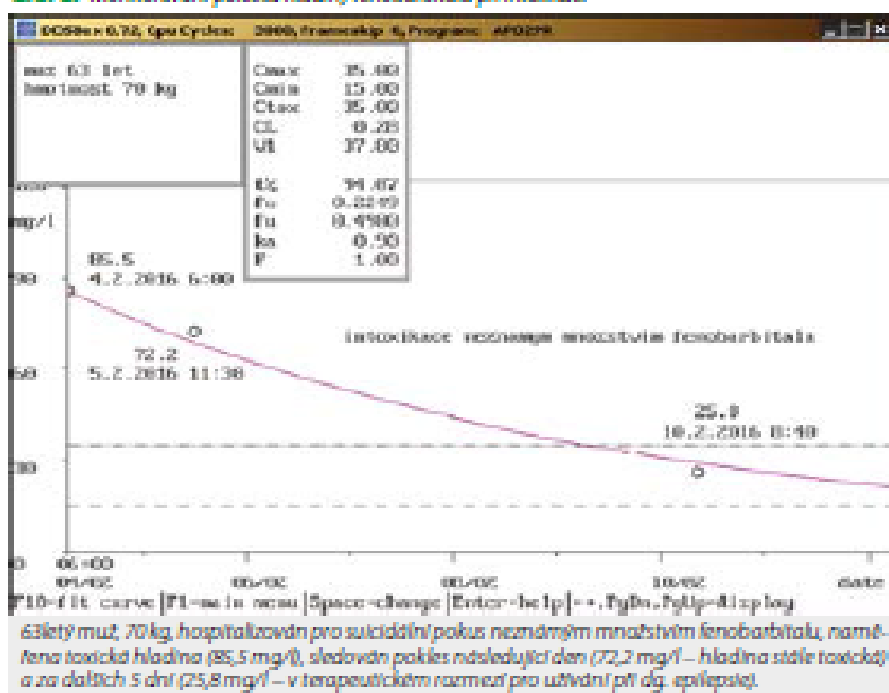
změn je různý mezi jednotlivými pacientkami. TDM prováděná během těhotenství má proto za cíl individualizovat dávkování AE pomocí identifikace změn farmakokinetiky navozené těhotenstvím. Obzvláště významná je v případě lamotriginu, kdy snížení koncentrace v důsledku indukce glukuronidace může vést ke 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 antiépíleptik zejména první 2 týdny po porodu velice užitečné. Nelze zapomenout 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 epilepsi pokračovat expozice AE cestou mateřského mléka. Děť je však AE vystaveno většinou již po celou dobu těhotenství transplantním 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 schopnosti dítěte přijaté AE eliminovat, která může být u novorozenců a kojenců snížena v závislosti na zralosti eliminujících orgánů a zdravotním stavu dítěte. Upožití AE s minimální vazbou na sérové proteiny lépe procházejí do mateřského mléka (primidon, levotiracetam, 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 kojného 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 požití jako je sedace, zhoršené snění 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 (Vd) s prodloužením eliminačního poločasu, u léčiv rozpustných ve vodě se naopak Vd 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 věkové závislé změny v absorpci a ve vazbě na sérové proteiny mohou nepodobovat 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 požití 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 lagabrin), 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 vyřezávajících AE z vazby na sérové proteiny (např. urémie) a souběžné užívání léčiv, která soutěží o stejné vazebné místo. Mnoho AE je metabolizováno 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 užítí, 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 dávky AE, které je efektivně odstraňováno dialýzou (1, 15).

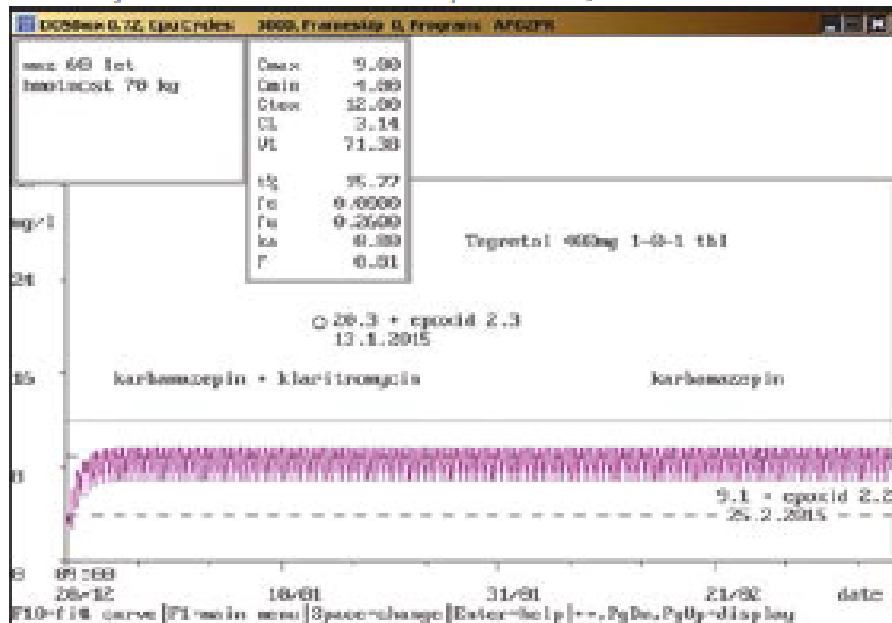
Dekompenzace záchvatů nebo suspekt-ní toxita – TDM je užitečné také u pacientů, u kterých došlo ke znovuobjevení záchvatů po dlouhé době kompenzace. Pomáhá identifikovat potenciální příčinu selhání terapie, a diferencovat mezi špatnou compliance (typicky charakterizovanou výrazným kolísáním sérových 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 generické substituce AE – stanovení sérových koncentrací před a po změně lékové formy AE nebo při generické substituci může pomoci při identifikaci

HLAVNÍ TÉMA

TERAPEUTICKÉ MONITOROVÁNÍ HLADIN ANTIPILEPTIK – „NOVÁ“ ANTIPILEPTIKA, SPECIÁLNÍ SKUPINY PACIENTŮ

Graf 3. Objektivizace léčivé interakce karbamazepinu s klaritromycinem



60letý muž, 70 kg, byl léčen karbamazepinem v dávce 2x400 mg v kombinaci s klaritromycinem a pro zhoršení stavu s projevy intoxikace karbamazepinem (závrať, ataxie) byla stanovená za týden účinná klaritromycinu hladina karbamazepinu a to výše nad horní hranici terapeutického rozmezí (karbamazepin 20,3 mg/l, v součtu s karbamazepin-epoxidem 22,6 mg/l). Při kontrolním odbětu 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 léčivé interakce mezi současně užívanými antiepileptiky, tak mezi AE a léčivy užívanými k terapii souběžně probíhajících 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, těhotná a kojící ženy, staří pacienti atd. Přestože nejsou u některých nových AE známa „referenční rozmezí“, může být ustanovena „individuální terapeutická koncentrace“, optimální pro daného pacienta.

LITERATURA

1. Patrao FN, Berry DI, Bourgeois BF, et al. Antiepileptic drugs: best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommittee on therapeutic drug monitoring. ILM Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2008; 49(7): 1209–1216.
2. Patrao FN, Berry DI. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs by use of saliva. *Ther Drug Monit* 2011; 33(1): 4–26.
3. Patrao FN. 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: 324–336.
5. Miloshevska D, Gabnar J, Vokvi T. Dried blood spots for monitoring and individualisation of antiepileptic drug treatment. *Eur J Pharm Sci* 2015; 75: 25–39.
6. www.ckl.cz.
7. Anderson GD. Developmental pharmacokinetics. *Semin Pediatr Neurol* 2010; 17(4): 208–213.
8. Kacířová J, Grundmann M. Antiepileptika a těhotenství. *Neurolog pro praxi* 2008; 9(2): 182–188.
9. Kacířová J, Grundmann M. Antiepileptika a kojení. *Neurolog pro praxi* 2008; 9(8): 252–257.
10. Kacířová J, Grundmann M, Brozmanová H. Serum levels of lamotrigine during delivery in mothers and their infants. *Epilepsy Res* 2010; 91: 161–165.
11. Kacířová J, Grundmann M, Brozmanová H. Serum levels of valproic acid during delivery in mothers and in umbilical cord – correlation with birth length and weight. *Biosci Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2015; 159(9): 569–575.
12. Kacířová J, 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* 2014; 122: 84–90.
13. Patel S, 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. Penacek C. Free level monitoring of antiepileptic drugs. Clinical usefulness and case studies. *Clin Pharmacokinet* 2004; 49(suppl. 1): 71–78.

LÉKY A TĚHOTENSTVÍ

Ivana Kacířová, Milan Grundmann

Ústav klinické farmakologie FN a ZSF OU, Ostrava

Epidemiologické studie ukazují, že většina těhotných žen užívá během těhotenství alespoň jeden lék. Teratogenní účinek léků určuje více faktorů, včetně období těhotenství v době expozice matky, dávka, cesta podání i vlastnosti samotného léku. V průběhu těhotenství se vytráří komplexní fyziologická jednotka tvořená matkou, placentou a plodem, která prochází dynamickými fyziologickými změnami. Terapeutické monitorování hladin léků v průběhu těhotenství má za cíl lépe individualizovat dávkování léků u těhotných žen.

Clíčová slova: farmakokinetika, těhotenství, teratologie, terapeutické monitorování hladin léků.

DRUGS AND PREGNANCY

Epidemiologic surveys show that most of pregnant women use at least one medication during pregnancy. Several factors determine whether a drug is teratogenic, including the gestational timing of the exposure, as well as the dose, route and nature of the drug itself. The complex physiologic unit of mother, placenta and fetus undergoes considerable dynamic physiologic changes during pregnancy. Therapeutic drug monitoring during pregnancy aims to better individualize dosing regimens of pregnant women.

Key words: pharmacokinetics, pregnancy, teratology, therapeutic drug monitoring.

Klin Farmakol Farm 2007; 21:

Fyziologické těhotenství a porod zdravého dítěte je jedno z největších přání v životě každé ženy. Jelikož však velká většina těhotných žen užívá během těhotenství nějakou medikaci ať už z důvodu akutního onemocnění nebo léčby chronické choroby, je jejich opatrnou starostí, zda je užívaná léčiva bezpečná a zda by nemohla poškodit jejich dosud nenarozené dítě. Výrobci léků však často uvádějí ve svých příbalových letáčcích, že lék je v těhotenství kontraindikován nebo před zahápním léčby je třeba pečlivě vyhodnotit, zda prospěch z léčby převáží nad možnými riziky pro plod. Povinnost lékaře je nicméně pacientku léčit, nepodání léku může v některých případech ohrozit jak matku, tak i plod. Příkladem je hypertemie, kdy zvýšení tělesné teploty matky nad 39 °C může působit teratogenně (naopak aplikace některých léků ze skupiny anticytotik je pro matku i plod naprosto bezpečná), nepodání nebo náhle vysazení anti-epileptika může u těhotné epileptičky vyvolat nebezpečný epileptický záchvat vyvolávající hypoxii embrya nebo plodu, popř. úraz vzniklý ztrátou vědomí a pádem těhotné ženy může vést k poranění plodu v lůně matky (40).

Možné teratogenní účinky léků se začaly intenzivně zkoumat a sledovat začátkem sedmdesátých let, kdy po tzv. „thalidomidové aféře“ v šedesátých letech nastal významný rozvoj teratologie. Začaly se objevovat první literární údaje o možných teratogenních účincích léků (tabulka 1) (1–4, 32). V současné době se v České republice rodí 2–3% dětí s vrozenými vadami (5). Další vrozené vady se objevují v období pozdějšího života a ochaďuje se to tak, že asi 5% jedinců má nějakou, více či méně závažnou, vrozenou vadu (6). Uvádí se, že 8–10% vrozených vad může být způsobeno afak-

tem zvrhlo prostředím, 20–25% je podmíněno multifaktorální dědičností, 6–7% známými chromozomálními abnormalitami a 7–8% mutagenními geny. U zhruba 50–60% vrozených vad zůstávají příčiny stále neznámé (7). Teratogeny (tzn. zvrhí faktory, které jsou schopny vyvolat vrozenou vadu či zvýšit její výskyt v populaci) mohou být povahy fyzikální (radiace, hypertemie), chemická (léky, alkohol, nikotín, drogy, těžké kovy), biologická (mléka), nebo metabolická (diabetes mellitus, tyreopatie nebo epilepsie matky, Rh imunitizace). Podle literárních zdrojů jsou asi 3% vrozených vad způsobena teratogenním účinkem léků (4, 8, 9). Mluvíme-li o vrozené vývojové vadě, může se jednat nejen o morfologické odchylky, ale také o tzv. nestrukturální malformace, tj. poškození některých funkcí organismu (včetně metabolické, enzymatické, biochemické a jiné poruchy). Škodlivý účinek léků a jejich metabolitů se může projevit nejen ihned po porodu, ale i později – při postnatální adaptaci, v průběhu dalšího života, dokonce i v dospělosti (vývojové problémy s poruchami kognitivními, intelektovými apod., které mohou být důsledkem nežádoucích účinků anti-epileptik u dětí matek léčených v těhotenství pro epilepsii, nebo případy adenokar-

cinomů vagíny manifestující se po pubertě u dívek, jejichž matky užívaly v těhotenství diethylstilbestrol). Účinek léčiva jako potenciálního teratogenu je závislý na několika základních faktorech: období těhotenství v době expozice matky léčivu, ganotypu matky i plodu a dávce účinné látky, která působí na plod. V období před 3. týdnem po koncepti se nepříznivý vliv teratogenu může projevit dvojnásobným způsobem – pokud dojde k rozsáhlému poškození buněk, blastocysta odumře a potrat se (jakon „vše nebo nic“), naopak při malém poškození může jedná část buněk (zdravě) nahradit část druhou (poškozenou). Kritické období zvýšené výskvnosti na teratogeny je pak mezi 3. a 9. týdnem po koncepti, kdy vznikají velké morfologické malformace. Po 9. týdnu po koncepti vznikají buď drobnější morfologické vady nebo spíše funkční defekty. Každý orgán v vyvíjejícím se zárodku má určité období, kdy je nejcitlivější k působení teratogenů, tzv. kritickou periodu, všeobecně pak lze za nejcitlivější období považovat 15.–56. den po koncepti (10), pro plody mužského pohlaví je nejcitlivější období produkováno až do 90. dne, kdy se vyvíjí mužské pohlavní orgány (30). Výjimkou je však několik léčiv způsobujících malformace plodu, jestliže je matka užívá

Tabulka 1. Teratogenní účinky některých léků (konceptus) (30)

1929 – postkonceptuální radioterapie pánevních orgánů vede k mitrociitai a jiným poruchám ve vývoji mozku (Murphy, Goetzold)
1941 – tubercia prodáváná v 1. trimestru vyvolává kongenitální malformace (Strogg)
1952 – průtaz teratogenní cytotatika aminopterinu
1954 – průtaz teratogenního vlivu diabetes mellitus matek (Polbrson)
1961 – užívání thalidomidu v 3.–8. týdnu těhotenství způsobuje ameliu a fotomeliu plodu (Lund)
1967 – průtaz teratogenního vlivu alkoholu na matky (Le moir)
1971 – diethylstilbestrol způsobuje adenokarcinom vaginy
1981 – teratogenní působení antihypertenziv blokujících korecti angiotenzinu
1985 – riziko podivných isoteriinu pro plod (Lammer)

ve druhém a třetím trimestru, jako například tetracyklin (působující ireverzibilní žlutohnědá zbarvení zubů), jód (vznik strumy), nebo inhibitory ACE a antagonisté receptoru pro angiotenzin II (zmenšení ledvy a renální vady) (16). Velký vliv na stupeň postižení zárodku má i jeho genotyp. Existuje celá řada příkladů u pokusných zvířat, že v odpovědi na teratogen existují genetická rozdíla, a i v lidské teratologii lze najít celou řadu náznaků. Například fenyltoin je prokázaným lidským teratogenem, u 5–10 % zárodků vystavených fenyltoinu se vyvine fetální hydantoinátový syndrom, asi 1/3 nose Jan některé z jeho znaků a více než polovina není poškozena vůbec (7). Dalším důležitým faktorem ovlivňujícím teratogenní potenciál léčiva je také velikost dávky, kterou matka užívá, nebo přesněji množství léčiva, jakouž je plod exponován. Expozice lékům je teratogenní pouze tehdy, když překročí určitou prahovou dávku. Všeobecně platí, že dávka léčiva způsobující dysfunkci embrya nebo plodu je nižší (nebo stejná) než dávka vyvolávající intrauterinní růstovou retardaci, která je nižší než dávka způsobující malformace. Nejvyšší je dávka fetální. Současné se dá říci, že téměř všechna léčiva mohou mít na vyvíjející se plod nežádoucí účinky, jestliže jsou matce podávány v toxických dávkách (41). Navíc akutní nebo krátkodobá podávání léčiva představuje větší riziko než chronická léčba, protože při dlouhodobé aplikaci léčiv dochází k indukci biotransformačních enzymů, které snižují toxicita účinky léčiv (17). Léčivání různých léčiv je u žen fertálního věku běžné, i když nejsou těhotná, ale během těhotenství se může spotřeba léčiv u žen zvýšit pravděpodobně díky změnám souvisejícím s těhotenstvím a obtížím, které tyto změny vyvolávají (11). Výzkumem v minulých desetiletích se zjistilo, že spotřeba léčiv během těhotenství roste od roku stoupá, v nedávné francouzské studii se například ukázalo, že 90 ze 100 těhotných pacientek užilo během těhotenství alespoň jeden lék na předpis a podle tohoto průzkumu každá žena během těhotenství průměrně užila 13,6 různých léků (12–15). Nejčastěji užívanými léky jsou antimikrobiální léky, antiepileptika, anxiolytika a analgetika (16).

Výskyt vrozaných vývojových vad je i navzdory zvyšující se chemizaci prostředí i většího množství léků užívaných těhotnými ženami prakticky stejný. Toxicita chemických látek se spíše projevuje narušením reprodukčního procesu, tj. v neplodnosti, spontánních potratech, mrtvorozenosti, nízké porodní hmotnosti či nezralostí, než vrozanými abnormalitami plodů (10). Pouze několik léčiv, pokud se podávají v typických dávkách v průběhu kritických period těhotenství, je prokázanými nebo pravděpodobnými teratogeny (27, 33) (tabulky 5 a 6). Na druhé straně je však málo léků, o kterých můžeme

Tabulka 2. Fyziologické změny během těhotenství a jejich důsledky na hladiny léků (34)

Parametr	Důsledek
↑ celková tělesná voda, extracelulární tekutina	změněná distribuce léků
↑ tuková tkáň	↓ eliminace liposolubních léků
↑ srdeční výdej	↑ hepatární průtok v součtu k ↑ eliminaci
↑ renální průtok a glomerulární filtrace	↑ renální clearance léků primárně vylučovaných v nezměněné podobě močí
změněná aktivita cytochromu P450	změněná rychlost absorpce a hepatární eliminace
↓ mateřský albumin	změněná volná frakce, zvýšená dostupnost léků pro hepatární eliminaci

Tabulka 3. Kategorizace bezpečnosti léčiv v těhotenství podle FDA (38,39,40)

Kategorie léčiv	Riziko léčiv
A (nejbezpečnější)	Kvalitní humánní studie léčiv v těhotenství neprokázaly žádné riziko pro těhotnou, embryo a plod. Léčivo je zcela bezpečné během celého těhotenství.
B	U těchto léčiv nebylo prakticky prokázané riziko pro plod. Platí zde: 1. Veškerá dobře provedená studie neprokázaly u lidských embryí a plodů výskyt abnormalit. 2. Na rozdíl od kategorie A sem však již spadají léčiva: a) u kterých byly buď pozorovány nežádoucí účinky u zvířecích embryí b) nebo v případě absence kvalitních humánních studií nebyla u zvířecích studií pozorována rizika ohrožení plodu. Praktická možnost postižení plodu v praxi je vyloučena, protože teratologické riziko ovlivnění plodu zůstává.
C	U těchto léčiv podávaných během těhotenství riziko zasažení lidského plodu nebylo vyloučeno. Platí zde: 1. Neexistuje dostatek kvalitních obsáhlých humánních studií. 2. Současné studie na zvířatech u této kategorie léčiv: a) buď prokázaly poškození a zasažení plodu zvířat, b) nebo neexistují kvalitní studie na zvířatech. Je zde již možnost postižení plodu, ale potřební údaje přínos léčiv by mohl převážit potenciální riziko pro plod.
D	Existuje zcela pozitivní důkaz rizika pro plod. Studie u lidí, data ze šetření nebo postmarketingová data jasně prokázaly rizika. Nicméně v jistých případech může přínos užít léčiva převážit potenciální riziko pro plod. Například použití léčiva v život ohrožujících případech, u velmi vážných onemocnění, kdy použití bezpečnějších léčiv není možno (neexistují bezpečnější léčiva), nebo kdy tato bezpečnější léčiva nejsou v dané situaci dostatečně účinná.
X (kontraindikované)	Léčiva přísně kontraindikovaná v těhotenství. Studie u lidí, data ze šetření nebo postmarketingová data jasně dokazují vrozané abnormality u plodů a dalších tkání, které zcela převážují nad jakýmkoliv možným terapeutickým přínosem pro pacientku.

s jistotou říci, že jejich podávání je během těhotenství zcela bezpečné (10). Je také třeba těhotnou ženu poučit, že u homeopatik „přírodních“ léků typu různých čajů, bylinných směsí a podobných volně prodávaných přípravků, nebyl na rozdíl od průmyslově vyráběných chemicky jasně definovaných přípravků jejich vliv na plod nikdy sledován a je zcela neodhadnutelný vzhledem ke směsi většího množství biologicky aktivních substancí (26). Tyto přípravky by měly být proto používány pouze se souhlasem ošetřujícího lékaře. Používá se několik schémat, kategorizačních léky z hlediska bezpečnosti jejich používání v těhotenství. Asi nejmájmější je kategorizace americké lékařské agentury FDA (Food and Drug Administration), kde jsou léky rozděleny z hlediska teratogenního potenciálu do 5 skupin (tabulka 3). Léky označené symbolem A jsou zcela bezpečné během celého těhotenství (tabulka 4), léky se symbolem X (tabulka 4) jsou v těhotenství přísně kontraindikované. Většina léků předepisovaných těhotným ženám patří do kategorie B, případně C. Zásadním problémem však stále zůstává nedostatek informací o možných negativním působení léků. Pouze u 1 % léků jsou naše informace o možném teratogenním působení dobré, v dalších 9 % uspokojivé a u 90 % nedostatečné nebo vůbec žádné (31). Určení teratogenního účinku jakýchkoliv léků, tedy ani léků, nelze potvrdit zkoumáním jednotlivého případu vrozané vady. Z tohoto důvodu je nutné mít k dispozici fungující registraci vrozaných vad celé republiky v kombinaci s funkcí registrací perinatologických údajů o rodičce i novorozenci a dostupností údajů o podávané medikaci těhotným ženám. Nutností se v současné době stává mezinárodní spolupráce v rámci registru případů vrozaných vad v potomstvu žen užívajících v těhotenství xenobiotika (7).

Komplexní fyziologická je dílnka, kterou vytváří mateřský organismus, placenta a fetus, prochází během těhotenství významnými dynamickými fyziologickými změnami.

Matěřskou a fetální tkání na lék podaný během těhotenství ovlivňují dva základní faktory:

1. změny v absorpci, distribuci a eliminaci léku v mateřském organismu způsobené fyziologickými změnami v těhotenství (tabulka 2),

Tabelka 4. Léky zařazené do kategorie A a X (27)

A	X
	acétofen, aminoglykosin, abrovestatin
	benzidolamin, bezarolon, bosentan
dřítit draselný	cefvestatin, cigaretný kouř, ciguatera
dihydrochalsydrin, doxylamin	danazol, demekartim, dienestrol, diethylstilbestrol, dihydroergotamin
ergokalciferol	ergotamin, estroliam, estradiol, konjugované estrogény, estron, etanol, etinyl estradiol, eto linat
	fluorouracil, flucyloksolon, fluzopam, fluvastatin
glukonát draselný	
chlorid draselný	chondrol, chlorotritanon
	isotretinoin
jodotyln	jodovaný glycerol
kyselina listová, kyselina pantotemová	klomifen, kokain, kumarinové deriváty
lavofyacin, lityronin, lioth	lofuronid, luprolid, lovestatin
	marhuana, medroxyprogesteron, mestranol, metolozol, metylfenobeton, mlé přislon, misoprostol,
niacin, niacinamid	norahindron, norahindrol, norgestrel
	orální kontraceptiva (estrogenní/progestogenní hormony)
pyridoxin	phenoxylidin, pikamylon, pravastatin
	quazepam, quinin
ribavirin	ribavirin
	salmastatin, sodium jodid 125 (131 I)
tiamin, tyroglobulin, tyroid	tasarolon, tetracypam, tetrasteron, talidomid, tiazolam
vitamíny: A, B ₂ , C, D, E	vakcíny: neštovice, příušnice, spalničky, zardánky, TC-83 ve rozrušené emulzi
	warfarin

Vysvětlivky:

- a – při používání dávce vyšší než je denní doporučená dávka, kategorie C nebo D
- b – užíván ve velkém množství nebo déle dobu
- c – kategorie X pouze podle výroby, jinak kategorie C nebo D
- d – při jiném než mediálním použití
- e – při používání dávce vyšší než je denní doporučená dávka, kategorie X

2. **laktoplacentární jednotka**, která ovlivňuje množství léku procházejícího placentou, podíl léku metabolizovaného placentou, a distribuci a eliminaci léku plodem.

Změny v kinetice léku způsobené

fyziologickými změnami v mateřském organizmu:

a. **compliance**: snížená compliance těhotných žen, ke které dochází z důvodu nedostatečné a nesprávné informovanosti o používání léků v těhotenství a z toho vyplývajícího nadměrného strachu z teratogenního rizika i u dobře tolerovaných léků, se může podílet na nižších hladinách léků v těhotenství (16).

b. absorpce:

- **gastrointestinální** – nauzea a zvracení, často se vyskytující v prvním trimestru, mohou být příčinou nižších hladin léků. Snížením kyselá žaludeční sekrece o 40% společně se zvýšením mukózní sekrece dochází k vzestupu žaludečního pH s následnou změnou ionizace slabých kyselin a zásad. Zvýšená hladina progesteronu je zodpovědná za zpomalení intestinální motility, následkem čehož je prodloženo vyprázdnování žaludku

a střeva asi o 30–50%, což může ovlivnit T_{max} a být klinicky významné v případě potřeby rychlého dosažení účinku léku po perorálním podání (10, 35).

- **pulmonální** – může být urychlena absorpce inhalovaných farmak na základě zvýšení respiračního objemu a zvýšení minutové ventilace (20). Ukazuje se, že by pravidelně měly být během těhotenství redukovány dávky lékových anestetik, jak bylo demonstrováno v případě halotanu nebo isofluranu (44).
- **parentální** – je snížena absorpce léků po intramuskulárním podání z důvodu zřídka odtoku venózní krve z dolní části těla (20).

c. distribuce:

- **distribuční objem** může být v průběhu těhotenství zvýšen až o 50% jako výsledek plasmatické objemové expanze. Živý je se množství celkové tělesné vody až o 8l, z čehož připadá 60% na placentu, plod a plodovou tekutinu, 40% na mateřské tkáně. Živý je se srdeční výdej, stoupá průtok krve ledvinami a dělohou. Důsledkem těchto změn je pokles maximálních sérových koncentrací (C_{max}) mnoha léků, zejména hy-

drofiních s malým distribučním objemem (10, 35).

- **vazba na plasmatické bílkoviny**: s pokračujícím těhotenstvím dochází k fyziologické diluční hypoalbuminemií (22), a současně také steroidy a placentární hormony obsazují vazebná místa na albuminu, a tím snižují jeho vazebnou kapacitu pro léky. Stoupá proto hladina tzv. volné frakce léku (navázaná na albumin), která je aktivní. Poněvadž stanovujeme většinou jen celkovou hladinu různých léků, náleží nižší hladiny (ale možnoet vyšší koncentrace volné frakce) může vést k chybné interpretaci s následným z výšením dávky. Očekávaný zvýšený účinek léku však na druhou stranu může být ovlivněn rychlejším metabolizmem volné frakce a tím zvýšením clearance léků. Klinický význam může být tyto změny zejména u léků s vysokou vazbou na albumin (salicyláty, valproát, karbamazepin, fenytoin atd.). Na rozdíl od albuminu se v mateřském organizmu během těhotenství nemění sérová koncentrace α -1-acid glykoproteinu. Jelikož však dochází ke snížení tohoto glykoproteinu u plodu, je volná frakce léků bazická povahy u plodu vyšší (10, 35).

d. eliminace:

- **hepatální**: v průběhu těhotenství je z výšena aktivita některých isoenzymů cytochromu P450 (CYP2A4, CYP2D6, CYP2C9) a isoenzymů uridin-difosfát-glukuronosyl-transferázy (UGT1A4 a UGT2B7), naopak se snižuje aktivita isoenzymu CYP1A2 a CYP2C19. Aktivita těchto enzymů je však ovlivňována jak genotypem matky, tak negativními faktory jako je kouření, souběžná onemocnění nebo přítomnost jiných léků (36).
- **renální**: dochází ke zvýšení plasmatického průtoku ledvinami o 25–50% a glomerulární filtrace o 50%, což může být provázáno zvýšenou exkrucí léků, která jsou v nazmánané podobě primárně vylučovány močí, např. digoxin, penicilin, lithium (35).

Fetoplacentární jednotka

a. funkce placenty:

Placenta tvoří spojovací článek mezi cirkulacemi dvou odlišných jedinců. Její hlavní funkcí je přenos živin a kyslíku od matky k plodu a napomáhání při odstraňování odpadních látek z plodu do organizmu matky. Hraje důležitou roli v syntéze hormonů, peptidů a steroidů, které jsou velmi významné pro zdáný průběh těhotenství. Funguje také jako bariéra k ochraně plodu před xenobioty-

Tabulka 5. Léky, které mají podle dlouhodobého sledování u lidí v terapeutických dávkách teratogenní účinky (41)

Lék	Choroba matky	Nejvýznamnější období	Nežádoucí účinky
ACE inhibitory: benazepril, captopril, cilazapril, enalapril, enalaprilát, lisinapril, lisinopril, moxipril, perindopril, quinapril, ramipril,trandolapril	hypertenze	2. nebo 3. trimestr (od 13. týdne)	oligohydramnion, intrauterinní růstová retardace, renální selhání ledvin, hypotenze, hypoplasie plic, zmenšení ledvy, kožní kontrakтуры, úmrtí
Amlodaron	poruchy rytmu	od 10. týdne	neonatální dysfunkce štítné žlázy, struma
Aminopterin (≥ 1–3 mg/den)	malignita	organogeneze (18.–60. den)	CNS, defekty končetin a sliznic
Antiepileptika: karbamazepin, klonazepam, etosuzimid, fenobarbital, fenytoin, primidon, trimetadion, lysolna veproxol	epilepie	organogeneze (18.–60. den)	CNS, kardální, oční, gastrointestinální a urogenitální defekty, facální dysmorfismus, digitální hypoplasie, růstová retardace
Kumarinové deriváty: dikumariol, warfarin	tromboembolická porucha	defekty CNS: není známo ostatní defekty: 2. část 1. trimestru (5.–9. týden)	nasální hypoplasie, ležkování epifýzy, ventrikulární abnormality, zraťkové defekty, defekty CNS, kožní hematomy, intrakraniální hemoragie, růstová retardace, narození mrtvého plodu
Cyklofosfamid	malignita, neplod po transplantaci	organogeneze (18.–60. den)	skolebitální a zraťkové defekty, rozštěp patra
Danazol (≥ 200 mg/den)	endometrióza, fibrocystická choroba prsu, hereditární angioedém	není známo	virilizace zevních genitálií plodu ženského pohlaví
Dioxyketilberostrol (1,5–150 mg/den)	ovariální insuficience, postkoitalní kontracepce	1. a 2. trimestr (1.–24. týden)	vaginální a vnitřní kardionom u žen, abnormality genitálního traktu u mužů a žen
Indometacin	hosolka, zraťk, plobasný porod, hydramnion	2. nebo 3. trimestr (od 13. týdne)	oligohydramnion, anurie, plobasný uzavřelý ductus arteriosus, nekrotizující enterokolitida
Lithium	mentální poruchy	organogeneze (18.–60. den)	kardální defekty, zejména Ebsteinova anomálie trikuspidální chlopně
Meflokozol (≥ 12,5 mg/týden)	malignita, revmatické choroby	organogeneze (18.–60. den)	voňé fontanely, abnormální tvar hlavy, kraniosynostózy, zraťkové a skeletální defekty
Metylnové modř (intraamniální injikce)	vícečetné těhotenství (jako pomůcka při amniocentéze)	2. trimestr, kdy je amniocentéza obvykle prováděna	jejunální atazie
Penicilamin	cystinurie, revmatická artritida	není známo	abnormality pojivové tkáně podobné cutis laxa s rozvořenou kůží, hemie, voňé klouby, ploché obličej, malá brada
Quinin (≥ 2 g/den)	klebe nohou, malária	1.–3. trimestr (od 1. týdne)	huchole, poňat
Releoktívní jod (296–8325 MBq)	karcinom nebo onemocnění štítné žlázy	konec 1. trimestru až 3. trimestr (od 10. týdne)	leťální hypotyreoidismus a struma
Ritnololy (paralenol): acetolín, orolínat, isotalinolol	kožní choroby	organogeneze (18.–60. den)	defekty CNS a uší, mikrognathia, rozštěp rtu/patra, kardální defekty, defekty velkých očí, abnormality thymu, anomálie očí, defekty končetin
Tetrazyklinové deriváty: chlorotetrazyklín, demeklotetrazyklín, doxytetrazyklín, metazyklín, minoxyklín, oxytetrazyklín, tetrazyklín	infekce	2. nebo 3. trimestr (od 13. týdne)	vznik skřev na pevné dentici
Telidomické	insomnie, orofaryngolíní a esofageální stenóza spojené s AIDS, imunopatologické choroby, patologický stav štíp-hostitel	organogeneze (27.–40. den)	zmenšení končetin, kardální, urogenitální, renální, orofaciální, zraťkové a gastrointestinální defekty, anomálie hlavových nervů, abnormálně malé uší

ky z kve matky, nicméně představa, že placenta tvoří nepropustnou překážku proti většině léků, se ukázala jako ne správná. Bylo prokázáno, že téměř všechny léky, které jsou užívány během těhotenství, proniknou v určité míře do cirkulace plodu. Na transplacentární výměně se podílí pasivní difúze, facilitovaná difúze, aktivní transport, fagocytóza i pinocytóza. Hlavním transportním mechanismem je pasivní difúze, při které jsou významnými faktory fyzikálně-chemická vlastnost léků, jako je rozpustnost v tucích, polarita a molekulární hmotnost, a také stupeň vazby na plasmatické proteiny. Lépe procházejí léky vysoce rozpustné v tucích, neionizované a s nízkou molekulární hmotností, vstupuje pouze jejich volná frakce (naváza-

ná na plasmatické proteiny). Léky s molekulární hmotností > 500 Da často procházejí neúplně, při molekulární hmotností > 1000 Da (např. hepariny) procházejí velice omezeně. Jelikož však většina léků má molekulární hmotnost < 500 Da, velikost je pro transport přes placentu jen výjimečně limitujícím faktorem. Při pasivní difúzi molekuly prostupují ve směru koncentračního gradientu, tento způsob transportu nevyžaduje dodávání energie, není saturabilní a nedochází zde ke kompetitivní inhibici. Konečným výsledkem je rovnovážná koncentrace na obou stranách placenty. Na rozdíl od prosté difúze má facilitovaná difúze jako transportní mechanismus jen minoritní význam v případě několika léků. Vyžaduje přítomnost přenašečů v placenta,

v případě vysokých koncentrací zde může dojít k saturaci, systém však nevyžaduje dodávku energie. Konečným výsledkem je také rovnovážná koncentrace na obou stranách placenty. Tento způsob transportu se částečně uplatňuje v případě ganciklovinu, celalosporinu celalaxinu a glukokortikoidů. Aktivní transport se naopak ukazuje významným u zvyšujícího se počtu léků, které jsou „pumpovány“ skze placentu pomocí různých transportérů lokalizovaných jak na fetální, tak na materské straně trofoblastu. Tyto proteínové „pumpy“ vyžadují dodávku energie, obvykle z hydrolyzy adenosin-trifosfátu (ATP) nebo pomocí transmembránového elektrochemického gradientu (Na⁺, Cl⁻, H⁺), mohou pracovat proti koncentračnímu gradientu a bý-

Tabulka 6. Léky s nově uznaným teratogenním potenciálem u lidí (41)

Lék	Choroba matka	Nejvíce rizikové (či jiné) období	Riziko pro embryo nebo fetus	Poznámky
Flukonazol (chronická paronitální dávky, 400–800 mg/den)	mykotioidní infekce	1. trimestr (1.–12. týden)	Popsány případy 4 dětí s podobným vzácným typem kongenitálních anomálií (brachycefalie, abnormality obličeje, abnormální vývoj lebky, rozštěp patra, ohnutí límce, zkrácení žebra a dlouhých kostí, arthrogryposis, vzrušení srdeční vazy)	1. Riziko se jeví pravděpodobnější při chronické paronitální léčbě vysokých dávkách 2. Jedná se o roční dávku (150–200 mg) je nepravděpodobné jako příčina teratogenního rizika
Methimazol (obvyklé terapeutické dávky)	hypertyroidismus	1. trimestr (1.–12. týden)	Aplasie duté trubice, hypoplasie lebky, dystrofia štítné a nadpočetné prsní bradavky. Případy 3 dětí ukázaly charakteristický typ malformací zahrnující faciální dysmorfismus, dočasnou kómu na hlavě, závažnou hypoplasii prsních bradavek, atrofie choan, esophageální atrezie, opoždění psychomotorického vývoje a růstovou retardaci.	1. Riziko fetální strumy nebo kongenitálních anomálií je malé 2. Neléčený nebo nedostatečně léčený hypertyroidismus matky během těhotenství může vést k život ohrožujícím komplikacím z tyreotoxikózy a ke zvýšenému riziku fetálního úmrtí 3. Fetální hypotyroidismus a struma jsou nepravděpodobně způsobeny kómkou methimazolem před 10. týdnem po koncepti, kdy fetální štítná žláza začíná fungovat
		2.–3. trimestr (od 10. týdne)	Děti matek léčených během těhotenství methimazolem pro Gravesovu chorobu mají větší riziko hypertyroidismu způsobeného placentálním přenosem imunoglobulinů stimulujících štítnou žlázu, jakož i hypotyroidismu a strumy způsobené léčbou	
Misoprostol (obvyklé terapeutické paronitální dávky)	vředová choroba, uvolnění děložního čípku během porodu, ukončení těhotenství	1.–2. trimestr (1.–24. týden)	Maxilární syndrom, dočasná kóma, arthrogryposis multiplex congenita, talipes equinovarus	1. Riziko kongenitálních anomálií vyplývajících z užívání drogy bylo spojováno s neúspěšnými pokusy vyvolat potrat v bazálním stádiu těhotenství 2. U novorozenců lze u dětí dostávajících misoprostol pro uvolnění děložního čípku během porodu a vyvolání zánětu porodu křečové píštěl kromě toho pozorovat žádné shodné nežádoucí účinky
Trimetoprim (obvyklé terapeutické dávky)	bakteriální infekce, pneumonie (pneumocystis carinii)	1. trimestr (1.–12. týden)	dobry naurální trubice, rozštěpy v oblasti úst, hypospadie, kardiovaskulární defekty	Absolutní riziko dočasných naurálních trubice u dětí žen léčených trimetoprimem během prvních 2 měsíců těhotenství je asi 1%.

vají saturabilní. Léky, které jsou transportovány pomocí tohoto systému, jsou často strukturálně podobné endogenním substrátům. Existuje celá řada těchto aktivních transportérů jako například P-glykoprotein, jehož fyziologickou funkcí v placentě je přenos hydrofobních sloučenin z fetálního do mateřského organismu (substráty jsou například digoxin, cyklosporin, sirolimus, terfenadin, vinorelbin, vinblastin, dexamethazon, terfenadin atd.). Multidrug resistance proteins 1–3 (podílí se na přenosu nekonjugovaných aniontů a lipofilních glutathionových, glukuronových a sulfátových konjugátů z fetálního do mateřského organismu, substráty jsou například metotrexát, atoposid, vinkristin, vinblastin, cisplatin, paracetamol, ampicilin atd.). Monocarboxylate transporters (funkcí je přenos laktátu a pyruvátu z fetálního do mateřského organismu, substrátem je kyselina mléčková). Sodium/multivitamin transporter (přenos biotinu a pantothenátu z mateřského do fetálního organismu, substráty jsou karbamazepin a primidon), a další. Při tomto typu transportu může docházet jak k lékovým interakcím (v případě kompetice dvou léků o stejný transportér), tak mohou některé léky interferovat s aktivním transportem některých endogenních látek nezbytných pro vývoj plodu. Pinocytóza a fagocytóza se vzhledem k tomu, že jsou příliš pomalé, při transportu léků přes placentu víceméně neuplatňují. Placenta

je také orgánem, který se podílí na metabolismu léků, nicméně se ukazuje, že pro většinu léků je placentální metabolismus pouze podružný a není významným faktorem, který by limitoval jejich průnik. V placentě se nacházejí enzymy, uplatňující se při metabolismu léků v reakcích I. i II. fáze, jejichž hladiny v průběhu těhotenství kolísají. V reakcích I. fáze jsou to zejména isoenzymy cytochromu P450 (CYP), které se účastní metabolismu celé řady léků a jiných toxinů, a to CYP 1A1, 2E1, 3A4, 3A5, 3A7 a 4B1. Nacházejí se v mitochondriích a endoplazmatickém retikulu buněk trofoblastu, jejich typ a množství závisí na periodě těhotenství a zdravotním stavu matky. Obecně se jeví, že větší množství izoenzymů cytochromu P450 se objevuje v prvním trimestru než na konci těhotenství. O enzymech reakcí II. fáze je známo mnohem méně, ukazují se však, že některé enzymy, zvláště uridylcitosylglukuronosyltransferázy (UGTs), mají významnou roli v metabolické aktivitě placenty. Uplatňují se při konjugaci xenobiotik s kyselinou glukuronovou, kdy vznikají polární metabolity, které se snadněji vylučují. Transplacentální přenos léků může být vyvolán i terapeutyky při léčbě plodu ještě před porodem. Například u supraventrikulární tachykardie plodu, která je nejčastější život ohrožující fetální arytmií vyžadující léčbu před porodem, může být provedena farmakologická kardioverze in utero pomocí

srdečních glykosidů podaných matce. Nejčastěji je to digoxin, někdy v kombinaci s flekainamidem, amiodaronem nebo jinými antiarytmiky. Digoxin je významným substrátem P-glykoproteinu, a v případě jeho současně podávání s verapamilem při léčbě fetální tachyarytmie může verapamil zablokovat placentární eflux digoxinu P-glykoproteinem a zvýšit tak přenos digoxinu do plodu (24).

b. kinetika léku v plodu:

V průběhu těhotenství klesá koncentrace albuminu u matky, zatímco fetální albumin postupně narůstá a může být v době porodu dokonce vyšší než u matky (25), navíc fetální a novorozenecký albumin váže některé léky méně než mateřský (například ampicilin, benzylpenicilin), některé naopak více (salicyláty). Méně vázané léky na albumin (například digoxin, ampicilin) lépe překonávají placentární bariéru a dosahují vyšší celkové koncentrace v plodu, než vysoké vázané látky (například dicloxacilin), které mají naopak vyšší koncentraci v séru matky. Mateřská krev má pH vyšší než krev fetální, proto slabě báza, která jsou méně ionizovány, pronikají dobře placentou, avšak při kontaktu s kyslejší fetální krví se více ionizují, dochází k poklesu fetální koncentrace, která vede ke koncentračnímu gradientu a pohybu léku z matky do plodu. Také plod je schopen metabolizovat léky (26). Enzymatické procesy zahrnují jak fázi I, tak fázi II již v 7.–8. týdnu po koncepti. Tyto procesy jsou

však nazráá a marginální, proto důsledkem může být prolongovaná působení léku na plod. Eliminace léků z plodu je primárně zajištěna zpětnou difuzí do mateřského kompartmentu. Polární metabolity však difundují špatně a hromadí se ve fetálních tkáních. S postupujícím těhotenstvím je větší podíl léků vylučován do plodové vody v souvislosti s dozráváním ledvin plodu (18, 35).

Fyziologická změny mateřského organismu v těhotenství mají vliv na farmakokinetiku léků s tendencí snižovat jejich plasmatickou koncentraci. Podle běžného sledování jsou pravděpodobně potřebné vyšší dávky u léků, která mají během těhotenství větší clearance. Terapeutické monitorování hladin léků (TDM – therapeutic drug monitoring) se snaží během těhotenství lépe individualizovat dávkování léků s ohledem na změny vyvolané těhotenstvím, útrata dávek léků silně vázaných na plasmatické bílkoviny by měla být založena na monitorování plasmatické koncentrace volné frakce léku. Zatím není bohužel dostatek informací k nalomulování terapeutických guidelínas pro bezpečné používání léků v těhotenství se zřetelom na úpravu jejich dávkování v průběhu těhotenství. K tomu, aby bylo možno vytvořit tyto evidence-based guidelínas pro dávkování jednotlivých léků v těhotenství, by bylo třeba provést vysoké kvalitní farmakokinetická studia s adekvátní velikostí vzorků od těhotných žen a kontrolní skupinou neléhotných žen.

Pokud je nezbytné přede psovat léky v těhotenství, musí se dodržovat základní pravidla:

1. nepamínat, že každá žena ve fertálním věku může být na začátku těhotenství,
2. pokud možno vyložit léky v 1. trimestru, kdy je teratogenní riziko největší,
3. neúžívat kombinace léků, používat pokud možno monoterapie,
4. užívat nejmenší (ale ještě účinnou) dávku co nejkratší dobu, poddávkování léku většinou znamená, že nedosáhneme žádoúho účinku při zachování nežádoúho rizík,
5. pokud možno, užívat léky v době, kdy je nauzea a zvracení nejmenší, obvykle večer,

6. pečlivě zhodnotit poměr rizika a užítku individuálně u každé těhotné,
7. upozornit těhotnou ženu, že je možno užívat volně prodávné léčivé přípravky pouze po konzultaci s lékařem,
8. volit dlouhodobě užívaný lék, o kterém se ví co nejvíc, novým lékům se pokud možno vyhýbat,
9. využívat terapeutické monitorování hladin léků (jako jsou např. antiepileptika, digoxin, teofylín, aminoglykosidová antibiotika a vancomycin),
10. léky vylučované v nezměnné podobě močí nebo metabolizované isoenzymy CYP3A4, CYP2D6 nebo CYP2C9 mohou vyžadovat během těhotenství zvýšení dávky, aby nedošlo ke snížení jejich účinku. Stejná situace je i pro léky metabolizované UGT1A4 a UGT2B7. Naproti tomu léky metabolizované isoenzymy CYP1A2 nebo CYP2C10 mohou vyžadovat během těhotenství snížení dávky, aby se předešlo možná toxicitě závislé na sérové koncentraci.

V případě chronických onemocnění, kdy nelze léčbu vysadit (epilepsie, diabetes, hypertenze), navíc mezi hlavní zásady patří:

1. plánované těhotenství v době co nejlepší kompenzace chronického onemocnění,
2. informovat pacientku o riziku jak neléčeného onemocnění, tak teratogenního účinku léků, zajistit a kontrolovat compliance,
3. terapie je menší riziko než nedostatečně léčené (nebo neléčené) onemocnění,
4. volit pokud možno monoterapii, vyřítovat nejníší dávku nebo hladinu nutnou pro optimální kontrolu chronického onemocnění,
5. vyhýbat se nadměrnému kolísání hladin léků v séru (trikování celkové denní dávky do více menších dávek nebo užití standardovaných forem s povoleným uvolňováním aktivní látky),
6. u některých léků (např. antiepileptika) využívat terapeutické monitorování hladin, pokud možno stanovit celkovou i volnou frakci,
7. případně krátkodobé vysazení chronicky užívané medicíny v období vývoje orgánu, který by

mohl být daným lékem poškozen (např. krátkodobé vysazení lithia užívaného u deprezních poruch v době vývoje srdce) (43).

8. využívat metod prenatalní diagnostiky,
9. multidisciplinární spolupráce.

Závěrom lze říci, že v současnosti jsou u většiny léků zcela nedostatečné informace týkající se jak jejich bezpečnosti (a případného teratogenního účinku), tak jejich účinnosti (zn. změn ve farmakokinetice léků az toho vyplývající potřby úpravy dávkování) v jednotlivých obdobích těhotenství. Z toho lze odvodit následující výzkumné úkoly:

1. jsou potřebné farmakokinetická studia hodnotící absorpci a eliminaci léků v těhotenství (se srovnávací kontrolní skupinou neléhotných žen), aby mohla být formulována guidelínas pro dávkování léků v těhotenství,
2. je potřeba vyvinout dostupné analytické metody, která umožní stanovit volnou frakci léků vázaných z velké části na bílkoviny plazmy s cílem zdokonalit TDM těchto léků,
3. údaje o farmakodynamice matky mohou být pomocné v predikci změn ve farmakokinetice během těhotenství,
4. mezinárodní spolupráce v rámci registru případů vrozených vad v potomstvu žen užívajících v těhotenství léky k určení jejich teratogenního účinku (7, 37).

MUDr. Ivana Kacířová
Ústav klinické farmakologie FN a ZŠF OU Ostrava
Fakultní nemocnice, 17. listopadu 1790, Ostrava, 708 52
e-mail: Ivana.kacirova@fnop.oz

Literní zřetel:

1. Caszini AE, Rockenbauer M, Olsen J. Use of antibiotics during pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1998; 81: 1-8 ENTIS (European Network of Teratology Information Services) Newsletter February 1997.
2. Caro-Palón T, Cavajaj A, Merito de Diego I et al. Is malnutrition-related teratogenic? A meta-analysis. Br J Clin Pharmacol 1997; 44: 179-182.
3. Merito P, Stáhl R, Kaplan G. Drug use in pregnancy and breast feeding: theory of the pharmaceutical. Int J Risk & Safety Med 1999; 11: 45-49.
4. Polienka M, Václavík A a kol. Úroveň rizika vrozených vad u dětí. Zdrav Nov 1999; 45: 9.
5. Vrozené vady 1999. Zdravotnická edice lékařská (ZEL) ČR 2000.
6. Gregor V. Teratogenní rizika v graviditě. Prakt gynecol 2001; 3: 37-40.
7. Špáek A, Gregor V, Veselý P, Horiček J, Malátová G, Šelítrková K. Výskyt vrozených vad u dětí v poloměru matek s hlajčichy I. trimestru gravidity medikací v České republice v období 1996-2002. Suppl menstr 2004; 1: 33-41.

8. Hájek Z, Kulevský C, Mezek M. Základy perinatální diagnostiky. Praha: Avicenum-Grada 2000: 33-35.
9. Štefáček Z, Janota J, Melichar J et al. Prenatální diagnostika a léčba kongenitální diastigmatičké katarie. Čes Gynec 1999; 5: 317-322.
10. Jančárková N, Gregor V. Teratogeny v těhotenství. Čes Gynec 2000; 3: 189-194.
11. Brockelbank JC, Ray WA, Federspiel CF et al. A controlled study of Tennessee Medicaid recipients. Drug prescribing during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1970; 130: 233-244.
12. Dwyer WA, Au WY, Lampe WA et al. Studies on the detection of adverse reactions in the new born. I. Fetal exposure to maternal medication. JAMA 1975; 233: 3040-3043.
13. Hill RM. Drugs ingested by pregnant women. Clin Pharmacol Ther 1973; 14: C48-C53.
14. Coeling PL, Steiner RD. The extent and character of drug consumption during pregnancy. JAMA 1970; 230: 840-846.
15. Lacroix J, Demasse-Michel D, Lapoyne-Mestre M et al. Prescription of drugs during pregnancy in France. Lancet 2000; 355: 1735-1736.

16. Yaffe SJ, Briggs GG. Riziko podvýživy v těhotenství. *Gynekol po proměti* 2004; 2: 35–40.
17. Schandell JL. *Chemically Induced Birth Defects*. 2nd ed. New York, NY: Marcel Dekker Inc; 2003.
18. Piper JM, Baum C, Kennedy DL. Prescription drug use before and during pregnancy in a Medicaid population. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 157 (1): 149–155.
19. Grundmann M. Změny farmakokinetiky v těhotenství a jejich klinický význam I. *Int Med Pract* 2002; 3: 47–48.
20. Parry C, Shields R, Turnbull A. Transit time in the small intestine in pregnancy. *J Obstet Gynecol Br Commonwealth* 1975; 52: 900–901.
21. Pagan BBK, Campbell DM, McGillevay T. Plasma volume in normal pregnancy. *J Obstet Gynecol* 1973; 50: 884–887.
22. Dean M, Stock B, Patterson RJ, et al. Serum protein binding of drugs during and after pregnancy in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 52: 253–263.
23. Juchau MR, Mirkin DL, Zachariah PK. Interactions of various 19-nor steroids with human placental microsomal cytochrome P-450. *Chem Biol Interact* 1976; 15 (4): 337–347.
24. Syme MF, Paxton JW, Karim JA. Drug transfer and metabolism by the human placenta. *Clin Pharmacol* 2004; 43 (2): 467–514.
25. Dancis J, Steinman N, Lind J. Plasma protein synthesis in the human fetus and placenta. *J Clin Invest* 1957; 36: 393–404.
26. Pelkonen O. Drug metabolism in the human fetus: its relationship to fetal age. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1973; 202 (2): 261–267.
27. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Williams & Wilkins, 2005.
28. Roudný M. „Jankinův“ lék v těhotenství. *Moderní gynekol a porod* 2004; 2: 167–173.
29. Roudný M, Čepický P. Farmakoterapie v těhotenství. *Moderní gynekol a porod* 2003; 2: 209–224.
30. Hoffmáková V. Farmakoterapie v těhotenství z pohledu klinické genetiky. *Moderní gynekol a porod* 2004; 2: 156–165.
31. Matějková E. Komenzálka blánky. *Gynekol po proměti* 2004; 4: 41–42.
32. Kušera J. *Populační teriologie*. Praha: Archaum 1999.
33. Grundmann M. Změny farmakokinetiky v těhotenství a jejich klinický význam II. *Int Med Pract* 2002; 4: 43–44.
34. Pennell PD. Pregnancy in women who have epilepsy. *Neuro Clin* 2002; 7: 200–220.
35. Losballe R, Kosen G. Clinical Relevance of Therapeutic Drug Monitoring During Pregnancy. *Ther Drug Monit* 2002; 1: 15–22.
36. Anderson GD. Pregnancy-Induced Changes in Pharmacokinetics. *Clin Pharmacol* 2003; 44 (10): 999–1008.
37. Davies M, Choveriano yk PJ. Pharmacokinetics in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstet Gynecol* 2001; 6: 819–836.
38. Diaz-Díaz C, Kosen G. Human Teratogens: A critical evaluation. The Mohterisk program. www.np-volumes.org/1993.
39. Scialli AP. Labeling medications for use in pregnancy. www.np-volumes.org. 2000.
40. Anđić T, Váňal K. Problematika bezpečnosti léků v těhotenství. www.sabkory.cz, 2005.
41. Pollock JC, Friedman JM. Medical genetics: 1. Clinical teratology in the age of genomics. *OMAJ* 2002; 167 (2): 265–273.
42. Pagan BBK, Campbell DM, McGillevay T. Plasma volume in normal pregnancy. *J Obstet Gynecol* 1973; 50: 884–887.
43. Meadors M. Pregnancy and the Drug Dilemma. FDA Consumer magazine 2001. www.fda.gov, 2001.
44. Palahniuk RJ, Shindler SM, Eger EI. Pregnancy decreases the requirements for inhaled anesthetic agents. *Anesthesiology* 1974; 41: 82–83.

ANTIEPILEPTIKA A TĚHOTENSTVÍ

MUDr. Ivana Kacířová, doc. MUDr. Milan Grundmann, CSc.

Ústav klinické farmakologie FN a ZSF OU, Ostrava

Těhotenství může u některých pacientek s epilepsi zvyšovat frekvenci záchvatů. Jak epilepsie matky, tak expozice antiepileptické terapií in utero, mohou zvyšovat riziko poškození dítěte narozeného ženě s epilepsi. Přesto se při vhodné péči před otěhotněním, během těhotenství a po porodu narodí asi 90 % žen s epilepsi zdravé dítě. Epilepsie není kontraindikací těhotenství ani kojení. Cílem léčby antiepileptiky by měla být kontrola záchvatů bez zážražných nežádoucích účinků.

Klíčová slova: těhotenství, epilepsie, antiepileptika, záchvaty, vrozené defekty.

Neurol. pro praxi, 2008; 9(3): 182–188

Srozumitelně zkratky

AE – antiepileptikum

Cmax – maximální sérová koncentrace

CYP – cytochrom P450

FDA – Food and Drug Administration

GABA – kyselina gama-aminomáselná

MHD – aktivní metabolit oxkarbazepinu

PEMA – fenyloxyimalonamid

TDM – terapeutická monitorování hladin léků

UGT – uridindifosfát-glukuronyltransferáza

Epilepsie postihuje 0,8–1,0 % populace a přibližně 1 ze 200 těhotenství probíhá při současné terapii těhotné ženy antiepileptiky (1). Těhotenství u žen s epilepsi je komplikováno dvěma základními faktory. Záchvaty v době těhotenství mohou ohrozit jak matku, tak plod. Současné jsou AE teratogenní (5, 11). Přesto asi 90 % těhotných žen s epilepsi porodí zdravé dítě. Epilepsie ani terapie AE nejsou kontraindikací těhotenství ani kojení (5). Vliv těhotenství na kompenzaci epilepsie je variabilní a nepředvídatelný. Uvádí se, že u 20–33 % žen dochází během těhotenství ke zvýšení frekvence záchvatů, u 7–25 % žen je frekvence nižší a u 50–83 % se nemění. Příčinami mohou být změny koncentrací steroidních hormonů (progesteron antikonvulzivní), změny sérových hladin AE, non-compliance, spánková deprivace a nově stresové situace. Generalizované tonicko-klonické záchvaty mohou způsobit hypoxii a acidózu u matky i plodu. Jsou popisovány také fetální intrakraniální hemoragie a potraty (12). U tonicko-klonických záchvatů může dojít ke snížení srdeční frekvence plodu, status epilepticus zvyšuje mateřskou a fetální mortalitu. Různé typy záchvatů mohou způsobit úraz, spojený s předčasným odtokem plodové vody, a tím zvýšeným rizikem infekce plodu, předčasného porodu a úmrtí plodu, tupé poranění může vyústit v abrupci placenty (11). Vyšší riziko záchvatů se uvádí v 1. trimestru a v době porodu (16), status epilepticus se vyskytuje u 1–2 % těhotenství (8). U žen s epilepsi je uváděno přibližně dvojnásobná vyšší riziko komplikací, jako jsou vaginální krvácení, hypotermie gravidarum, anémie, eklampsie, abrupce

placenty, předčasný porod, potřeba indukce porodu, intervence během porodu nebo provedení císařského řezu (11). Některá z AE snižují účinnost hormonální kontracepce a zvyšují riziko jejího selhání. Jednak indukuje hepatální systém cytochromu P450, který se současně podílí na metabolismu steroidních hormonů a dochází tedy k rychléjší clearance orálních kontraceptiv, jednak zvýšením produkce globulinu vázajícího steroidní hormony (5, 11) (tabulka 1). U dětí žen s epilepsi se uvádí vyšší riziko intrauterinní růstové retardace, malých anomálií, velkých kongenitálních malformací, kognitivní dysfunkce, mikrocefalie, epilepsie, spontánních potratů a fetálního a perinatálního úmrtí. **Intrauterinní růstová retardace** se projevuje nízkou porodní hmotností (méně než 2500 g) u 7–10 % novorozenců žen s epilepsi, s větší prevalencí u polyterapií AE. **Malé anomálie** jsou definovány jako strukturální odchylky od normy, které neovlivňují kvalitu života. Vyskytují se u 6–20 % dětí žen s epilepsi, a tedy přibližně 2,5krát více ve srovnání s obecnou populací (11). Nejčastějšími projevy jsou u tzv. klasických AE (i. a ii. generace) hypoplazie distálních článků prstů a nehtů, a kraniofaciální anomálie střední obličejové části (hypotelorismus, široký kořen nosu, epicanthus, nízká pozice ušní boltce, nepravidelné zuby, obočí tvaru V, mikrocefalie) (20). **Velké kongenitální malformace** jsou definovány jako abnormality hlavních anatomických struktur, které mohou ohrozovat život dítěte a zpravidla vyžadují chirurgickou léčbu. Vyskytují se u 4–7 % dětí žen s epilepsi léčenou monoterapií AE (u polyterapií je výskyt ještě vyšší), a tedy přibližně

2–3krát více než u obecné populace, kde se uvádí výskyt velkých malformací u 2–3 % dětí (tabulka 2). Zahnují vrozené srdeční vady (např. defekt atrioventrikulárního septa, ductus arteriosus patent, koarktace aorty, Fallotova tetralogie), rozštěpy rtu a patra, urogenitální defekty (nejména glandulární hypospadias) a defekty neurální trubice (spina bifida aperta, myelomeningocele, anencefalie) (11). Fyziologické období vývoje jednotlivých orgánů je uvedeno v tabulce 3. Příčiny teratogenního rizika v těhotenství u žen s epilepsi jsou multifaktoriální (5), zejména se jedná o terapii matky AE, uváděny jsou také záchvaty a genetická predispozice.

1. Terapie matky AE

Teratogenní potenciál AE ovlivňuje několik faktorů:

- vyšší dávky** mohou zvyšovat riziko. Závislost na dávce je dokumentována v případě lysaliny valproové a výskytu defektů neurální trubice, kdy je při dávce nad 1000 mg/den uváděno 7x vyšší riziko výskytu defektů neurální trubice než u dávek do 600 mg/den (14), tato závislost u kyseliny valproové nebyla potvrzena ve studiích zpracovávajících údaje z UK Epilepsy and Pregnancy Register a North American Pregnancy Register. UK Epilepsy and Pregnancy Register však ukazuje na možnou závislost rizika velkých malformací na dávce u lamotriginu, která se zvyšuje při dávce nad 200 mg/den, kdy je srovnáváno s rizikem valproátu v dávkách 600–1000 mg/den (8). Vzhledem k velké inter-

Tabulka 1. AE ovlivňující hormonální kontraceptiva (5, 11)

antiepileptický účinek	bez efektu
fenobarbital	etoxvalmíd
fenytoin	valproát
karbamazepin	gabapentin
primidon	lamotrigin
topiramát >200 mg/den	lacosamin
oxkarbazepin	levofloksacin
	folbamát
	vigabatrin
	zonisamid

Tabulka 2. Výskyt velkých malformací u dětí žen s epilepsi (11)

	obecná populace	děti žen s epilepsi
vrozené srdeční vady	0,5%	1,5–2%
rozštěp rtu/patra	0,15%	1,4%
defekty neurální trubice	0,06%	1–3,8% (valproát) 0,5–1% (karbamazepin)
urogenitální defekty	0,7%	1,7%

Tabulka 3. Riziková perioda vývoje orgánů (18)

orgánový systém	dobit	postkonceptní věk
centrální nervový systém	do lakt. neurální trubice	28 dní
oběhová	rozštěp. riu	36 dní
	rozštěp. paže	70 dní
kardiovaskulární systém	do lakt. ventrikulárního septa	42 dní
urogenitální systém	hypospadi	56 dní

dividuační variabilita farmakokinetiky AE nemusí denní dávka odrážet skutečnou mateřskou plazmatickou koncentraci ani expozici plodu AE. Bylo provedeno několik studií zkoumajících vztah mezi sérovými koncentracemi AE a výsledkem těhotenství, závěry však byly sporné. V několika pracích se nepodařilo prokázat vztah mezi vysokými sérovými koncentracemi AE a výskytem velkých malformací nebo abnormálním vývojem v pozdějším období (spíše z důvodu malého počtu pacientek s vysokými hladinami AE). V jiných studiích byla nalezena asociace mezi velkými malformacemi a vysokými koncentracemi kyseliny valproové a karbamazepinu, a riziko menšího obvodu hlavičky novorozence v případě vysokých koncentrací fenobarbitalu a primidonu u těhotných žen (1).

- b) **polyterapie** představuje vyšší riziko než monoterapie. Dle literárních údajů se vyskytuje riziko kongenitálních malformací u 4,5% dětí matek užívajících monoterapii AE oproti 8,6% vystavených expozici dvou a více AE.
- c) **léková specifita**. U některých AE je uváděno vyšší teratogenní riziko než u ostatních (tabulka 4). Podle výsledků nedávně provedených retrospektivních studií ve Švédsku a Finsku a dle údajů UK Epilepsy and Pregnancy Registry je vyšší riziko vrozených defektů při expozici valproátem než karbamazepinem (8). Při expozici valproátu in utero se uvádí také vyšší riziko opožděného psychomotorického vývoje. Jako zvláště škodlivé se uvádějí kombinace zahrnující karbamazepin + fenobarbital + valproát ± fenytoin (58% riziko), a fenobarbital + fenytoin + primidon (5). **International Lamotrigine Pregnancy Registry** uvádí významně vyšší riziko velkých malformací při polyterapii s lamotriginem obsahující valproát (12,5%) než bez valproátu (2,7%). Není však popisována souvislost mezi expozicí jednotlivým AE a výskytem specifických malformací, s výjimkou defektů neurální trubice, které se vyskytují více u dětí vystavených účinku valproátu a karbamazepinu (5).

Mezi mechanismy, kterými dochází k poškození plodu působením AE, patří (20):

Tabulka 4. Léčba AE a incidence velkých kongenitálních malformací (5)

užívání AE	incidence velkých kongenitálních malformací
jakýkoliv AE	7,86%
lamotrigin – monoterapie	2,1–2,9%
karbamazepin – monoterapie	2,0–5,2%
fenobarbital – monoterapie	4,7–6,5%
fenytoin – monoterapie	5,4–10,5%
kyselina valproová – monoterapie	8,6–16,7%
malá banda a plošná obecná populace	0,8–5,0%
	1,88–2,2%

- poškození volnými radikály,
- genotoxicy podmíněná neschopnost odstraňovat škodlivé vlivy nebo reagovat na expozici teratogenu,
- deficit folátů a metabolismu látek, které jsou intracelulárně spojeny s folátovým metabolismem – homocysteinu, methioninu, vitamínu B 12 a B 6,
- fetální arytmie.

2. Záchvaty

Podle literárních údajů byly pozorovány vrozené malformace u 12,3% dětí matek, u kterých se vyskytl jakýkoliv typ záchvatu během prvního trimestru ve srovnání se 4% dětí matek s epilepsií bez záchvatu ve stejném gestačním období, nicméně tyto výsledky v pozdějších větších studiích nebyly potvrzeny. Pokud však záchvaty během těhotenství přispívají k většímu riziku kongenitálních malformací, pak je typ záchvatů rozhodujícím faktorem. Riziko vrozených malformací je zřejmě největší v případě generalizovaných tonicko-klonických záchvatů, menší pak u záchvatů lokálních, myoklonických a absencí.

3. Genetická predispozice

Existují důkazy o možné genetické vlivnosti v případě fetálních abnormalit indukovaných expozicí valproátu, spojené s mutací genu pro maty beta-hydroxylát reduktázu.

Komplexní fyziologická jednotka, kterou vytváří mateřský organismus, placenta a plod, prochází během těhotenství významnými dynamickými změnami. V důsledku změn farmakokinetiky AE tak dochází ke změnám jejich sérových koncentrací (3), které začínají již v 1. trimestru těhotenství a nejzjevnější jsou u většiny AE ve 3. trimestru. Naopak kritice po porodu se hladiny AE mohou prudce zvýšit a mohou se objevit nežádoucí účinky AE závislé na koncentraci (18).

Mateřskou a fetální reakci na AE podané během těhotenství ovlivní dva základní faktory:

1. Změny v absorpci, distribuci a eliminaci AE v mateřském organismu způsobené fyziologickými změnami v těhotenství.

2. Feto-placentární jednotka, která ovlivňuje množství AE procházejícího placentou, podíl AE na tabolizovaného placentou a distribuci a eliminaci AE plodem.

ad 1) Změny v kinetice AE způsobené fyziologickými změnami v mateřském organismu:

a) **Compliance** – bývá často snižovaná z důvodu nedostatečné a neoprávně informovanosti o užívání AE v těhotenství až tohoto vplyv vajíčko nemá máho strachu z teratogenního rizika (4).

b) **Absorpce** – absorpci perorálně užívaných AE mohou ovlivňovat:

- nauzea a zvracení (často se vyskytující v 1. trimestru),
- snížení kyselosti žaludeční sekrece o 40% společně se zvýšením mukózní sekrece způsobující vzostup žaludečního pH s následnou zánovou ionizací slabých kyselin a zásad,
- zvýšení hladiny progesteronu je zodpovědná za zpomalení intestinální motility, následkem čehož je prodlouženo vyprázdnění žaludku a stěva asi o 30–50% (4).

c) **Distribuce**. Distribuční objem může být v průběhu těhotenství zvýšen až o 50% jako výsledek plazmatické objemové expanze. Zvyšuje se množství celkové tělesné vody až o 8l, z čehož připadá 60% na placentu, plod a plodovou tekutinu, 40% na mateřské tkáně. Zvyšuje se srdeční výdej, stoupá průtok krve ledvinami a dýchou. Důsledkem těchto změn je pokles maximálních sérových koncentrací (C_{max}) mnoha léků, zejména hydrofilních s malým distribučním objemem (4).

Vazba na plazmatické bílkoviny: s pokračujícím těhotenstvím dochází k fyziologické diluční hypocalbinemii, současně také steroidy a placentační hormony obsazují vazebná místa na albuminu, a tím snižují jeho vazebnou kapacitu pro léčiva. Stoupá hladina tzv. volné frakce léku (navázané na albumin), která je aktivní. Poněvadž stanovujeme většinou jen celkovou hladinu různých léků, náslezuje nižší hladiny (ale možnost vyšší koncentrace volné frakce) může vést k chybné interpretaci s následným zvýšením dávky. Očekávaný zvýšený účinek léku však na druhou stranu může být ovlivněn rychlejším metabolismem volné frakce, a tím zvýšením clearance léčiv. Klinicky významné mohou být tyto změny zejména u AE s vysokou vazbou na albumin (valproát, fenytoin, atd.) (tabulka 5, 7). Na rozdíl od albuminu se v mateřském organismu během těhotenství nemění sérová koncentrace kyselého α-1 glykoproteinu. Jelikož však dochází ke snížení tohoto glykoproteinu u plodu, je volná frakce léků bazické povahy u plodu vyšší (4).

d) **Eliminace (tabulka 6, 7)**

Hepatální – v průběhu těhotenství je zvýšena aktivita některých izoenzymů cytochromu P450 (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2A6) a izoenzymů uridindifosfát-glukuronyltransferázy (UGT1A4 a UGT2B7), naopak se snižuje aktivita izoenzymu CYP1A2 a CYP2C19. Aktivita těchto enzymů je ovlivňována jak genotypem matky, tak na genetickými faktory, jako je kouření, souběžná one mocnáni nebo přítomnost jiných léků.

Renální – dochází ke zvýšení plazmatického průtoku ledvinami o 25–50% a glomerulární filtrace o 50%, což může být provázeno zvýšenou exkrcí léků, které jsou v naznačené podobě primárně vylučovány močí.

ad 2) Foto-placentární jednotka

a) **Funkce placenty.** Placenta tvoří spojovací článek mezi cirkulacemi dvou odlišných jedinců. Její hlavní funkcí je přenos živin a kyslíku od matky k plodu a napomáhání při odstraňování odpadních látek z plodu do organismu matky. Hraje důležitou roli v syntéze hormonů, peptidů a steroidů, které jsou velmi významné pro zdravý průběh těhotenství. Funkce také jako bariéra k ochraně plodu před xenobiotiky z kve matky. Nicméně představa, že placenta tvoří nepropustnou překážku proti většině léků, se ukázala jako neoprávněná. Bylo prokázáno, že téměř všechny léky, která jsou užívány během těhotenství, proniknou v určité míře do cirkulace plodu. Na transplacentární výměně se podílí pasivní difuze, facilitovaná difuze, aktivní transport, fagocytóza i pinocytóza. Hlavním transportním mechanismem je pasivní difuze, při které jsou významnými faktory fyzikálně-chemické vlastnosti léků, jako je rozpustnost v tucích, polarita a molekulární hmotnost, a také stupeň vazby na plazmatické proteiny. Lápe procházejí léky vysoké rozpustné v tucích, neionizované a s nízkou molekulární hmotností. Prostupuje pouze jejich volná frakce (nevázaná na plazmatické proteiny). Láky s molekulární hmotností > 500 Da často procházejí naúplně, při molekulární hmotnosti > 1000 Da (např. hepariny) procházejí velice omezeně. Jelikož však většina léků včetně AE (tabulka 5) má molekulární hmotnost < 500 Da, je volnost pro transport přes placentu jen výjimečně limitujícím faktorem. Při pasivní difuzi molekuly vstupují ve směru koncentračního gradientu, tento způsob transportu nevyžaduje dodávání energie, není saturabilní a nedochází zde ke kompetitivní inhibici. Koncentračním výsledkem je rovnovážná koncentrace na obou stranách placenty. Na rozdíl od prosté difuze má facilitovaná difuze jako transportní mechanismus jen minoobní význam v případě

Tabulka 5. AE: molekulární hmotnost, vazba na bílkoviny plazmy, aktivní metabolity (10, 12, 19)

antiepileptikum	molekulární hmotnost	vazba na bílkoviny plazmy	aktivní metabolity
clonazepam	285 Da	96%	desmetyldiazepam, klonazepam, diazepam
etosuzimid	141 Da	< 10%	
felbamát	238 Da	25%	
gabapentin	171 Da	0%	
karbamazepin	236 Da	75%	10,11-epoxykarbamazepin
klonazepam	316 Da	96%	
lys. valproát	144 Da	85-95%	
lamotrigin	256 Da	55%	
levetiracetam	170 Da	< 10%	
oxkarbazepin	232 Da	40-45%	10-hydroxykarbamazepin
fenobarbital	232 Da	45-60%	
fenytoin	252 Da	90%	
primidon	218 Da	< 20%	fenobarbital, fenylolylimaonamid (FEMA)
pregabalin	150 Da	0%	
lagabalin	376 Da	95%	
topiramát	330 Da	10-15%	
vigabatrin	126 Da	0%	
zonisamid	212 Da	40-60%	

Tabulka 6. Eliminace AE v závislosti na hepatální enzymy (10)

AE	cesta eliminace		vliv na hepatální enzymy	
	hepatální	renální	indukce	inhibice
karbamazepin	CYP: 3A4, 2C8, 1A2	< 1%	CYP: 1A2, 2C9, 3A4 UGT	
felbamát	CYP: 3A4, 2E1	50%	CYP 3A4	CYP 2C19 β-oxidace
gabapentin		100%		
lamotrigin	UGT	10%	UGT	
levetiracetam	hydrolyza	95%		
oxkarbazepin	cytozolický systém	1%	CYP: 3A4, 3A5	CYP 2C19
MHD		27%		
fenobarbital	CYP: 2C9, 2C19, 2E1	25%	CYP: 1A2, 2C9, 3A4 UGT	
fenytoin	CYP: 2C9, 2C19	5%	CYP: 1A2, 2C9, 3A4 UGT	CYP 2C9
lagabalin	CYP 3A4	2%		
topiramát	nejsou známy	85%	CYP 3A, β-oxidace	CYP 2C19
kyselina valproová	CYP: 2C9, 2C19, 2A6 β-oxidace; UGT	2%		CYP 2C9; UGT; epoxid hydrolyza
zonisamid	CYP 3A4	35%		
klonazepam	CYP 3A4			
diazepam	CYP: 2C19, 3A			
etosuzimid	CYP: 3A4, 2E, 2B, 2C	15-25%		
pregabalin	N-metylace	93-99%		
primidon		15-85%	CYP: 2C9, 3A4; UGT	

několika léků. Vyžaduje přítomnost přenašečů v placenta, v případě vysokých koncentrací z de může dojít k saturaci, systém však nevyžaduje dodávku energie. Koncentračním výsledkem je také rovnovážná koncentrace na obou stranách placenty. Aktivní transport se naopak ukazuje významným u zvyšujících se počtu léků, které jsou „pumpovány“ skrze placentu pomocí různých transportérů lokalizovaných jak na fetální, tak na materské straně trofoblastu. Tyto

proteinové „pumpy“ vyžadují dodávku energie, obvykle z hydrolyzy adenosintrifosfátu nebo pomocí transmembránového elektrochemického gradientu (Na⁺, Cl⁻, H⁺). Mohou pracovat proti koncentračnímu gradientu a bývají saturabilní. Láky, které jsou transportovány pomocí tohoto systému, jsou často strukturálně podobné endogenním substrátům. Pinocytóza a fagocytóza se vzhledem k tomu, že jsou příliš pomalé, při transportu léků přes placentu víceméně

Tabulka 7. Změny clearance anebo sérových koncentrací AE během těhotenství (1)

AE	T clearance	↓ celková koncentrace	↓ volná (nevázaná) frakce
fenytoin	20–100%	58–81 %	18–33%
karbamazepin	0–20%	13–42%	4–28%
fenobarbital		55%	50%
primidon		55%	
fenobarbital-metabolit		70%	
kyselina valproová	35–183%	39%	22 % (v době porodu může být ↑ o 25%)
etosudimic		sporné výsledky	
lamotrigin	65–330%	53–66%	

neuplatňují (16). Existuje celá řada aktivních transportérů, jako např. *P-glykoprotein*, jehož fyziologickou funkcí v placentě je přenos hydrofobních sloučenin z fetálního do mateřského organismu, *Multidrug resistance proteins 1–3* (podílí se na přenosu nekonjugovaných anionů a lipofilních glutathionových, glukuronových a sulfátových konjugátů z fetálního do mateřského organismu), *Monocarboxylate transporters* (funkcí je přenos laktátu a pyruvátu z fetálního do mateřského organismu, substrátem je kyselina valproová), *Breast cancer resistance protein* a další. Při tomto typu transportu může docházet jak k léčivým interakcím (v případě kompetice dvou léků o stejný transportér), tak mohou některé léky interagovat s aktivním transportem některých endogenních látek nezbytných pro vývoj plodu. Lokalizace těchto transportních proteinů v placentě umožňuje odtok xenobiotik zpět do mateřského organismu a poskytuje tak ochranu plodu proti lékům užívaným matkou v době těhotenství. Množství a aktivita jednotlivých transportních proteinů je dána geneticky. Genetická variabilita může tedy ovlivňovat expozici plodu antiepileptikům užívaným matkou a řídko teratogenicitu (16). Placenta je také orgánem, který se podílí na metabolismu léků, nicméně se ukazuje, že pro většinu léků je placentální metabolismus pouze podružný a není významným faktorem, který by limitoval jejich průnik. V placentě se nacházejí enzymy, uplatňují se při metabolismu léků v reakcích I. a II. fáze, jejich hladiny v průběhu těhotenství kolísají. V reakcích I. fáze jsou to zejména izoenzymy cytochromu P450 (CYP), které se účastní metabolismu celé řady léků (včetně AE) a jiných toxinů, a to CYP 1A1, 2E1, 3A4, 3A5, 3A7 a 4B1. Nacházejí se v mitochondriích a endoplazmatickém retikulu buněk trofoblastu. Jejich typ a množství závisí na periodě těhotenství a zdravotním stavu matky. Obecně se zdá, že větší množství izoenzymu cytochromu P450 se objevuje v prvním trimestru než na konci těhotenství. O enzymech reakcí II. fáze je známo mnohem méně, ukazují se však, že některé enzymy,

včetně UGT, mají významnou roli v metabolické aktivitě placenty. Uplatňují se při konjugaci xenobiotik s kyselinou glukuronovou, kdy vznikají polární metabolity, které se snadněji vylučují (16), v případě AE je UGT hlavním metabolizujícím enzymem lamotriginu. Stupeň expozice plodu závisí tedy na množství AE, které přejde přes placentu. To je závislé jednak na fyzikálně-chemických vlastnostech daného AE, na aktivitě transportérů a metabolizujících enzymů přítomných v placentě. Vzhledem k tomu, že tento údaj nelze přímo stanovit, používá se jako indikátor plazmatická koncentrace AE stanovená v pupečnickové krvi av krvi matky v době porodu (1). Plazmatická koncentrace většiny AE jsou v pupečnickové a mateřské krvi obdobná, což nasvědčuje volnému transplacentárnímu přístupu. Vyšší plazmatické koncentrace valproátu a gabapentinu v pupečnickové krvi ukazují navíc kumulaci v organismu plodu. Plazmatické koncentrace valproátu a gabapentinu stanovené během těhotenství v krvi matky pak zřejmě podhodnocuje skutečnou expozici plodu (17).

b) **Kinetika léku v plodu.** V průběhu těhotenství klesá koncentrace albuminu u matky, zatímco fetální albumin postupně narůstá a může být v době porodu dokonce vyšší než u matky. Fetální a novorozenecký albumin váže některá léky méně než mateřský, některé naopak více. Méně vázané léky na albumin lépe překonávají placentární bariéru a dosahují vyšší celkové koncentrace v plodu než vysoce vázané látky, které mají naopak vyšší koncentraci v séru matky. Mateřská krev má pH vyšší než krev fetální, proto slabě báze, které jsou méně ionizovány, pronikají dobře placentou, avšak při kontaktu s kyslejší fetální krví se více ionizují. Dochází k poklesu fetální koncentrace, která vede ke koncentračnímu gradientu a pohybu léku z matky do plodu. Také plod je schopen metabolizovat léky. Enzymatické procesy zahrnují jak fázi I, tak fázi II. již v 7.–8. týdnu po koncepci. Tyto procesy jsou však nazrálé a marginální, proto důsledkem může být prodloužené působení léku na plod. Eliminace léků z plodu je primárně zajištěna

zpětnou difuzí do mateřského kompartmentu. Polární metabolity však difundují špatně a hromadí se ve fetálních tkáních. S postupujícím těhotenstvím je větší podíl léků vylučován do plodové vody v souvislosti s dozráváním ledvin plodu (4).

Velice významnou úlohu při terapii epilepsie během těhotenství hraje dobrá spolupráce s pacientkou. Již na začátku fertálního období je třeba vhodným způsobem vyzkoušet vhodnost plánovaného těhotenství a užívání vhodné kontracepce při modifikaci indukujícími AE. Při plánování těhotenství pravdivě informovat o riziku plynoucím jak z užívání AE, tak z nebezpečí záchvatů během těhotenství na organismus matky i vyvíjejícího se plodu. Je důležité srozumitelně vysvětlit potřebu užívání AE medikace během těhotenství. Stejně tak důležitá je pacientku ubezpečit o tom, že při správné prekoncepční péči a dobré spolupráci během těhotenství je šance na bezproblémové těhotenství a porod zdravého dítěte velmi vysoká. Těhotenství by mělo být plánované v době optimální kontroly záchvatů, zajištěné co nejvíce avšak ještě účinnou dávkou AE dle typu záchvatů (tabulka 8), pokud možno monoterapií. Pokud nelze použít jinou stejně účinnou alternativu, je i užívání valproátu do 1000 mg/den, s použitím většího počtu menších dávek nebo léčivých forem s pozvolným uvolňováním možné. Terapie by měla být optimálně upravena 6–12 měsíců před otěhotněním, aby byla zajištěna dlouhodobá dobrá kontrola záchvatů. Po zjištění těhotenství by medikace již neměla být měněna vzhledem k tomu, že již nelze snížit riziko vrozených malformací, ale naopak by mělo dojít ke zvýšení rizika dekompenzace epilepsie. Podle současných doporučení je vhodné užívání kyseliny listové před otěhotněním a během 1. trimestru u všech žen s epilepsií s cílem snížit riziko defektů neurální trubice. Tento efekt byl prokázán u běžné populace a studie u žen užívajících AE medikací zatím nebyly provedeny. U pacientek užívajících AE (zejména induktoři jaterních enzymů) je uváděno vyšší riziko krvácení u novorozence, způsobené nedostatkem vitamínu K dependantních faktorů krevní srážlivosti II, VI, IX a X. Příčinou je inhibice transportu vitamínu K přes placentu. Je doporučováno užívání vitamínu K v dávce 10 mg/den perorálně poslední 4 týdny gravidity a aplikace 1 mg vitamínu K intramuskulárně všem dětem po porodu (19, 20). V souboru 265 těhotných žen (34% těhotenství) byl sledován vývoj terapie AE v průběhu 15 let (rok 1991 až rok 2006). Byl zjištěn posun z AE I. a II. generace (pořadí tří nejčastěji užívaných AE – fenytoin, karbamazepin, primidon) k AE II. a III. generace (pořadí tří nejčastěji užívaných AE – karbamazepin, lamotrigin, kyselina valproová) a k častějšímu užívání monoterapie AE (7).

Tabulka 8. Základní charakteristika AE (2, 10, 17)

generace	antiepileptikum	FDA ¹	základní údaje
I.	etozamid	C	– sukcinimidové antikonvulzivum – Indikace: absence u syndromu částečných absencí
	fenytoin	D	– hydanoloidové antikonvulzivum, užíváno od roku 1938, teratogenní efekt je znám od roku 1964 – Indikace: paroxysmální záchvaty s/bz generalizace
	fenobarbital	D	– barbiturátové antikonvulzivum, užíváno od roku 1912, teratogenní efekt je znám od roku 1964 – nebezpečí abstinenčního syndromu u novorozenců vystavených expozici fenobarbitálu in utero – Indikace: paroxysmální záchvaty s/bz sekundární generalizace
	primidon	D	– dezoxycarbiturátové antikonvulzivum – Indikace: paroxysmální záchvaty s/bz sekundární generalizace, primární generalizované tonicko-klonické záchvaty
II.	diazepam	D	– benzodiazepinové antikonvulzivum s antikonvulzivním účinkem – spolu s hlavním aktivním metabolitem (desmetyldiazepam) volně přechází přes placentu, kumuluje se v oběhové a zřejmě i ve fetálních plicích, hladina u novorozence je 1–3x vyšší než matřská a rovná koncentrace pozorovány 2 hlavní syndromy neonatálních komplikací: 1) floppy infant syndrom-hypotonie, letargie, obtížná sání 2) abstinenční syndrom-letargie, instabilita, hypertonus, přejímavost, intrauterinní růstová retardace, intrakraniální sání – Indikace: status epilepticus
	karbamazepin	D	– iminostilbenové antikonvulzivum, užíváno od roku 1962 – přechází přes placentu s největší koncentrací v játrech a ledvinách plodu, křídlní koncentrace jsou uváděny jako přibližně 50–80% matřských sérových koncentrací – Indikace: paroxysmální a sekundárně generalizované tonicko-klonické záchvaty
	konazolam	D	– benzodiazepinové antikonvulzivum – Indikace: absence, myoklonie, paroxysmální záchvaty, generalizované tonicko-klonické záchvaty, Westův syndrom, status epilepticus
	kyselina valproová a valproáty	D	– jednoduchá monocarboxylová kyselina nebo její soli – snadno přechází přes placentu, dochází ke kumulaci celkové kys. valproové (volně i vázané frakce) v organismu plodu (poměr koncentrací pupočnické krev: matřská sérum je 1,4–2,4), naopak volná frakce je vyšší v matřském séru (poměr koncentrací pupočnické krev: matřská sérum je 0,82) – Indikace: všechny typy záchvatů, zejména generalizované záchvaty
III.	tiagabín	C	– dikarbamát – Indikace: paroxysmální záchvaty s/bz generalizace, Lennox-Gastaut syndrom
	gabapentin	C	– strukturální analog neurotransmiteru GABA (kyselina gama-aminomáslová) – dochází ke kumulaci v organismu plodu (poměr koncentrací pupočnické krev : matřská sérum je 17–2,1) – Indikace: paroxysmální záchvaty s/bz generalizace
	lamotigin	C	– syntetické antikonvulzivum fenythiazin – Indikace: paroxysmální záchvaty, primární a sekundárně generalizované tonicko-klonické záchvaty, absence, Lennox-Gastaut syndrom
	levetiracetam	C	– S-enantiomer pyrrolidinacetamidu – Indikace: paroxysmální záchvaty s/bz generalizace, myoklonické záchvaty, generalizované tonicko-klonické záchvaty
	oxcarbazepin	C	– analog karbamazepinu – Indikace: paroxysmální záchvaty, generalizované tonicko-klonické záchvaty
	tiagabín	C	– piperidinacarbonylová kyselina (analog GABA) – Indikace: paroxysmální záchvaty
	topiramát	C	– monosacharid substituovaný sulfamidem – přechází přes placentu, koncentrace v pupočnické krvi a v matřském séru je obecná – Indikace: paroxysmální záchvaty s/bz sekundární generalizace, Lennox-Gastaut syndrom
	zonisamid	C	– sulfonamidový derivát – Indikace: paroxysmální záchvaty s/bz sekundární generalizace, Lennox-Gastaut syndrom, Westův syndrom

¹ – kategorizace americké lékařské agentury FDA, čímž dělí léky z hlediska teratogenního potenciálu do 5 skupin (A, B, C, D, X)

Cílem TDM je optimalizace účinnosti léčiva při minimalizaci vedlejších účinků (1). TDM je vhodná pro léky, u kterých je těsnější závislost účinku na plazmatické hladině než na dávce. V praxi je obvykle stanovena celková koncentrace léku (frakce volná i vázaná na plazmatické bílkoviny), avšak pouze volná frakce je účinná, může být metabolizována a může přecházet přes placentu. V případě AE dochází k velké interindividuální variabilitě plazmatických koncentrací při užívání stejné dávky. Také změny plazmatických koncentrací AE během těhotenství se individuálně výrazně liší a nejsou prediktabilní na základě uváděných obecných změn a v případě AE se stávají až vysokou varbou na bílkoviny plazmy ani pomocí měření celkových hladin (11). Kromě toho existuje také široká interindividuální variabilita v klinické odpovědi na stejnou plazmatickou koncentraci AE (1). Jako optimální přístup k monitorování hladin AE během těhotenství se uvádí měření volné (navázané) frakce u AE se střední až vysokou varbou na bílkoviny plazmy (např. karbamazepin, valproát, fenytoin a fenobarbital). Měření celkové frakce je dostačující v případě AE s minimální varbou. Před otěhotněním by měla být individuálně stanovena hladina AE při olově, optimální terapii, při které je nejlepší kompenzace záchvatů bez závažných nežádoucích účinků. Dále by měly být hladiny AE monitorovány na začátku každého trimestru, během posledního měsíce těhotenství a 1 měsíc po porodu. Někteří autoři doporučují měsíční monitoraci hladin AE (zejména lamotiginu) z důvodu individuální možnosti rychlého a neprediktabilního snížení koncentrací. Faktorem monitorování hladin AE by měla být přizpůsobena klinickému stavu, jako je zhoršení kompenzace záchvatů, výskyt nežádoucích účinků nebo kontrola compliance (1, 5, 11). Nelze zapomenout ani na nepředikovatelné změny hladin AE v důsledku lékových interakcí jak mezi AE a dalšími léky užívávanými těhotnou ženou, tak mezi AE navzájem. Cílem monitorování hladin AE během těhotenství je individuální objektivizace změn farmakokinetiky užívávaných AE. Tyto informace pak mohou sloužit jako základ pro úpravu dávkování v případě potřeby optimalizace léčby. Rozhodnutí o úpravě dávky pak nezáleží ani tak na existujícím terapeutickém rozmezí, ale více na plazmatické koncentraci AE stanovené individuálně před otěhotněním v době optimální kompenzace epilepsie, která by měla sloužit na porovnávání s koncentracemi měřenými v průběhu těhotenství (18). Dostupné údaje naznačují, že pokles plazmatických koncentrací AE během těhotenství může být spojen s dekompenzací epilepsie (3, 18). Názory na to, zda by pochyby pokles hladin AE měl během těhotenství vést ke zvýšení dávky, jsou stále kontroverzní. Tato strategie se však jeví oprávněná přinejmenším v případě lamotiginu, kdy se zdá být

porovnaná výrazně snížení plazmatické koncentrace během těhotenství v mnoha případech spojeno se zvýšeným počtem záchvatů (8, 18). Stejně tak nejsou jednotné názory na úpravu terapie pouze na základě klinického stavu, to znamená zvýšení dávky v případě objevení se záchvatů (18). Vzhledem k tomu, že je uváděno až 3x vyšší riziko výskytu záchvatů v době porodu než v ostatních obdobích těhotenství, doporučují někteří autoři zvýšení dávky AE ve 3. trimestru, zejména pokud je naměřena nízká plazmatická koncentrace, pokud máno volná frakce (18, 19). Krátce po porodu může dojít neopak k nebezpečí intoxikace matky a vystavení kojeného dítěte vysokým hladinám některých AE, zejména v případě, kdy bylo během těhotenství dávkování zvýšeno. Příkladem je zejména lamotrigin, u kterého ve sledovaném souboru dětí matek užívajících lamotrigin tvořila při porodu plazmatická koncentrace v průměru 88% mateřská koncentrace a v průběhu 1 měsíce po porodu tvořila plazmatická koncentrace kojených dětí 45–55% mateřská koncentrace matek užívajících lamotrigin. Hladiny u dětí dosahovaly při porodu hodnot 0,1–13,6 mg/l a v následujícím období < 0,1 až 12,7 mg/l (terapeutická rozmezí 3,0–14,0 mg/l) (8). Vhodná je proto monitorování hladin AE a úprava dávkování také v poporodním období, v případě zvýšení dávky během těhotenství se doporučuje stanovení hladin každé 3–4 dny během prvních 2 týdnů po porodu (18).

Doporučení pro terapii epilepsie během těhotenství:

1. vhodná prekoncepční péče (účinné užívání kyseliny listové) se zřetelím na možné snížení účinnosti hormonální kontracepce v důsledku užívání enzymy-indukujících AE,
2. plánování těhotenství v době co nejlepší kompenzace epilepsie,

3. informovat pacientku o riziku jak neúčinné epilepsie (a tedy vývoje záchvatů na plod), tak teratogenního účinku AE, zajistit a kontrolovat compliance,
4. nejdůležitějším cílem jak před, tak během těhotenství je optimální kontrola záchvatů bez závažných nežádoucích účinků AE,
5. neměnit pokud možno medikaci AE po zjištění těhotenství,
6. volit AE dle typu záchvatů, pokud možno monoterapii, a vyřizovat nejméně, ale jistě účinnou hladinu pro optimální kontrolu záchvatů,
7. valproát (pokud možno v dávce pod 1000 mg/den) a polyterapie AE by měla být užívána v případě, že nelze vzhledem k typu záchvatů použít jinou, stejně účinnou alternativu,
8. vyhýbat se vysokým sérovým hladinám AE (rozložení celkové denní dávky do více menších dávek nebo užití retardovaných forem s povoleným uvolňováním aktivní látky),
9. využívat terapeutické monitorování hladin AE (pokud možno stanovit celkovou i volnou frakci) a využívat metod prenatální diagnostiky (integrovaný prenatální screening a v případě nejistoty invazivní prenatální diagnostiku),
10. provedení podávání vitamínu K poslední 4 týdny gravidity u žen užívajících AE induktoxy a intramuskulární aplikace všem dětem po porodu,
11. v případě zvýšení dávek AE během těhotenství, a to zejména u lamotriginu, je vhodné krátce po porodu monitorování hladin a úprava dávkování s cílem zabránit intoxikaci matky a vystavení kojeného dítěte vysokým hladinám některých AE,
12. multidisciplinární spolupráce mezi gynekologem, neurologem a klinickým farmakologem, a spolupráce s pacientkou jak před otěhotněním, tak po celou dobu těhotenství.

Závěr

Vzhledem k často kontroverzním výsledkům již provedených studií je třeba provést velké prospektivní studie k objasnění souvislosti mezi sérovými koncentracemi a dávkami AE a výsledkem těhotenství. S daty z takovýchto sledování lépe pochopíme rizika expozice AE v jednotlivých trimestrech, objektivizujeme farmakokinetické změny AE během těhotenství a posoudíme úlohy farmakogenetických faktorů při užívání AE (1). Je také potřeba stanovit přesnou roli terapeutického monitorování hladin při užívání AE v těhotenství a vyvinout metody stanovení volné frakce AE k rutinnímu používání. V dnešní době neexistuje antiepileptikum, které by bylo bezpečné, účinné na všechny typy epilepsie, bez možnosti interakcí s jinými léky nebo endogenními substancemi, a které by bylo bez teratogenního rizika. Za tím tedy zůstává hlavním cílem léčby antiepileptiky v těhotenství dobrá kontrola záchvatů bez závažných vedlejších účinků. Výběr AE závisí na typu záchvatů. Riziko vrozených defektů je zřejmě větší při expozici valproátu a při polyterapii než při monoterapii, nicméně absolutní riziko valproátu je nízké a je v rozmezí rizika ostatních AE užívaných v těhotenství (18).

MUDr. Ivana Kacířová
Ústav klinické farmakologie FN a ZSF OÚ
Fakultní nemocnice
17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava
e-mail: ivana.kacirova@fnspo.cz

Literatura

1. Adab N. Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs during pregnancy and in the postpartum period. In: *in vivo?* CNS Drugs 2003; 20(10): 791–800.
2. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation* 7th edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
3. Grundmann M, Zvěřinská M, Lickova R, Brozmanova H. TDM of antiepileptic drugs during and after pregnancy. *Ther Drug Monit* 1995; 4: 405.
4. Grundmann M. Změny farmakokinetiky v těhotenství a jejich klinický význam I. *Interní Med* 2003; 3: 47–48.
5. Jehu LC, Morris HH. Optimizing outcomes in pregnant women with epilepsy. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2005; 10: 838–845.
6. Kacířová I, Grundmann M, Kotělková B, Brozmanova H. Therapeutic monitoring of lamotrigine during delivery, in the neonatal period, and during lactation. *Ther Drug Monit* 2007; 4: 477.
7. Kacířová I, Grundmann M, Kotělková B, Brozmanova H. Development of a Treatment of pregnant women with epilepsy between 1991 and 2005. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2007; 101(Suppl. 1): 90.
8. Kiviäinen R, Tomson T. Optimizing treatment of epilepsy during pregnancy. *Neurology* 2005; 67(Suppl. 4): 52–53.
9. Meador WJ, Baker GA, Finnell RH, et al. In utero antiepileptic drug exposure. Fetal death and malformations. *Neurology* 2004; 62: 407–412.

10. Nasila HM, Siimes AO, Naaslahti K, et al. Therapeutic drug monitoring of old and newer anti-epileptic drugs. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42(11): 1250–1255.
11. Pennell PS. Pregnancy in women who have epilepsy. *Neuro Clin* 2004; 22: 759–820.
12. Renovich PE, Tick KS, Economou W. Recommendations for the care of women with epilepsy. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2004; 71(Suppl 2): 49–57.
13. Pachatz DH. Seizure disorders in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2004; 31: 373–384.
14. Sarason EG, Van Duijn CM, Koch S, et al. Maternal use of antiepileptic drugs and the risk of major congenital malformations: a joint European prospective study of human teratogens associated with maternal epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38: 981–990.
15. Syme MR, Pacione JW, Reolan JA. Drug transfer and metabolism by the human placenta. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43(8): 487–514.
16. Thomas SW. Management of epilepsy and pregnancy. *J Postgrad Med* 2000; 1: 57–64.
17. Tomson T. Gender aspects of pharmacokinetics of new and old AEDs. *Pregnancy and breast feeding*. *Ther Drug Monit* 2005; 6: 719–721.
18. Tomson T, Galilino D. Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of newer antiepileptic drugs during pregnancy and the postpartum. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46(3): 209–216.
19. Terby MS, Kaplan PK, Tan T. Risks and management of pregnancy in women with epilepsy. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2004; 71(Suppl 2): 25–37.
20. Zvěřinská J. Terapie epilepsie v těhotenství. *Moderní gynekologie a porodnictví* 2004; 2: 222–229.

Development of a treatment of pregnant women suffering from epilepsy in the region of Ostrava between the years 1991 and 2006

KACÍŘOVÁ I., GRUNDMANN M., KOŘÍSTKOVÁ B., BROZMANOVÁ H.

Department of Clinical Pharmacology, Medical Faculty, University Ostrava and University Hospital, Ostrava

Received 28 May 2010 / Accepted 14 July 2010

SUMMARY

Development of a treatment of pregnant women suffering from epilepsy in the region of Ostrava between the years 1991 and 2006

The paper discusses long-term trends in the utilization of antiepileptic drugs during pregnancy and reports an analysis of their concentrations at delivery. The request forms for routine therapeutic drug monitoring and concentrations of antiepileptic drugs at delivery collected between the years 1991–2006 were used as the data source. Monotherapy versus polytherapy, the utilization of individual antiepileptic drugs and combinations, and concentrations were monitored in a group of 235 pregnancies within three 5-year periods. Monotherapy was used in 61% in the years 1991–1995, in 68% in the years 1996–2000, and in 76% in the years 2001–2006. During the 1st period, the most frequently prescribed agents were phenytoin, carbamazepine and primidone, during the 2nd period, carbamazepine, phenytoin, and valproic acid, and during the 3rd period, carbamazepine, lamotrigine, and valproic acid. Concentrations were mostly under the therapeutics range with an exception of carbamazepine and primidone. Our data demonstrate a significant shift from poly- to monotherapy and from the first- and second-generation to the second- and third-generation of antiepileptic drugs in pregnant women suffering from epilepsy. The shift from poly- to monotherapy has taken place 10 years later and, moreover, the rate of monotherapy was lower than in Sweden but the result was in a good agreement with the EURAP report. Our results evidence a good progress in the treatment of pregnant women suffering from epilepsy in the region of Ostrava.

Key words: pregnancy – epilepsy – antiepileptic drugs – therapeutic drug monitoring

Čes. slov. Farm., 2010; 59, xxx–xxx

SOUHRN

Vývoj terapie těhotných žen s epilepsi v ostravském regionu v letech 1991 až 2006

Práce monitoruje dlouhodobý trend v používání antiepileptik během těhotenství a sleduje jejich koncentrace při porodu. Jako zdroj informací byly použity údaje ze žádánek a koncentrace antiepileptik stanovené v rámci rutinního terapeutického monitorování při porodu v letech 1991–2006. Ve skupině 235 těhotenství jsme během tří pětiletých period sledovali použití mono- versus polyterapie antiepileptiky, četnost výskytu jednotlivých antiepileptik i jejich kombinací a naměřené koncentrace. Monoterapie antiepileptiky byla předepisována v letech

Address for correspondence:

MUDr. Ivana Kacířová
Ústav klinické farmakologie FN
17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava
e-mail: ivana.kacirova@fnupo.cz

1991–1995 v 61 %, v letech 1996–2000 v 68 % a v letech 2001–2006 u 76 % těhotných. Nejvíce užívanými byly během prvního období fenytoin, karbamazepin a primidon, během druhého období karbamazepin, fenytoin a kyselina valproová a ve třetím období karbamazepin, lamotrigin a kyselina valproová. Většina naměřených koncentrací byla pod terapeutickým rozmezím s výjimkou karbamazepinu ve všech periodách a primidonu v druhém a třetím období. Během 15letého sledování jsme prokázali signifikantní posun v léčbě epilepsie těhotných z poly- na monoterapii a z prvo- a druho-generačních antiepileptik na látky druhé a třetí generace. Ve srovnání s daty švédských autorů došlo u nás k posunu o 10 let později a podíl monoterapie byl stále méně nižší, avšak naše údaje byly srovnatelné s údaji EURAPu. Výsledky ukazují správný vývoj terapie těhotných epileptiček v ostravském regionu České republiky.

KLÍČOVÁ SLOVA: těhotenství – epilepsie – antiepileptika – terapeutické monitorování

Čes. slov. Farm., 2010; 59, xxx–xxx

Md

Introduction

Epilepsy is a neurological disorder with a prevalence of approximately 0.5–1.5% in general population¹ and women suffering from epilepsy have been estimated to account for 0.3–0.4% of all pregnancies². Until 1993, six so-called old-generation (or first- and second-generation) antiepileptic drugs (AEDs) (phenytoin, phenobarbital, primidone, ethosuximide, carbamazepine and valproate) accounted for the overwhelming majority of prescriptions written for the treatment of epilepsy. Since 1993, felbamate, gabapentin, lamotrigine, topiramate, tiagabine, oxcarbazepine, levetiracetam, zonisamide and pregabalin (so-called new-generation or third-generation antiepileptic drugs) have been approved for the treatment of epilepsy³. In the Czech Republic, carbamazepine for focal (partial) or secondarily generalised tonic-clonic seizures, valproate and lamotrigine for all type of seizures when the epileptic syndrome is not precisely identified, but the type of seizures is known, are recommended as the first choice of AEDs⁴.

Treatment decisions for pregnant women suffering from epilepsy are complicated by the lack of evidence-based data on the comparative teratogenic potential of different AEDs. However, the most recent consensus guidelines issued by the American Academy of Neurology, the American College of Obstetricians and Gynecologists, and the International League against Epilepsy recommend:

- optimization treatment prior to conception,
- to use monotherapy if possible,
- to choose the most effective AED for the seizure type and syndrome,
- to use the lowest effective dose,
- to supplement treatment with folate,
- to treat the child with vitamin K at birth and possibly the mother late in pregnancy for AEDs that interfere with vitamin K.

Nevertheless, no recommendations related to different AEDs teratogenic risk are offered⁵. Pregnancy can affect the pharmacokinetics of AEDs at all levels, absorption, distribution, metabolism and elimination, resulting in declining plasma

concentrations of AEDs as the pregnancy progresses. The alterations can be expected but their magnitude is difficult to predict. Therefore regular therapeutic drug monitoring (TDM) of AEDs during pregnancy and postpartum is recommend⁶. There are only a few papers following-up the development of AEDs therapy during pregnancy. Wide et al.⁷ analyzed AEDs therapy in a Swedish population over a period of 25 years. From 1999 some collected data of 42 countries are available in International Antiepileptic Drugs and Pregnancy Registry (EURAP)⁸.

Long-term trends in the utilization of antiepileptic drugs during pregnancy in the region of Ostrava in the Czech Republic was the primary aim of our study, an analysis of maternal concentrations of AEDs at delivery being the secondary aim.

EXPERIMENTAL PART

Methods

The request forms for routine therapeutic drug monitoring and maternal AEDs plasma levels measured at delivery were used as the data source. The study involved all samples from pregnant women treated with AEDs and collected in our department between the years 1991–2006. During three study periods (1991–1995, 1996–2000, 2001–2006), AEDs monotherapy versus polytherapy, the utilization of individual AEDs and the utilization of combinations of AEDs, and plasma levels were analyzed. Plasma concentrations of AEDs were measured by gas chromatography and liquid chromatography^{9,10}. Collected data were statistically analyzed by χ^2 test.

Cohort

The study group consisted of 235 women. Maternal age and weight are presented in Table 1. A total daily dose of AEDs and a daily dose related to the body weight are stated in Table 2 and Table 3.

Table 1. Characteristics of the cohort: maternal age (years) and weight (kg); weight has not been recorded in all cases

	N	1991–1995 mean ± SD (range)	N	1996–2000 mean ± SD (range)	N	2001–2006 mean ± SD (range)	N	all periods mean ± SD (range)
age	51	25 ± 4 (18; 38)	81	25 ± 4 (16; 36)	103	27 ± 5 (17; 41)	235	26 ± 5 (16; 41)
weight	30	73 ± 11 (50; 96)	62	76 ± 14 (48; 124)	93	77 ± 13 (43; 113)	185	76 ± 13 (43; 124)

Table 2. Total daily dose (mg); values have not been recorded in all cases

	1991–1995		1996–2000		2001–2006		all periods	
AED	N	mean ± SD (range)	N	mean ± SD (range)	N	mean ± SD (range)	N	mean ± SD (range)
PHT	25	318 ± 178 (40; 1000)	22	260 ± 68 (150; 400)	6	252 ± 87 (100; 350)	53	286 ± 135 (40; 1000)
PRM	6	500 ± 285 (125; 750)	8	453 ± 211 (250; 750)	4	344 ± 120 (250; 500)	18	444 ± 220 (125; 750)
PB	4	191 ± 189 (9.25; 400)	2	44 ± 9 (37; 58)	2	65 ± 13 (33.5; 74)	8	123 ± 144 (9.25; 400)
ETS	1	500	1	1000	–	–	2	750 ± 354 (500; 1000)
CBZ	15	603 ± 244 (200; 1000)	43	456 ± 220 (150; 900)	36	544 ± 204 (200; 900)	94	513 ± 225 (150; 1000)
VPA	1	900	10	915 ± 409 (300; 1500)	22	694 ± 291 (225; 1250)	33	767 ± 337 (225; 1500)
CLZ	1	1.0	1	2.0	6	1.1 ± 0.4 (0.5; 1.5)	8	1.2 ± 0.5 (0.5; 2.0)
DIA	1	10.0	1	5.0	1	10.0	3	8.3 ± 2.9 (5.0; 10.0)
LTG	–	–	–	–	27	208 ± 121 (25; 500)	27	208 ± 121 (25; 500)
TPM	–	–	–	–	3	233 ± 153 (100; 400)	3	233 ± 153 (100; 400)

Table 3. Daily dose related to the body weight (mg/kg); values have not been recorded in all cases

	1991–1995		1996–2000		2001–2006		all periods	
AED	N	mean ± SD (range)	N	mean ± SD (range)	N	Mean ± SD (range)	N	mean ± SD (range)
PHT	24	4.6 ± 2.2 (0.5; 11.8)	19	3.3 ± 1.0 (1.5; 5.0)	5	3.5 ± 1.5 (1.1; 5.1)	48	4.0 ± 1.8 (0.5; 11.8)
PRM	6	7.3 ± 4.2 (1.5; 12.3)	8	6.1 ± 2.6 (3.4; 10.1)	4	4.6 ± 1.3 (3.5; 5.9)	18	6.2 ± 3.1 (1.5; 12.3)
PB	4	2.6 ± 2.5 (0.1; 5.3)	2	0.5 ± 0.0 (0.5; 0.5)	2	1.0 ± 0.3 (0.8; 1.2)	8	1.6 ± 1.9 (0.1; 5.3)
ETS	1	6.0	1	10.1	–	–	2	8.0 ± 2.9 (6.0; 10.1)
CBZ	15	8.1 ± 3.6 (2.6; 13.7)	40	6.3 ± 3.3 (1.6; 13.3)	35	7.3 ± 3.0 (2.9; 15.1)	90	7.0 ± 3.3 (1.6; 15.1)
VPA	1	10.6	10	12.4 ± 5.4 (4.4; 21.3)	20	9.3 ± 4.2 (2.5; 17.4)	31	10.3 ± 4.7 (2.5; 21.3)
CLZ	1	0.017	–	–	4	0.011 ± 0.004 (0.006; 0.017)	5	0.012 ± 0.005 (0.006; 0.017)
DIA	1	0.13	1	0.08	1	0.12	3	0.11 ± 0.02 (0.08; 0.13)
LTG	–	–	–	–	27	2.7 ± 1.5 (0.4; 6.2)	27	2.7 ± 1.5 (0.4; 6.2)
TPM	–	–	–	–	2	2.8 ± 2.4 (1.1; 4.4)	2	2.8 ± 2.4 (1.1; 4.4)

RESULTS

Monotherapy was used during the first period in 61% of women, during the second period in 68% of women, and in the third period in 76% of women. Utilization of monotherapy in the third period was significantly higher than in the first period ($p < 0.05$) (Fig. 1). The most frequently prescribed AEDs independently of mono- and polytherapy during the

first study period were phenytoin (PHT) (45.3%), carbamazepine (CBZ) (24.0%) and primidone (PRM) (9.3%), during the second period CBZ (50.5%), PHT (21.0%) and valproic acid (VPA) (11.4%), and during the third period CBZ (34.6%), lamotrigine (LTG) (24.4%) and VPA (21.3%), respectively. The most widely administered AEDs and combinations in relation to mono- and polytherapy were found during the first study period PHT (33.3%), CBZ (13.7%) and CBZ+PHT (13.7%), during the second period CBZ (44.4%), PHT (13.6%) and CBZ+VPA (8.6%), and

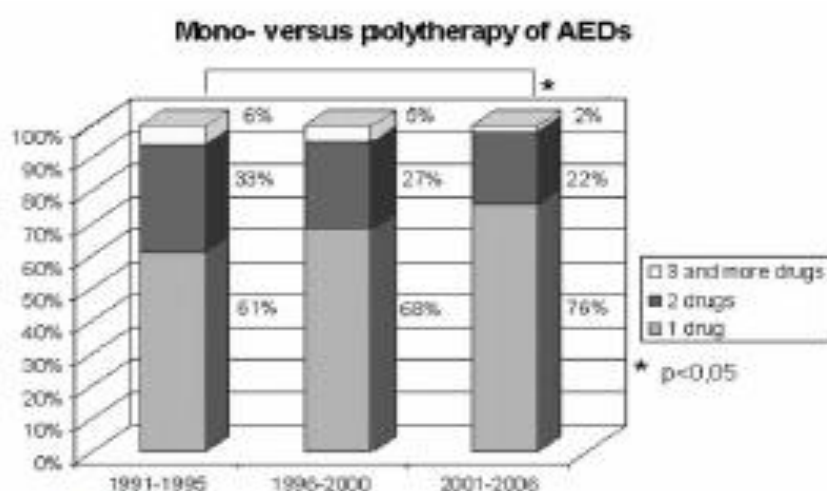


Fig. 1. Mono- versus polytherapy of AEDs

Table 4. A: Utilization of individual AEDs during study periods; B: Utilization of monotherapy and combinations of AEDs during study periods

A:	1991-1995		1996-2000		2001-2006
AED	N (%)	AED	N (%)	AED	N (%)
PHT	34 (45.3%)	CBZ	53 (50.5%)	CBZ	44 (34.6%)
CBZ	18 (24.0%)	PHT	22 (21.0%)	LTG	31 (24.4%)
PRM	7 (9.3%)	VPA	12 (11.4%)	VPA	27 (21.3%)
PB	6 (8.0%)	PRM	9 (8.6%)	CLZ	8 (6.3%)
CLZ	4 (5.3%)	PB	3 (2.8%)	PHT	6 (4.7%)
DIA	3 (4.0%)	CLZ	3 (2.8%)	PRM	4 (3.1%)
ETS	2 (2.7%)	DIA	2 (1.9%)	TPM	3 (2.4%)
VPA	1 (1.3%)	ETS	1 (1.0%)	DIA	2 (1.6%)
				PB	2 (1.6%)
B:					
PHT	17 (33.3%)	CBZ	36 (44.4%)	CBZ	32 (31.0%)
CBZ	7 (13.7%)	PHT	11 (13.6%)	LTG	23 (22.3%)
CBZ+PHT	7 (13.7%)	CBZ+VPA	7 (8.6%)	VPA	13 (12.6%)
PRM	3 (5.9%)	CHZ+PHT	5 (6.2%)	PRM	4 (3.9%)
PHT + PB	3 (5.9%)	VPA	4 (4.9%)	VPA+LTG	4 (3.9%)
PB	2 (3.9%)	PRM	3 (3.7%)	VPA+CLZ	4 (3.9%)
PHT + CLZ	2 (3.9%)	CBZ+PRM	3 (3.7%)	CLZ	3 (2.9%)
others	10 (19.6%)	PHT + PB	2 (2.5%)	CBZ+VPA	3 (2.9%)
		others	10 (12.3%)	CBZ+LTG	3 (2.9%)
				CBZ+TPM	3 (2.9%)
				others	11 (10.7%)

during the third period CBZ (31.0%), LTG (22.3%) and VPA (12.6%), respectively (Table 4).

In all three study periods plasma levels of individual AEDs were mostly under the therapeutic range (estimated for non-pregnant women) with an exception of CBZ (during the first period 50% of women were in the therapeutics range, during the second period 40% of women were in the therapeutics range, and during

the third period 45% of women were in the therapeutics range) and PRM (during the second period 44% of women were in the therapeutics range and 11% of women were above the therapeutic range, and during the third period 50% of women were in the therapeutics range) (Tables 5 and 6). Non-detectable concentrations have been found in 6.0% of patients, most frequently for lamotrigine followed by phenytoin,

Table 5. AEDs concentrations (mg/L; CLZ-µg/L).

AED	1991–1995		1996–2000		2001–2006		all periods	
	N	mean ± SD (range)	N	mean ± SD (range)	N	mean ± SD (range)	N	mean ± SD (range)
PHT	34	5.0 ± 4.3 (0.0–17.6)	22	3.5 ± 2.8 (0.0–13.0)	6	3.1 ± 2.8 (0.0–8.8)	62	4.2 ± 3.8 (0.0–17.6)
PRM	7	3.4 ± 2.4 (0.8–8.3)	9	6.2 ± 7.3 (0.0–25.8)	4	5.3 ± 3.0 (2.9–10.3)	20	5.0 ± 5.4 (0.0–23.8)
PB-met	7	6.4 ± 6.9 (0.0–22.0)	9	7.0 ± 5.5 (0.0–19.1)	4	2.4 ± 1.1 (1.0–3.9)	20	5.9 ± 5.8 (0.0–22.0)
PB	6	5.2 ± 3.7 (1.2–11.5)	2	11.1 ± 2.4 (8.6–13.5)	2	9.9 ± 5.3 (4.6–15.1)	10	7.3 ± 4.6 (1.2–15.1)
ETS	2	24.5 ± 2.4 (22.1–26.9)	1	33.5	–	–	3	27.5 ± 4.7 (22.1–33.5)
CHZ	18	4.2 ± 3.0 (0.0–11.8)	53	3.5 ± 2.1 (0.0–9.6)	44	3.8 ± 1.8 (0.0–7.3)	115	3.7 ± 2.2 (0.0–11.8)
CHZ-E	–	–	36	0.8 ± 0.6 (0.0–2.5)	44	0.6 ± 0.4 (0.0–1.8)	80	0.7 ± 0.5 (0.0–2.5)
VPA	1	25.7	12	32.6 ± 14.7 (8.7–59.5)	27	26.9 ± 11.9 (7.3–51.5)	40	28.6 ± 13.0 (7.3–59.5)
CLZ	4	7.4 ± 7.2 (1.7–19.7)	3	13.1 ± 8.1 (6.5–24.5)	8	12.7 ± 9.0 (3.9–33.4)	15	11.3 ± 8.7 (1.7–33.4)
DIA	3	0.30 ± 0.29 (0.09–0.72)	2	0.14 ± 0.14 (0.00–0.27)	2	0.19 ± 0.16 (0.03–0.35)	7	0.22 ± 0.23 (0.00–0.72)
non-DIA	3	0.29 ± 0.12 (0.15–0.45)	2	0.02 ± 0.01 (0.01–0.02)	2	0.06 ± 0.01 (0.05–0.07)	7	0.15 ± 0.15 (0.01–0.45)
LTG	–	–	–	–	31	2.3 ± 2.4 (0.0–12.3)	31	2.3 ± 2.4 (0.0–12.3)
TPM	–	–	–	–	3	7.2 ± 6.0 (1.5–15.6)	3	7.2 ± 6.0 (1.5–15.6)

Table 6. Rate of AEDs concentrations in the therapeutic range

AED	1991–1995 N _t /N ₁ (%)	1996–2000 N _t /N ₁ (%)	2001–2006 N _t /N ₁ (%)	all periods N _t /N ₁ (%)
PHT	34; 6 (18%)	22; 1 (5%)	6; 0 (0%)	62; 7 (11%)
PRM	7; 1 (14%)	9; 4 (44%) + 1 (11%)*	4; 2 (50%)	20; 7 (35%) + 1 (5%)*
PB	6; 0 (0%)	2; 0 (0%)	2; 1 (50%)	10; 1 (10%)
ETS	2; 0 (0%)	1; 0 (0%)	–	3; 0 (0%)
CHZ	18; 9 (50%)	53; 21 (40%)	44; 20 (45%)	115; 50 (43%)
VPA	1; 0 (0%)	12; 4 (33%)	27; 1 (4%)	40; 5 (13%)
CLZ	4; 0 (0%)	3; 1 (33%)	8; 1 (13%)	15; 2 (13%)
LTG	–	–	31; 8 (26%)	31; 8 (26%)
TPM	–	–	3; 1 (33%)	3; 1 (33%)
all	72; 16 (22%)	102; 31 (30%)+1 (1%)*	125; 34 (27%)	299; 81 (27%) + 1 (0.3%)*

N – total number of AEDs concentrations

N_t – number of AEDs concentrations in the therapeutic range

* – number of AEDs concentrations above the therapeutic range

carbamazepine and primidone, indicating possible non-compliance.

DISCUSSION

Our data showed a significant shift over the years from AEDs polytherapy to monotherapy, which is in good agreement with the recommendations of the American Academy of Neurology, the American College of Obstetricians and Gynecologists, and the International

League against Epilepsy³¹ for the treatment of pregnant women suffering from epilepsy as well as for the treatment of epilepsy in general population³². The result of our third study period was comparable with the EURAP group³³ but the rate of monotherapy we found lower than in the latest data set of Wide et al.³³ in the years 1995–1997 (Table 7). Earlier results of Wide et al.³³ showed monotherapy of AEDs in the first data set (1973–1981) only in 47% of the mothers (polytherapy in 53%) and in the second data set (1984–1994) monotherapy was used in 82% of the mothers (polytherapy in 18%).

Carbamazepine was the most often used antiepileptic

Table 7. Comparison of monotherapy rate in three studies

	Wide et al. (1995–1997) % of patients	EURAP (1999–2008) % of patients	Kucirova et al. (2001–2006) % of patients
1 AED	89%	80%	79%
2 AEDs	11% (2 and more AEDs)	17%	22%
3 and more AEDs		3%	2%

Table 8. Comparison of the most often used AEDs in three studies

Wide et al. (1995–1997) AED (%)	EURAP (1999–2008) AED (%)	Kucirova et al. (2001–2006) AED (%)
CBZ (63%)	CBZ (33%)	CBZ (35%)
VPA (17%)	LTG (25%)	LTG (24%)
PHT (12%)	VPA (23%)	VPA (21%)

drug in all three compared studies, followed by lamotrigine and valproic acid in the EURAP¹⁰ and in our study groups (Table 8). In the study of Wide et al.⁷, carbamazepine was followed by valproic acid and phenytoin due to earlier time of analysis.

Plasma levels of AEDs during pregnancy were recorded only by Wide et al.⁷ between the years 1985 and 1995. During the third trimester, plasma concentrations of CBZ (N = 39) ranged from 11 to 32 $\mu\text{mol/L}$ (2.6–7.6 mg/L) with a mean of 20 $\mu\text{mol/L}$ (4.7 mg/L) and plasma concentrations of PHT (N = 22) ranging from 5 to 78 $\mu\text{mol/L}$ (1.3–19.7 mg/L) with a mean 20 $\mu\text{mol/L}$ (5.1 mg/L). The mean of CBZ and PHT plasma levels measured during our first study period was similar as that recorded by Wide et al.⁷. The results of our study concerning to the plasma levels are more complex and include TDM of primidone, phenobarbital, phenobarbital as a metabolite of primidone, ethosuximide, phenytoin, valproic acid, carbamazepine, epoxy-metabolite of carbamazepine, clonazepam, diazepam and its metabolite nordiazepam, lamotrigine and topiramate. The most of the measured values were under the usual therapeutic range for non-pregnant patients, which was caused either by gestational alterations in the pharmacokinetics of AEDs at all levels (absorption, distribution, metabolism and elimination)⁴⁰ or by non-compliance of pregnant women. These changes could be a reason for the failure to attain the expected effect of AEDs treatment¹⁰.

In conclusion, our data demonstrate a significant shift from AEDs poly- to monotherapy and from the first- and second- generation AEDs (PHT, CBZ and PRM) to the second- and third-generation AEDs (CBZ, LTG and VPA) in the treatment of pregnant women suffering from epilepsy between the years 1991 and 2006 in our study group. The result is in good agreement with the EURAP report¹⁰. The shift from AEDs poly- to monotherapy has taken place ten years later than in the period described by Wide et al.⁷ and, moreover, the rate of monotherapy in the third period of our study was lower than in the latest data set of Wide et al.⁷ of

Sweden who had excellent access to prenatal care¹⁰. One of the reasons of discrepancy between the Swedish and our results could be gestational alterations in the pharmacokinetics of AEDs resulting in declining plasma concentrations of AEDs as pregnancy progresses⁴⁰, which correlate with the plasma levels under the usual therapeutic range for the most of AEDs in our study group. This changes may result in a failure of AED monotherapy¹⁰ followed by an addition of another antiepileptic drug (polytherapy) instead of dose adjustment. For example, in the case of lamotrigine, an increased seizure frequency in the second trimester was associated with a lower ratio of current LTG concentration to the baseline target concentration, and a ratio < 0.65 was a significant predictor of seizure worsening¹⁶. Nevertheless, our results in the third study period evidence a good progress in the treatment of pregnant women suffering from epilepsy in the region of Ostrava in the Czech Republic. Therapeutic drug monitoring of AEDs during pregnancy and after delivery can be helpful to optimize the treatment in women suffering from epilepsy in this period of unstable kinetics.

Therapeutic range

phenytoin: 10–20 mg/L
 primidone: 5–15 mg/L
 phenobarbital: 15–35 mg/L
 ethosuximide: 40–100 mg/L
 carbamazepine: 4–12 mg/L (in years 1991–2001)
 4–9 mg/L (in years 2002–2006)
 valproic acid: 40–100 mg/L (in years 1991–2000)
 50–100 mg/L (in years 2001–2006)
 clonazepam: 20–80 $\mu\text{g/L}$
 lamotrigine: 3–14 mg/L
 topiramate: 5–20 mg/L

Abbreviations

AEDs – antiepileptic drugs

CBZ	– carbamazepine
CBZ-E	– carbamazepine- 10,11-epoxide
CLZ	– clonazepam
DIA	– diazepam
ETS	– ethosuximide
EURAP	– International Antiepileptic Drugs and Pregnancy Registry
LTG	– lamotrigine
N	– number
nor-DIA	– nordiazepam
PB	– phenobarbital
PB-met	– phenobarbital as a metabolite of primidone
PHT	– phenytoin
PRM	– primidone
TDM	– therapeutic drug monitoring
TPM	– topiramate
VPA	– valproic acid

REFERENCES

- Genton, P., Semah, F., Trinka, E.: Valproic Acid in Epilepsy. *Pregnancy-Related Issues. Drug. Saf.*, 2006; 29, 1–21.
- Tomson, T., Battino, D.: Pharmacokinetics and Therapeutic Drug Monitoring of Newer Antiepileptic Drugs During Pregnancy and the Puerperium. *Clin. Pharmacokinet.*, 2007; 46, 209–219.
- Bourgeois, B. F. D.: Broader is Better. The Ranks of Broad-Spectrum Antiepileptic Drugs are Growing. *Neurology*, 2007; 69, 1734–1736.
- EpiStop: Minimální diagnostické a terapeutické standardy. *Terapie epilepsie podle typu záchvatů. Praha: Maxdorf* 2007; 26 (www.epistop.cz).
- Meador, K. J., Baker, G. A., Finnell, R. H., Kalayjian, L. A., Liporace, J. D., Loring, D. W. et al. for the NEAD Study Group: In utero antiepileptic drug exposure: Fetal death and malformations. *Neurology*, 2006; 67, 407–412.
- Sabers, A., Tomson, T.: Managing antiepileptic drugs during pregnancy and lactation. *Curr. Opin. Neurol.*, 2009; 22, 157–161.
- Wide, K., Winblad, B., Tomson, T., Källén, B.: Body dimensions of infants exposed to antiepileptic drugs in utero: observations spanning 25 years study. *Epilepsia*, 2000; 41, 854–861.
- EURAP: An International Antiepileptic Drugs and Pregnancy Registry. *Interim Report May 2008*.
- Brožmanová, H., Grundmann, M.: First experience with therapeutic monitoring of antiepileptics. *Cesk. Fysiol.*, 1985; 34, 416.
- Grundmann, M., Brožmanová, H., Bobelková, P.: The change of metabolism of primidone during comedication with phenytoin and carbamazepine. *Ther. Drug. Monit.*, 1999; 21, 451.
- Maláková, J., Brožmanová, H., Vorlísek, V., Procházková, V., Pálková, V.: A capillary GC method using nitrogen phosphorus detection for determination of topiramate in patients with epilepsy. *Chromatographia*, 2007; 66, 363–367.
- Budáková, L., Brožmanová, H., Grundmann, M., Fischer, J.: Simultaneous determination of antiepileptic drugs and two active metabolites by HPLC. *J. Separ. Sci.*, 2008; 31(1), 1–8.
- Wide, K., Winblad, B., Tomson, T., Sars-Jimmer, K., Berggren, E.: Psychomotor development and minor anomalies in children exposed to antiepileptic drugs in utero. A prospective population based study. *Dev. Med. Child. Neurol.*, 2000; 42, 87–92.
- Donath, V.: Zlyhanie farmakologickej antiepileptickej liečby. *Cesk. Slov. Neurol. N.*, 2008; 74/104(2), 134–138.
- Finnell, R.H., Burn, J.: Effect of anti-epileptic drugs on intrauterine growth. *Lancet*, 2000; 356, 1537–1538.
- Fennell, P. E., Peng, L., Newport, D. J., Riechle, J. C., Koganil, A., Holley, D. K., Newman, M., Stowe, Z. N.: Lamotrigine in pregnancy: Clearance, therapeutic drug monitoring, and seizure frequency. *Neurology*, 2008; 70 (22, part 2 of 2), 2130–2136.

Trend analysis of the utilization of antiepileptic drugs in pregnant women with epilepsy in Moravian-Silesian region of the Czech Republic

Ivana Kacířová^{1,2}, Milan Grundmann¹

¹Department of Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Ostrava

²Department of Clinical Pharmacology, Department of Laboratory Diagnostics, University Hospital Ostrava

Aim: Little is known about the consumption of antiepileptic drugs in pregnancy in the Czech Republic, particularly for newer agents. In our previous paper, we discussed long-term trends in the utilization of antiepileptic drugs during pregnancy in a group of 235 women between 1991–2006. Currently, we continue to investigate the long-term trends in antiepileptic drug use in pregnant women.

Method: A retrospective study analysed data from 208 pregnant women receiving antiepileptic drugs between January 2007 and May 2016. The request forms for routine therapeutic drug monitoring were used as the data source. Mono- versus polytherapy, the utilization of individual antiepileptic drugs, and the utilization of combinations were analyzed during two periods (2007–2011, 2012–2016) and the data were compared with our previous study.

Results: Monotherapy was used during the first period (2007–2011) in 83% of women and during the second period (2012–2016) in 68% of women, which was significantly lower. The most frequently prescribed antiepileptic drugs were lamotrigine, valproic acid, and carbamazepine during 2007–2011, and lamotrigine, levetiracetam, and carbamazepine during 2012–2016. Carbamazepine + valproic acid was found as the most widely administered combination during 2007–2011 and lamotrigine + levetiracetam during 2012–2016.

Conclusions: Our study demonstrates the long-term trends in the utilization of antiepileptic drugs in pregnant women with epilepsy. A significant shift from phenytoin, carbamazepine, and primidone to carbamazepine, lamotrigine, and valproic acid was found between 1991–2006, and from lamotrigine, valproic acid, and carbamazepine to lamotrigine, levetiracetam, and carbamazepine between 2007–2016. Prescription of valproic acid has declined during 2007–2016 with an increase in the use of newer antiepileptic drugs, which is concordant with the current recommendations.

Key words: antiepileptic drugs, pregnancy, monotherapy, polytherapy.

Analýza vývoje používání antiepileptik u těhotných žen s epilepsií v Moravskoslezském kraji

Cíl: Informace o používání antiepileptik během těhotenství v České republice jsou omezené, a to zejména v případě tzv. „nových“ antiepileptik. V naší předchozí práci jsme prezentovali dlouhodobé trendy při užívání antiepileptik během těhotenství v souboru 235 žen v rozmezí let 1991–2006. Nyní představujeme další rozbor vývoje podávání antiepileptik u těhotných žen.

Metoda: V této retrospektivní studii jsou analyzovány údaje 208 těhotných žen užívajících antiepileptika od ledna roku 2007 do května roku 2016 získané ze žádánek pro rutinní terapeutické monitorování. Ve dvou obdobích (2007–2011, 2012–2016) je sledován výskyt mono- versus polyterapie, používání jednotlivých antiepileptik a jejich kombinace. Získaná data jsou porovnána s výsledky našeho předchozího výzkumu.

Výsledky: Monoterapie byla použita během prvního období (2007–2011) u 83% žen a během druhého období (2012–2016) u 68% žen, kdy došlo k signifikantnímu poklesu. Nejčastěji užívanými antiepileptiky byly lamotrigin, kyselina valproová a karbamazepin v letech 2007–2011, a lamotrigin, levetiracetam a karbamazepin v období 2012–2016. Karbamazepin+kyselina valproová byla nejčastěji předepisovaná kombinace během 2007–2011 a lamotrigin+levetiracetam během 2012–2016.

KORRESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: Ivana Kacířová, MD, PhD, ivanacacirova@osu.cz
Department of Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Ostrava
Sylabova 19, 703 00 Ostrava

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm* 2016; 30(2): 23–28
Článek přijat redakcí: 15. 6. 2016
Článek přijat k publikaci: 26. 7. 2016

HLAVNÍ TÉMA

TREND ANALYSIS OF THE UTILIZATION OF ANTIPILEPTIC DRUGS IN PREGNANT WOMEN WITH EPILEPSY IN MORAVIAN-SILESIAN REGION OF THE CZECH REPUBLIC

Závěry: Tato studie demonstuje dlouhodobé trendy v užívání antiepileptik u těhotných epileptiček. V letech 1991–2006 došlo k významnému posunu od fenytoinu, karbamazepinu a primidonu ke karbamazepinu, lamotriginu a kyselině valproové a mezi roky 2007–2016 od lamotriginu, kyseliny valproové a karbamazepinu k lamotriginu, levetiracetamu a karbamazepinu. Předpis kyseliny valproové byl v období 2007–2016 snížen se současným nárůstem používání „nových“ antiepileptik, což je ve shodě se současnými doporučeními.

Klíčová slova: antiepileptika, těhotenství, monoterapie, polyterapie.

Introduction

Women with epilepsy are advised to continue antiepileptic drugs (AEDs) during pregnancy to reduce maternal and fetal trauma associated with seizures. On the other hand, the goal of treatment with AEDs during pregnancy is optimal seizure control with minimal in utero fetal exposure to AEDs in an effort to reduce the risk of structural and neurodevelopmental teratogenic effects (1). Data from pregnancy registries have consistently shown, that valproic acid (VPA) is associated with a greater risk of fetal major congenital malformations (MCM) than other AEDs in monotherapy as well as in polytherapy. The risk of teratogenic effects of AEDs appears to be dose dependent, which has been most clearly demonstrated also for VPA (2). On the other hand, in our previous study we found a significant inverse correlation between birth length and weight and maternal and umbilical cord VPA concentrations, but not dose (3). The knowledge of the teratogenic potential of newer generation AEDs other than lamotrigine (LTG) is limited. Data on levetiracetam (LEV) are accumulating, and so far suggest MCM rates similar to those seen with LTG or carbamazepine (CBZ), whereas signals indicate higher rates with topiramate (TMP) (2). Management of epilepsy during pregnancy continues to be challenging, although recent studies provide high quality information to guide clinical decision making. Conclusions from these studies reinforce the following. First, VPA use should be avoided in women of childbearing age whenever possible. If a woman's seizures can

only be controlled by VPA after all reasonable AED alternatives have failed, then VPA should be used at the lowest dosage possible to obtain reasonable seizure control. Attempts should be made to maintain VPA daily dosage <700 mg per day. Second, the number and dose of AEDs during the first trimester should be minimized to reduce the risk of MCM for the developing fetus, while maintaining seizure control based on the individual's epilepsy characteristics and target concentration. Third, LTG and LEV, in monotherapy and polytherapy use, are comparatively less teratogenic and are therefore considered favorable drugs for the management of epilepsy during pregnancy. Lastly, therapeutic drug monitoring in some patients may help prevent seizure deterioration during pregnancy (1). Little is known about the consumption of AEDs in pregnancy in the Czech Republic, particularly for „newer“ AEDs. In our previous paper we discussed long-term trends in the utilization of AEDs during pregnancy in a group of 235 women within three 5-year periods between 1991–2006. Monotherapy was used in 61% in 1991–1995, in 68% in 1996–2000, and in 76% in 2001–2006. During the 1st period, the most frequently prescribed AEDs were phenytoin (PHT), carbamazepine and primidone (PRM), during the 2nd period, carbamazepine, phenytoin, and valproic acid, and during the 3rd period, carbamazepine, lamotrigine, and valproic acid. The data demonstrated a significant shift from poly- to monotherapy and from the first- and second-generation to the second- and third-generation of AEDs

in pregnant women suffering from epilepsy (4). Currently, we continue in investigation of long-term trends in AEDs use in women with epilepsy during pregnancy between January 2007 and May 2016.

Method

The retrospective study analysed data from 208 pregnant women with epilepsy receiving AEDs at the time of delivery between January 2007 and May 2016. The request forms for routine therapeutic drug monitoring (TDM) in University Hospital Oltrava (Czech Republic) were used as the data source. AEDs mono- versus poly-therapy, the utilization of individual AEDs and the utilization of combinations of AEDs were analyzed during two study periods (2007–2011, 2012–2016) and data were compared with our previous study (4). Statistical analysis was performed using GraphPad Prism version 5.00 for Windows, GraphPad Software (San Diego, CA, USA; www.graphpad.com). The D'Agostino and Pearson omnibus normality test was applied for test if the values come from a Gaussian distribution. Thereafter, we used the unpaired t-test (when the values follow the Gaussian distribution) or the nonparametric Mann-Whitney test for the comparison of the distributions of two unmatched groups, and also Fisher's exact test. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant. Maternal age and weight are presented in Table 1. For the treatment characteristics, see Tables 2 and 3 (total daily dose and daily dose related to the body weight).

Tab. 1. Characteristics of cohort: maternal age (years) and weight (kg), comparison with our previous study (4); weight has not been recorded in all cases

	N	2007–2011 mean ± SD (median; range)	N	2012–2016 mean ± SD (median; range)	N	2007–2016 mean ± SD (median; range)	N	1991–2006 (4) mean ± SD (median; range)
age (years)	117	29±5 (29; 18–42)	91	28±5 (28; 18–41)	208	28±5 (28; 18–42)	235	26±5 (26; 16–41)*
weight (kg)	113	75±12 (74; 48–115)	85	80±13 (78; 56–125)**	198	77±13 (76; 48–125)	185	76±13 (75; 43–124)

* $p < 0.0001$: 2007–2016 versus 1991–2006

** $p < 0.03$: 2007–2011 versus 2012–2016

Tab. 2. Total daily dose (mg) of antiepileptic drugs and comparison with our previous study (4); values has not been recorded in all cases

AED	N	2007–2011 mean ± SD (range)	N	2012–2016 mean ± SD (range)	N	2007–2016 mean ± SD (range)	N	1991–2006 (4) mean ± SD (range)
lamotrigine	52	250 ± 108 (100; 500)	45	301 ± 134* (25; 600)	97	274 ± 123 (25; 600)	27	208 ± 121* (25; 500)
valproic acid	34	746 ± 369 (150; 1500)	12	854 ± 464 (250; 2000)	46	774 ± 393 (150; 2000)	33	767 ± 337 (225; 1500)
carbamazepine	21	564 ± 203 (150; 900)	14	654 ± 147 (450; 900)	35	600 ± 186 (150; 900)	94	513 ± 223** (150; 1000)
levetiracetam	4	1313 ± 851 (250; 2000)	28	1546 ± 900 (500; 3500)	32	1516 ± 884 (250; 3500)	–	–
topiramate	6	171 ± 95 (25; 300)	7	214 ± 48 (150; 300)	13	194 ± 74 (25; 300)	3	233 ± 153 (100; 400)
clonazepam	8	1.5 ± 1.3 (0.3; 4.0)	4	0.9 ± 0.8 (0.2; 2.0)	12	1.3 ± 1.2 (0.2; 4.0)	8	1.2 ± 0.5 (0.5; 2.0)
phenytoin	2	100 ± 0 (100; 100)	–	–	2	100 ± 0 (100; 100)	53	286 ± 135 (40; 1000)
zonisamide	–	–	2	525 ± 35 (500; 550)	2	525 ± 35 (500; 550)	–	–
primidone	1	500	–	–	1	500	18	444 ± 220 (125; 750)
phenobarbital	–	–	–	–	–	–	8	123 ± 144 (25; 400)
ethosuximide	–	–	–	–	–	–	2	750 ± 354 (500; 1000)
clausipam	–	–	–	–	–	–	3	8.3 ± 2.9 (5.0; 10.0)

* $p < 0.02$; 2007–2016 versus 1991–2006** $p < 0.04$; 2007–2016 versus 1991–2006† $p < 0.04$; 2007–2011 versus 2012–2016**Tab. 3.** Daily dose of antiepileptic drugs related to the body weight (mg/kg) and comparison with our previous study (4); values has not been recorded in all cases

AED	N	2007–2011 mean ± SD (range)	N	2012–2016 mean ± SD (range)	N	2007–2016 mean ± SD (range)	N	1991–2006 (4) mean ± SD (range)
lamotrigine	51	3.3 ± 1.4 (1.1; 6.8)	43	3.7 ± 1.5 (0.4; 7.1)	94	3.5 ± 1.5 (0.4; 7.1)	27	2.7 ± 1.5* (0.4; 6.2)
valproic acid	34	10.3 ± 5.4 (3.7; 23.1)	10	12.4 ± 6.5 (3.0; 25.6)	44	10.8 ± 5.7 (1.7; 25.6)	31	10.3 ± 4.7 (2.5; 21.3)
carbamazepine	21	7.5 ± 2.4 (2.2; 11.3)	14	8.8 ± 2.5 (5.7; 14.0)	35	8.0 ± 2.5 (2.2; 14.0)	90	7.0 ± 3.3** (1.6; 15.1)
levetiracetam	3	17.8 ± 12.4 (3.7; 26.7)	26	19.6 ± 12.2 (6.0; 46.2)	29	19.4 ± 12.0 (3.7; 46.2)	–	–
topiramate	6	2.6 ± 1.4 (0.4; 4.2)	7	2.7 ± 0.7 (1.6; 3.9)	13	2.6 ± 1.0 (0.4; 4.2)	2	2.8 ± 2.4 (1.1; 4.4)
clonazepam	7	0.023 ± 0.034 (0.004; 0.070)	3	0.009 ± 0.010 (0.003; 0.030)	10	0.019 ± 0.021 (0.002; 0.070)	5	0.012 ± 0.005 (0.006; 0.017)
phenytoin	2	1.5 ± 0.2 (1.3; 1.6)	–	–	2	1.5 ± 0.2 (1.3; 1.6)	48	4.0 ± 1.8 (2.5; 11.8)
zonisamide	–	–	2	7.0 ± 0.4 (6.7; 7.2)	2	7.0 ± 0.4 (6.7; 7.2)	–	–
primidone	1	6.3	–	–	1	6.3	18	6.2 ± 3.1 (1.5; 12.3)
phenobarbital	–	–	–	–	–	–	8	1.6 ± 1.9 (0.1; 5.3)
ethosuximide	–	–	–	–	–	–	2	8.0 ± 2.9 (6.0; 10.1)
clausipam	–	–	–	–	–	–	3	0.11 ± 0.02 (0.08; 0.13)

* $p < 0.02$; 2007–2016 versus 1991–2006** $p = 0.0563$; 2007–2016 versus 1991–2006

Results

Monotherapy was used during the first period (2007–2011) in 83 % of women and during the second period (2012–2016) in 68 % of women, which was significantly lower ($p < 0.02$) (Fig. 1). The most frequently prescribed AEDs independently of mono- and polytherapy were LTG (40.4 %), VPA (26.2 %) and CBZ (16.3 %) during the first period, and LTG (39.2 %), LEV (25.6 %) and CBZ (13.6 %) during the second period. CBZ+VPA (25 %) was found as the most widely administered combination of AEDs in the first period and LTG+LEV (37 %) in the second period (Table 4). Significantly higher total daily doses of LTG were used during the second period in comparison with the first period ($p < 0.04$) as well as in the sum of both periods ($p < 0.02$) compared to our previous study in 1991–2006 (4). Likewise, significantly higher total daily doses of CBZ ($p < 0.04$) were

prescribed in the present study (table 2). Daily dose related to the body weight (mg/kg) was seen significantly higher in the sum of both periods ($p < 0.02$) compared to the previous study in LTG and higher (but not significantly; $p = 0.0563$) in CBZ (table 3). Any differences was not found in the dosage of VPA. The patients were at average older of about two years in the present study ($p < 0.0001$) and have had higher body weight ($p < 0.03$) in the second period compared to the first period (table 1). Trends in the utilization of AEDs during the whole 25-years period (1991–2016) are shown in fig. 2.

Discussion

Management of AEDs therapy during pregnancy continues to be challenging and conclusions from recent studies are known (1). The major result is that overall the increase in the risk with the frequently used antiepileptic drugs CBZ and LTG in

monotherapy is not as great as previously thought but is dependent on the doses. On the other hand, VPA is associated with the highest rates of fetal major congenital malformations than other AEDs in monotherapy as well as in part of polytherapy, followed by phenobarbital (PB) and TPM (5, 6). However, the prevalence of AEDs prescribing before, during and after pregnancy varies between different regions of Europe and also in the world. Databases in Denmark, Norway, the Netherlands, Italy (Emilia Romagna/Tuscany), Wales and the Clinical Practice Research Datalink, representing the rest of the United Kingdom (UK), were analysed between 2004 and 2010. In Denmark, Norway and the two UK databases LTG was the most commonly prescribed AED; whereas in the Netherlands and Italian regions, CBZ, VPA and surprisingly PB were most frequently used (7). 2,099 pregnant women were enrolled in Florida Medicaid from 1999 to 2009 and exposed to AEDs during preg-

HLAVNÍ TÉMA

TREND ANALYSIS OF THE UTILIZATION OF ANTI-EPILEPTIC DRUGS IN PREGNANT WOMEN WITH EPILEPSY IN MORAVIAN-SILESIAN REGION OF THE CZECH REPUBLIC

Tab. 4. A: utilization of individual antiepileptic drugs during two study periods and comparison with first 5 years of our previous study (6); B: utilization of combinations of antiepileptic drugs during two study periods and comparison with first 5 years of our previous study (6)

A:		2007–2011		2012–2016		1991–1995 (6)	
AED	N (%)	AED	N (%)	AED	N (%)	AED	N (%)
LTG	57 (40.4 %)	LTG	49 (39.2 %)	PHT	34 (45.3 %)		
VPA	37 (26.2 %)	LEV	32 (25.6 %)	CBZ	18 (24.0 %)		
CBZ	23 (16.3 %)	CBZ	17 (13.6 %)	PRM	7 (9.3 %)		
CLZ	10 (7.1 %)	VPA	13 (10.4 %)	PB	6 (8.0 %)		
TPM	6 (4.3 %)	TPM	7 (5.6 %)	CLZ	4 (5.3 %)		
LEV	5 (3.5 %)	CLZ	4 (3.2 %)	DIA	3 (4.0 %)		
PHT	2 (1.4 %)	ZNS	2 (1.6 %)	ETS	2 (2.7 %)		
PRM	1 (0.7 %)	DIA	1 (0.8 %)	VPA	1 (1.3 %)		
B:							
CBZ+VPA	5 (25 %)	LTG + LEV	11 (37 %)	CBZ + PHT	7 (35 %)		
CBZ+CLZ	2 (10 %)	CBZ + LEV	4 (13 %)	PHT + PB	3 (15 %)		
VPA+LTG	2 (10 %)	CBZ + LTG	3 (10 %)	PHT + CLZ	2 (10 %)		
LTG+LEV	2 (10 %)	VPA + LTG	2 (7 %)	PRM + ETS	1 (5 %)		
CBZ+LTG	1 (5 %)	LEV + CLZ	2 (7 %)	CBZ + DIA	1 (5 %)		
CBZ+TPM	1 (5 %)	LEV + ZNS	2 (7 %)	PHT + ETS	1 (5 %)		
LTG+CLZ	1 (5 %)	CBZ + TPM	1 (3 %)	PHT + PRM	1 (5 %)		
VPA+PHT	1 (5 %)	CBZ + VPA	1 (3 %)	CBZ + PHT + PRM	1 (5 %)		
VPA+TPM	1 (5 %)	VPA + LEV	1 (3 %)	CBZ + PRM + DIA	1 (5 %)		
VPA+LTG+LEV	1 (5 %)	VPA + DIA	1 (3 %)	PHT + CLZ + DIA	1 (5 %)		
VPA+LTG+TPM	1 (5 %)	LEV + TPM	1 (3 %)	CBZ + PHT + VPA + PB	1 (5 %)		
CBZ+PRM+LTG	1 (5 %)	VPA + LTG + LEV	1 (3 %)				
CBZ+VPA+CLZ	1 (5 %)						

nancy. The secular trends for AEDs use in poly- or monotherapy did not significantly vary over time (polytherapy was 62% in 2000 and 63% in 2009). The use of first-generation AEDs decreased, whereas the use of second-generation AEDs increased. CBZ, PHT and VPA were the three most frequently used AEDs in pregnant women from 2007 to 2004. In 2005, LTG replaced CBZ as the most frequently used AED. In 2007, LEV surpassed VPA and became the most frequently used AED next to LTG (8). The North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry enrolled between February 1997 and April 2014 a total of 8,826 pregnant women who were taking AEDs. Of these participants, 5,637 (64 %) were taking an AED as monotherapy in the first trimester of pregnancy. LEV, LTG, TPM and CBZ were the most frequently used AEDs (9). A Central Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy (EURAP) accumulate data since 1999 and the present report is based on data available by May 2016. A total 12,256 prospective pregnancies are included in this report. Of the pregnancies, 9,828 (80.2 %) involved women on a single AED, 1,948 (15.9 %) were on two AEDs whereas 341 (2.8 %) took three AEDs or more. The most frequently prescribed AEDs were LTG, CBZ, VPA and LEV and the combinations LTG+VPA, LTG+LEV and CBZ+LEV (10). Pregnant women with epilepsy (N = 855) enrolled in the Australian Register of Antiepileptic Drugs

in Pregnancy during 1999–2005 were compared with the corresponding data for the 801 women enrolled from 2006–2012. AED were used in monotherapy more often in the 2006–2012 cohort, and there were statistically significant reductions in the rates at which „older“ AEDs (CBZ, VPA, PHT and gabapentin) were prescribed for the pregnant women, though rates of prescribing LTG and clonazepam (CLZ) remained relatively unaltered. Compensating for the falling prescribing rates for many of the „older“ AEDs, there were statistically

significant increases in prescribing rates for LEV and TPM. There were no statistically significant alterations in mean doses of any of the drugs used, except for VPA, for which the mean daily dose fell from 1061 ± 702 mg/day to 748 ± 399 mg/day (11). The country's differences in prescribing patterns may suggest different use, knowledge or interpretation of the scientific evidence base (7). In our present study the most frequently prescribed AEDs were LTG, VPA and CBZ between 2007–2011, and LTG, LEV and CBZ during 2012–2016, whereas

Figure 1. Mono- versus polytherapy of AEDs; comparison with our previous study (6)

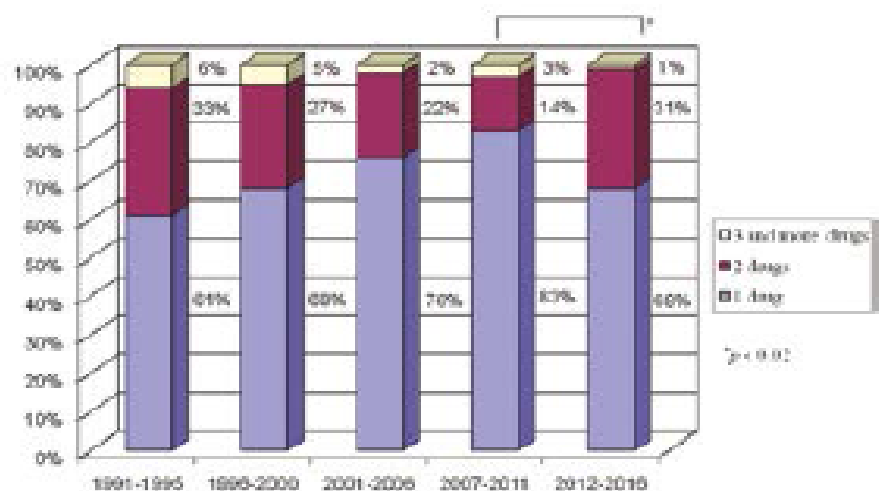
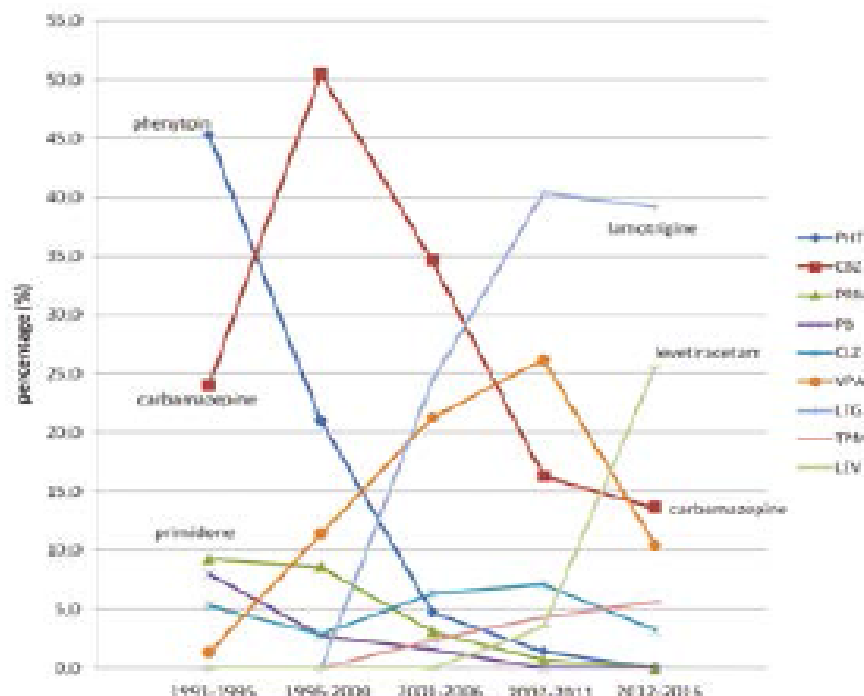


Figure 2. Trends in the use of antiepileptic drugs between January 1991 and May 2016 (with exception of diazepam, ethosuximide and zonisamide, which utilization was under 5%)



PHT, CBZ and PRM were the most frequently used AEDs (4) in the beginning of the whole 25-years study period (Table 4, Figure 2). The result is in good agreement with international recommendations (1). On the other hand, monotherapy was used during the second study period (2012–2016) only in 68% of women, which was significantly lower in comparison with the first study period (2007–2011). Nevertheless, 90% of all combinations prescribed during the second period contained LEV, LTG or both. Significantly higher doses of LTG and CBZ were used during the present study (2007–2016) in comparison with the previous study (1991–2006) (4). Any differences was not found in the dosage of VPA, the mean daily dose was 774 ± 358 mg/day during 2007–2016 versus 767 ± 337 mg/day during 1991–2006 (4), which is in agreement with the Australian Register (11) and slightly higher compared to international recommendations (1). Physiological changes during pregnancy al-

ter the pharmacokinetics of AEDs, which may result in lower levels and seizure deterioration (1). Pregnancy can affect the pharmacokinetics of AEDs at any level from absorption, distribution, metabolism, to elimination. The effects of pregnancy on serum concentrations vary depending on the type of AED and differ also individually and are thus difficult to predict. The most pronounced decline in serum concentrations is seen for AEDs that are eliminated by glucuronidation, in particular LTG where the effect may be profound. Serum concentrations of AEDs that are cleared mainly through the kidneys, for example, levetiracetam LEV, can also decline significantly (12–14). Polytherapy makes it even more difficult to predict the course of AED concentrations during pregnancy. Therapeutic monitoring of AEDs is effective in preventing seizure deterioration for women with epilepsy during pregnancy; in addition, monitoring of AEDs levels in the mother and the neonate at

birth (the umbilical cord) serves as a closer surrogate marker for fetal exposure (3, 15–17).

Conclusion

Our study demonstrates long-term trends in the utilization of AEDs in pregnant women with epilepsy. A significant shift from PHT, CBZ and PRM to CBZ, LTG and VPA was found between 1991–2006, and from LTG, VPA and CBZ to LTG, LEV and CBZ between 2007–2016. Prescription of the AED with the highest teratogenic risk (VPA) has declined during 2007–2016 with an increase in the use of „newer” AEDs (most notably LTG and LEV), which is concordant with current recommendations. On the other hand, monotherapy has decreased with an increase in the use of LEV. Therapeutic drug monitoring of AEDs during pregnancy and after delivery can be helpful to optimize the treatment in women suffering from epilepsy in this period of unstable kinetics. Especially, the top two most frequently used antiepileptic drugs LTG and LEV, which have increased clearance with changes in plasma levels during pregnancy, require close monitoring.

Abbreviations

- AEDs – antiepileptic drugs
- CBZ – carbamazepine
- CLZ – clonazepam
- DIA – diazepam
- ETS – ethosuximide
- EURAP – International Antiepileptic Drugs and Pregnancy Registry
- LEV – levetiracetam
- LTG – lamotrigine
- MCM – major congenital malformations
- N – number
- PB – phenobarbital
- PHT – phenytoin
- PRM – primidone
- TDM – therapeutic drug monitoring
- TPM – topiramate
- UK – United Kingdom
- VPA – valproic acid
- ZNS – zonisamide

REFERENCES

- Patel S, Pennell PB. Management of epilepsy during pregnancy: an update. *Ther Adv Neurol Disord* 2016; 9(2): 118–126.
- Tomson T, Sun H, Battino D. Major congenital malformations in children of women with epilepsy. *Seizure* 2015; 23: 46–50.
- Káčková I, Grundmann M, Božmanová H. Serum levels of valproic acid during delivery in mothers and in umbilical cord – correlation with birth length and weight. *Bornol Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2015; 159(4): 569–575.
- Káčková I, Grundmann M, Kottelová B, Božmanová H. Development of a treatment of pregnant women suffering from epilepsy in the region of Olomouc between the year 1991 and 1996. *Ces sloz farm* 2010; 59(4): 172–178.
- Tomson T, Bonifazi F, Craig J, et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol* 2011; 10: 609–616.
- Hernandez-Diaz S, Smith C, Shen A, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology* 2012; 78: 1692–1698.

HLAVNÍ TÉMA

TREND ANALYSIS OF THE UTILIZATION OF ANTI-EPILEPTIC DRUGS IN PREGNANT WOMEN WITH EPILEPSY IN MORAVIAN-SILESIAN REGION OF THE CZECH REPUBLIC

7. Charlton B, Carne E, Wang H, et al. Antiepileptic drug prescribing before, during and after pregnancy: a study in seven European regions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015; 24(11): 1144–1154.
8. Wien K, Meador KJ, Harizema A. Antiepileptic drug use by pregnant women enrolled in Florida Medicaid. *Neurology* 2015; 84(5): 944–950.
9. <http://www.aedpregnancyregistry.org/>
10. http://www.unipitt.edu/~emotional/cgi/poll/private/reports/Rep_May_2016.pdf
11. Vajda EJ, O'Brien TJ, Graham J, Lander CM, Radtke ML. The Australian Register of antiepileptic drug in pregnancy: changes over time in the epileptic population. *J Clin Neurosci* 2014; 21(9): 1478–1482.
12. Leppik IE, Bark CA. Pharmacokinetics of antiepileptic drugs during pregnancy. *Semin Neurol* 2008; 28(2): 240–246.
13. Battino D, Tomson T, Bonicconi F, et al. Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the IU-EAF epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia* 2011; 54(5): 1621–1627.
14. Tomson T, Landmark C J, Battino D. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: changes in drug disposition and their clinical implications. *Epilepsia* 2013; 54(2): 405–414.
15. Pennell PB, Hovings CA. Antiepileptic drug therapy in pregnancy: gestation-induced effects on AED pharmacokinetics. *Int Rev Neurobiol* 2008; 83: 227–240.
16. Kacířová J, Grundmann M, Brožmanová H. Serum levels of lamotrigine during delivery in mothers and their infants. *Epilepsy Res* 2010; 91: 161–165.
17. Kacířová J, Grundmann M, Brožmanová 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* 2010; 122: 84–90.



Serum levels of lamotrigine during delivery in mothers and their infants

Ivana Kacirova*, Milan Grundmann, Hana Brozmanova

Department of Clinical Pharmacology, Medical Faculty, University of Ostrava and University Hospital, 17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava, Czech Republic

Received 20 April 2010; received in revised form 28 June 2010; accepted 4 July 2010
Available online 7 August 2010

KEYWORDS

Lamotrigine;
Therapeutic drug
monitoring;
Epilepsy;
Delivery

Summary

Purpose: We followed up lamotrigine transport through the placenta and analyzed maternal and umbilical cord concentrations, its ratio and maternal lamotrigine clearance in monotherapy and in combinations.

Methods: Maternal and umbilical cord concentrations were analyzed during delivery in a cohort of 63 women between 2001 and 2009. The request forms for routine therapeutic drug monitoring were used as the data source. Maternal concentrations were used for the estimation of apparent oral clearance and paired infant and maternal concentrations for estimation of the infant (umbilical cord)/maternal serum concentration ratio.

Results: The lamotrigine infant/maternal serum concentration ratio ranged in monotherapy from 0.40 to 1.38 (median 0.91). The ratio in monotherapy showed a possible distribution to two subgroups. Concomitant administration of valproic acid significantly increased both maternal and infant lamotrigine concentrations and significantly decreased lamotrigine clearance by about 65%. Co-medication with carbamazepine increased lamotrigine clearance non-significantly. Highly significant correlations were found between maternal and umbilical cord lamotrigine concentrations, both in monotherapy and in the lamotrigine+valproic acid combination. Infant concentrations of valproic acid were found to be about 30% higher and infant concentrations of carbamazepine were found to be about 20% lower than maternal concentrations.

Abbreviations: AEDs, antiepileptic drugs; UGT, uridine 5'-diphosphate glucuronosyltransferase; M, maternal; I, infant; I/M ratio, infant (umbilical cord)/maternal serum concentration ratio; CBZ, carbamazepine; LTG, lamotrigine; VPA, valproic acid.

* Corresponding author. Tel.: +420 597 374 391; fax: +420 597 374 393.

E-mail address: ivana.kacirova@fnpo.cz (I. Kacirova).

Conclusions: Our data from the large cohort showed the interindividual variability of umbilical cord/maternal serum concentration ratio in lamotrigine monotherapy caused probably by the different activity of the placental lamotrigine metabolizing enzymes UGT1A4 and 2B7 associated with genetic polymorphism. The potential teratogenic effect of lamotrigine combination with valproic acid could be associated with the higher lamotrigine and valproic acid concentrations in the fetus.

© 2010 Elsevier B.V. All rights reserved.

Introduction

Lamotrigine (LTG) is one of the so-called new generation of antiepileptic drugs (AEDs) and it has become one of the major drugs in the treatment of pregnant women with epilepsy (EURAP, 2008). In our previous study we found that only carbamazepine is prescribed during pregnancy more often than lamotrigine (Kacirova et al., 2007). The decline in LTG plasma concentrations during pregnancy was observed with a considerable interindividual variability in the effect of pregnancy on LTG kinetics (Tran et al., 2002; Pennell et al., 2008). Increased seizure frequency in the second trimester was associated with a lower ratio of current LTG concentration to baseline target concentration, and a ratio <0.65 was a significant predictor of seizure worsening (Pennell et al., 2008). Frequent LTG level monitoring during pregnancy and after delivery is necessary to optimize treatment in women taking LTG in this period of unstable kinetics. The data on the LTG transplacental transfer and the risk of exposure to the fetus remain sparse and only a limited number of studies have actually measured the umbilical cord blood levels. Two case reports and three studies with four–six patients have reported cord LTG plasma levels very similar to maternal plasma concentrations, which is compatible with a free transplacental passage (Tomson et al., 1997; Ohman et al., 2000; Myllymen et al., 2003; de Haan et al., 2004; Fotopoulou et al., 2009). This observation was further supported by *in vitro* human placental perfusion studies (Myllymen et al., 2003). The results of some authors suggest interindividual variation in cord plasma/maternal plasma LTG concentration ratio (Ohman et al., 2000; Fotopoulou et al., 2009).

In our study we followed up LTG transport through the placenta in a larger study group and analyzed maternal and umbilical cord serum levels, its ratio, maternal clearance of LTG and the influence of co-medication with carbamazepine and valproic acid during delivery.

Methods

This retrospective study comprised of 63 pregnant women with epilepsy receiving either monotherapy of lamotrigine ($n=51$) or combinations of LTG with valproic acid ($n=7$) or carbamazepine ($n=5$). Blood samples from the mothers and from the umbilical cords were collected at delivery and analyzed in our department between the years 2001–2009. Request forms for routine therapeutic drug monitoring were used as the data source. The basic characteristics of the mothers and their children are given in Table 1 (age and weight of mothers; birth weight, birth length and gender of the children). For the treatment characteristics see Tables 2 and 3 (total daily dose and daily dose related to the body weight in patients with LTG monotherapy versus LTG combinations with other antiepileptic drugs). LTG and carbamazepine (CBZ) concentrations in the serum were measured by high-performance liquid chromatography (Budakova et al., 2008), valproic acid (VPA) by gas chromatography (Brazmanova and Grundmann, 1985).

Maternal LTG serum levels were used for the estimation of LTG apparent oral clearance calculated as: LTG clearance = daily dose (mg/kg)/serum LTG concentration (mg/L). Paired infant (i.e. umbilical cord) and maternal serum LTG levels were utilized for estimation of the infant (umbilical cord)/maternal serum concentration (I/M) ratio. The D'Agostino and Pearson omnibus normality test, the Mann–Whitney test and the Pearson correlation test were performed using GraphPad Prism version 5.00 for Windows, GraphPad Software, San Diego California USA, www.graphpad.com. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Table 1 The basic characteristics of the mothers and their infants.

	Mothers		
	Age (years)	Weight (kg)	
<i>n</i>	63	63	
Mean \pm SD	27 \pm 5	76 \pm 14	
Range	18; 41	43; 113	
	Infants		
	Gender = female (F)/male (M)	Birth weight ^a (kg)	Birth length ^a (cm)
<i>n</i>	F = 27/M = 28	54	51
Mean \pm SD		3.3 \pm 0.5	49 \pm 2
Range		2.2; 4.6	41; 54

^a Values of birth weight and birth length has not been recorded in all cases.

Table 2 Infant (umbilical cord) serum/maternal serum concentration (*I/M*) ratio of LTG and maternal (*M*) clearance of LTG: in LTG monotherapy versus LTG combination with carbamazepine (CBZ) or valproic acid (VPA); maternal dose values or infant LTG levels has not been recorded in all cases.

LTG monotherapy							
	<i>M</i> -weight (kg)	Dose/ day (mg/ day)	Dose/ kg (mg/ kg)	<i>M</i> -levels (mg/L)	<i>I</i> -levels (mg/L)	<i>I/M</i> ratio	<i>M</i> -clearance (L/ kg)
<i>n</i>	49	49	49	49	45	45	49
Median	78	200	2.5	1.7	1.3	0.91	1.45
Mean	78	207	2.7	1.9	1.7	0.89	1.84
SD	15	102	1.3	1.1	1.1	0.20	1.19
Min	43	50	0.7	0.3	0.1	0.40	0.58
Max	113	500	6.7	5.2	4.5	1.38	5.63
LTG + CBZ							
	<i>M</i> -weight (kg)	Dose/ day (mg/ day)	Dose/ kg (mg/ kg)	<i>M</i> -levels (mg/L)	<i>I</i> -levels (mg/L)	<i>I/M</i> ratio	<i>M</i> -clearance (L/ kg)
<i>n</i>	5	5	5	5	4	4	5
Median	80	400 [†]	4.7 [†]	2.1 [‡]	2.3 [*]	1.30	2.38 [§]
Mean	73	320	4.3	2.3	2.4	1.45	2.48
SD	15	115	1.0	1.3	1.2	0.78	1.48
Min	53	150	2.5	0.5	1.2	0.79	1.26
Max	88	400	5.0	3.6	3.7	2.40	4.92
LTG + VPA							
	<i>M</i> -weight (kg)	Dose/ day (mg/ day)	Dose/ kg (mg/ kg)	<i>M</i> -levels (mg/L)	<i>I</i> -levels (mg/L)	<i>I/M</i> ratio	<i>M</i> -clearance (L/ kg)
<i>n</i>	7	7	7	7	6	6	7
Median	68	200	3.1	6.0 [¶]	5.7 [*]	1.02	0.50 [¶]
Mean	70	221	3.2	7.0	7.0	0.92	0.47
SD	9	91	1.4	2.9	4.3	0.26	0.13
Min	61	100	1.1	3.9	1.7	0.44	0.28
Max	90	400	5.7	12.3	13.6	1.11	0.60

* $p < 0.001$ = monotherapy LTG versus LTG + VPA.

¶ $p < 0.0001$ = monotherapy LTG versus LTG + VPA.

† $p < 0.05$ = monotherapy LTG versus LTG + CBZ.

‡ $p < 0.003$ = LTG + VPA versus LTG + CBZ.

* $p < 0.05$ = LTG + VPA versus LTG + CBZ.

Results

The LTG concentrations in monotherapy varied from 0.3 to 5.2 mg/L in maternal serum and between 0.1 and 4.5 mg/L in the umbilical cords serum. The LTG infant/maternal serum ratio ranged from 0.40 to 1.38 (median 0.91) (Table 2). The wide range of *I/M* ratio in monotherapy of lamotrigine shows a possible distribution of the *I/M* ratio to two subgroups (Fig. 1). Concomitant administration of valproic acid significantly increased both maternal and infant serum levels of lamotrigine while no significant difference of *I/M* ratio was observed. VPA decreased significantly the clearance of lamotrigine by about 65%. Concomitant medication with carbamazepine increased the clearance of lamotrigine non-significantly, but the dose of lamotrigine was significantly higher (Table 2). Highly significant correlations were found between maternal and umbilical cord LTG serum levels both in patients with LTG monotherapy and LTG + VPA combina-

tion (Figs. 2 and 3). Infant serum concentrations of valproic acid were found to be about 30% higher and infant serum concentrations of carbamazepine were found to be about 20% lower than maternal serum concentrations (Table 3).

Discussion

We demonstrated highly significant correlations between maternal and umbilical cord serum LTG levels both in patients with LTG monotherapy and LTG + VPA combination (Figs. 2 and 3). The *I/M* ratio was found to be close to unity, indicating a free transplacental passage of LTG. However, we found about 300% difference in *I/M* ratios (0.4–1.4) in the monotherapy of LTG (Fig. 1). Whereas uridine 5'-diphosphate glucuronosyltransferase enzymes (UGTs) are largely absent from the fetal liver (Coughtrie et al., 1988; Collier et al., 2002a,b), the transplacental passage of LTG seems to be the only determining factor of the interindi-

Table 3 Infant (umbilical cord) serum/maternal serum concentration (*I/M*) ratio and maternal (*M*) clearance of carbamazepine (CBZ) or valproic acid (VPA); infant CBZ or VPA levels has not been recorded in all cases.

CBZ						
	Dose/day (mg/day)	Dose/kg (mg/kg)	<i>M</i> -levels (mg/L)	<i>I</i> -levels (mg/L)	<i>I/M</i> ratio	<i>M</i> -clearance (L/kg)
<i>n</i>	5	5	5	4	4	5
Median	600	8.5	4.9	4.2	0.80	1.89
Mean	660	9.2	5.1	4.3	0.82	1.86
SD	153	2.2	0.7	0.6	0.08	0.54
Min	450	6.8	4.3	3.6	0.73	1.15
Max	900	12.3	6.2	5.1	0.95	2.62
VPA						
	Dose/day (mg/day)	Dose/kg (mg/kg)	<i>M</i> -levels (mg/L)	<i>I</i> -levels (mg/L)	<i>I/M</i> ratio	<i>M</i> -clearance (L/kg)
<i>n</i>	7	7	7	6	6	7
Median	600	8.6	31.7	39.9	1.32	0.34
Mean	764	10.7	30.3	36.8	1.29	0.36
SD	399	4.9	9.5	10.3	0.26	0.14
Min	300	4.5	17.5	19.4	0.99	0.22
Max	1500	18.5	48.4	47.9	1.75	0.65

vidual variability in *I/M* ratio. UGTs probably play a major role in placental metabolic activity (Collier et al., 2002a,b). With regard to the reportedly high interindividual variation in the UGT expression and activity in the human placenta (Collier et al., 2002a), a genetic polymorphism of UGT2B7 seems to be a probable explanation for the interindividual variability in *I/M* ratio of lamotrigine monotherapy at delivery. The interindividual variability of placental UGTs may be an important factor of the teratogenic effect of LTG.

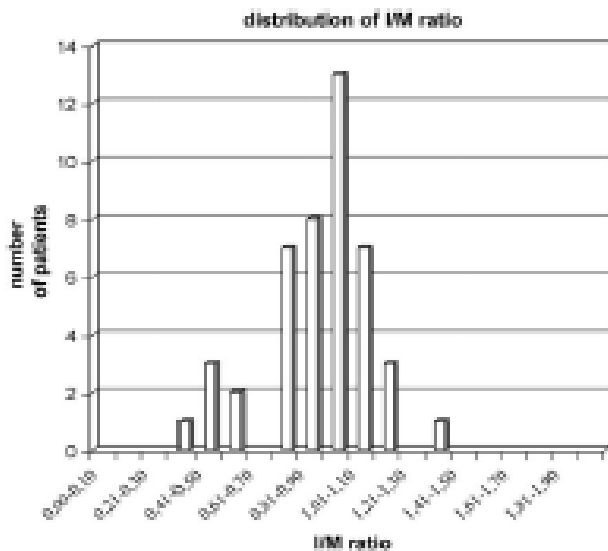


Figure 1 Distribution of Infant (umbilical cord)/maternal serum concentration (*I/M*) ratio in patients with lamotrigine monotherapy.

Co-medication with valproic acid significantly increased both maternal and infant serum levels of lamotrigine while no significant difference of the *I/M* ratio was observed. The significant decrease of lamotrigine clearance (about 65%) was independent of the value of the VPA plasma level. This was observed even after application of the smallest dose of VPA (300 mg/day) and plasma level 17.5 mg/L, while Gidal et al. (2000) described maximal inhibition of lamotrigine clearance in adult patients within the usually accepted therapeutic range for VPA. The *I/M* ratio of valproic acid was found to be slightly higher (indicating fetal accumulation of VPA), comparable with earlier reported data (Takeda et al., 1992).

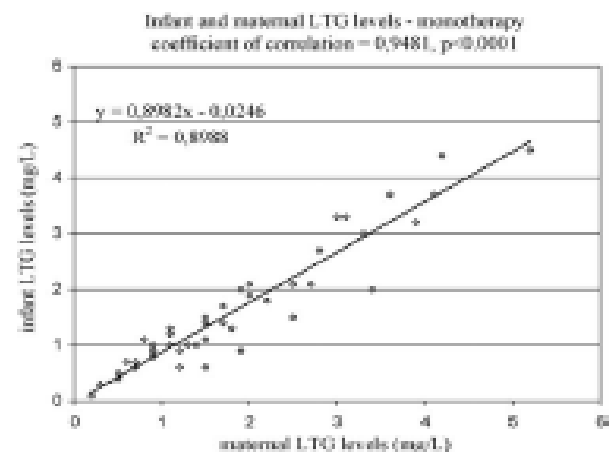


Figure 2 Correlation between maternal and paired infant (umbilical cord) serum levels of lamotrigine in patients with lamotrigine monotherapy.

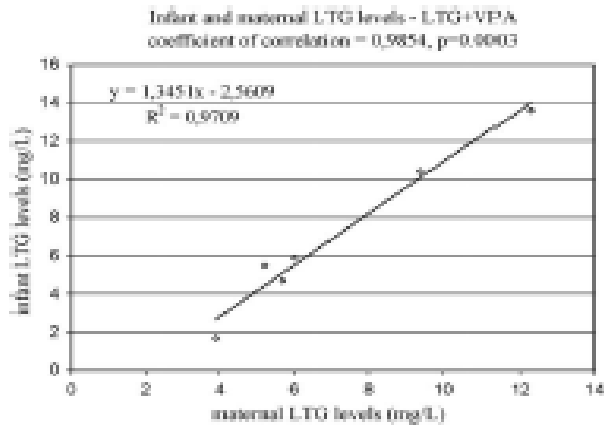


Figure 3 Correlation between maternal and paired infant (umbilical cord) serum levels of lamotrigine in patients with lamotrigine+valproic acid combination.

In addition, we confirmed the suggestion of Ohman et al. (2000) that the metabolism of LTG is already fully induced by the concomitantly used enzyme-inducing AEDs (carbamazepine), and pregnancy had little additive effect on the clearance of LTG. Consequently the LTG clearance in monotherapy during pregnancy has become comparable with the LTG clearance in combination with enzyme-inducing AEDs. The *I/M* ratio of carbamazepine was found to be slightly lower, comparable with earlier reported data (Takeda et al., 1992).

Our patient numbers with lamotrigine monotherapy are larger than all previous relevant studies put together (45 pregnant women in our report from one center using identical methodology compared with approximately 18 in six previous separate studies) (Tomson et al., 1997; Ohman et al., 2000; Myllynen et al., 2003; de Haan et al., 2004; Fotopoulou et al., 2009).

References

- Brozmanova, H., Grundmann, M., 1985. First experiences with therapeutic monitoring of antiepileptics (Article in Czech). *Cesk. Fysiol.* 34, 416.
- Budakova, L., Brozmanova, H., Grundmann, M., Fischer, J., 2008. Simultaneous determination of antiepileptic drugs and two active metabolites by HPLC. *J. Sep. Sci.* 31 (1), 1–8.
- Collier, A.C., Ganley, N.A., Tingle, M.D., Blumenstein, M., Marvin, K.W., Factor, J.W., Mitchell, M.D., Keolan, J.A., 2002a. UDP-Glucuronosyltransferase activity, expression and cellular localization in human placenta at term. *Biochem. Pharmacol.* 63, 409–419.
- Collier, A.C., Tingle, M.D., Factor, J.W., Mitchell, M.D., Keolan, J.A., 2002b. Metabolizing enzyme localization and activities in the first trimester human placenta: the effect of maternal and gestational age, smoking and alcohol consumption. *Hum. Reprod.* 17 (10), 2564–2572.
- Coughtrie, M.W., Burchell, B., Leakey, J.E., Hume, R., 1988. The inadequacy of perinatal glucuronidation: immunoblot analysis of the developmental expression of individual UDP-glucuronosyltransferase isoenzymes in rat and human liver microsomes. *Mol. Pharmacol.* 34, 729–735.
- de Haan, G.J., Edelbroek, P., Segers, J., Engelsman, M., Lindhout, D., Daville-Notschaels, M., Augustijn, P., 2004. Gestation-induced changes in lamotrigine pharmacokinetics: a monotherapy study. *Neurology* 63, 571–573.
- EURAP, 2008. An International Antiepileptic Drugs and Pregnancy Registry. Interim Report May 2008.
- Fotopoulou, C.H., Kretz, R., Bauer, S., Scheffold, J.C., Schmitz, B., Dudenhausen, J.W., Henrich, W., 2009. Prospectively assessed changes in lamotrigine-concentration in women with epilepsy during pregnancy, lactation and the neonatal period. *Epilepsy Res.* 85, 60–64.
- Gidal, B.E., Anderson, G.D., Ruback, P.R., Shaw, R., Lanning, A., 2000. Lack of an effect of valproate concentration on lamotrigine pharmacokinetics in developmentally disabled patients with epilepsy. *Epilepsy Res.* 42 (1), 23–31.
- Kacirova, I., Grundmann, M., Korabkova, B., Brozmanova, H., 2007. Development of a treatment of pregnant women with epilepsy between 1991 and 2006. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 101 (Suppl. 1), 90.
- Myllynen, P.K., Merimäki, P.K., Vähäkangas, K.H., 2003. Transplacental passage of lamotrigine in a human placental perfusion system in vitro and in maternal and cord blood in vivo. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 58, 677–682.
- Ohman, I., Vitols, S., Tomson, T., 2000. Lamotrigine in pregnancy: pharmacokinetics during delivery, in the neonate, and during lactation. *Epilepsia* 41 (5), 709–713.
- Ponnell, P.B., Peng, L., Newport, D.J., Ritchie, J.C., Koganti, A., Holley, D.K., Newman, M., Stowe, Z.N., 2008. Lamotrigine in pregnancy: clearance, therapeutic drug monitoring, and seizure frequency. *Neurology* 70 (22 (Part 2 of 2)), 2130–2136.
- Takeda, A., Okada, H., Tanaka, H., Izumi, M., Ishikawa, S., Moro, T., 1992. Protein binding of four antiepileptic drugs in maternal and umbilical cord serum. *Epilepsy Res.* 13 (2), 147–151.
- Tomson, T., Ohman, I., Vitols, S., 1997. Lamotrigine in pregnancy and lactation: a case report. *Epilepsia* 38 (9), 1039–1041.
- Tran, T.A., Leppik, I.E., Bled, K., Sathanandan, S.T., Rummel, R., 2002. Lamotrigine clearance during pregnancy. *Neurology* 59, 251–255.

Serum levels of valproic acid during delivery in mothers and in umbilical cord – correlation with birth length and weight

Ivana Kacirova^{a,b}, Milan Grundmann^a, Hana Brozmanova^{a,b}

Aims. The data on the valproic acid transplacental transfer and risk to the fetus of exposure, remain sparse and only a limited number of studies have reported umbilical cord blood levels.

Materials and Methods. Maternal and umbilical cord serum levels were analyzed at delivery in a cohort of 58 women, between the years 1991 - 2013. The request forms for routine therapeutic drug monitoring were used as the data source. Maternal levels and dosing information were used for estimating the maternal apparent oral clearance and the paired umbilical cord and maternal levels for estimation of umbilical cord/maternal level ratios.

Results. The levels varied from 5.3 - 59.5 mg/L in maternal and 5.4 - 72.1 mg/L in umbilical cord serum. The umbilical cord/maternal level ratios ranged from 0.64 - 2.49. Significant correlation was found between maternal and umbilical cord levels. Significant inverse correlations were found between birth length, and both maternal and umbilical cord levels in monotherapy.

Conclusions. There were large individual variations in umbilical cord/maternal level ratios of valproic acid. Neonatal length and weight were inversely related to maternal and umbilical cord levels, but not to dose. Therefore, therapeutic drug monitoring in mothers is more useful than the given dose for the estimation of fetal exposure and minimization of the risk of fetal effects.

Key words: delivery, epilepsy, birth length, therapeutic drug monitoring, valproic acid

Received: May 20, 2015; Accepted with revision: October 16, 2015; Available online: October 27, 2015
<http://dx.doi.org/10.5507/bp.2015.055>

^aDepartment of Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Ostrava, Czech Republic

^bDepartment of Clinical Pharmacology, Department of Laboratory Diagnostics, University Hospital Ostrava

Corresponding author: Milan Grundmann, e-mail: milan.grundmann@osu.cz

INTRODUCTION

Valproic acid (VPA) is a monocarboxylic acid effective in patients with all types of seizures, and especially in those with genetic generalized epilepsy. It has become one of the three major drugs in the treatment of pregnant women with epilepsy¹⁻³. However, data on valproic acid transplacental transfer and the risk to the fetus of exposure remain sparse, and only a limited number of studies have actually reported umbilical cord blood levels. In cord blood, the concentrations of valproic acid had been reported to be either lower (or identical to) or much higher than maternal concentrations in various studies each with a small number of patients or in individual case reports⁴⁻¹⁶. Therefore, regular therapeutic drug monitoring (TDM) of VPA during pregnancy and the postpartum period has been recommended⁵. Valproic acid is a known human teratogen. Exposure in pregnancy is associated with approximately a three-fold increase in the rate of major malformations, mainly spina bifida, and only rarely, in increased risk for anencephaly, cardiac, craniofacial, skeletal and limb defects, and a possible set of dysmorphic features called the "valproate syndrome" associated with decreased intrauterine growth¹⁷⁻²³. Intrauterine growth restriction associated with the maternal use of both VPA monotherapy and combination therapy have been described²⁴⁻²⁸. However, normal birth weights,

lengths, and head circumferences have been observed in infants born to mothers receiving VPA monotherapy^{29,31}. Analytical models should also take into account not only antiepileptic drug (AED) type and dose, but AED levels in the mother and the neonate at birth as a closer surrogate marker for fetal exposure, especially given that AED clearance can have substantial intraindividual and interindividual variability during pregnancy²⁴. Correlation of maternal and umbilical cord serum VPA levels with birth length and weight has not yet been reported. The purpose of this retrospective study was to examine VPA transfer through the placenta in a larger cohort than in all previous published studies, to analyze maternal and umbilical cord serum levels and their ratio at delivery, to estimate maternal apparent oral clearance of VPA and the influence of co-medication with enzyme inducers (carbamazepine - CBZ, phenytoin - PHT and phenobarbital - PB) and lamotrigine (LTG). We also analyzed the relationship between birth length and weight and both the dose of VPA as well as the maternal and umbilical cord VPA concentrations.

MATERIALS AND METHODS

This study analysed retrospectively data from 58 pregnant women with epilepsy receiving either VPA mono-

therapy ($n=36$), VPA combined with LTG ($n=7$), or VPA with enzyme inducers ($n=15$). The study was carried out between January 1991 and December 2013 using blood samples collected from mothers and umbilical cords at delivery and the samples were analysed for VPA and other AEDs concentrations. Request forms for routine TDM were used as the source of data on drug dosing. The demographics of the mothers and their infants are given in Table 1 and treatment characteristics in Tables 2 and 3 (total daily dose and daily dose related to the body weight of both valproic acid and other currently used antiepileptic drugs). Total VPA concentrations were measured by gas chromatography²⁵ using a gas chromatograph (Chrom 5, Czech Republic) with a glass packed column 1 200 x 3mm filled with 10% SP-1000 on 80/100 Supelcoport (Supelco, USA). To caprylic acid (internal standard) in Eppendorf vials 50 μ L of serum, 50 μ L acetone and a small amount (approximately 30 mg) of solid ammonium sulphate was added and vortex-mixed. After centrifugation 2 μ L of the acetone layer was injected directly on column for analysis using FID detection. Performance characteristics of the method were as follows: linearity was found between 5 and 125 mg/L, recovery 97.2 - 103.5% at these concentrations, and coefficient of variations were 3.5-5.5 %, respectively. The method was quality controlled in external quality control (EQC) RfB (Bonn, Germany) twice a year. Levels of other antiepileptic drugs were measured by high-performance liquid chromatography²⁶. Apparent oral clearance (Cl) was calculated for VPA: VPA Cl = daily dose (mg/kg) / serum VPA concentration (mg/L) (mL^{-1}). Paired umbilical cord and maternal serum VPA levels were utilized for estimation of the umbilical

cord/maternal serum concentration ratio. The D'Agostino and Pearson omnibus normality test, the unpaired t test, the Mann-Whitney test, the Pearson and the Spearman correlation tests were performed using GraphPad Prism version 5.00 for Windows, GraphPad Software, San Diego California USA, www.graphpad.com. A value of $P < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

No significant differences were found in either maternal VPA levels or umbilical cord/maternal serum concentration ratios for all three groups (VPA monotherapy, VPA+LTG, and VPA+enzyme inducers). The VPA concentrations varied from 5.3 to 59.5 mg/L in the maternal serum and between 5.4 and 72.1 mg/L in the umbilical cord serum. Only 9% of the maternal VPA concentrations were in the reference range (50.0 - 100.0 mg/L), and 91% concentrations were lower. Similarly, concentrations of concomitant added AEDs, with the exception of LTG, were below the recommended reference ranges²⁸. The umbilical cord /maternal serum concentration ratios ranged from 0.64 to 2.49 (Fig. 1). Concomitant medication with enzyme inducers, but not with LTG, significantly increased ($P=0.0311$) the maternal apparent oral clearance of VPA by about 30% (Table 2). Highly significant correlation was found between the maternal and the umbilical cord VPA serum levels in women receiving both VPA monotherapy and polytherapy ($P < 0.0001$, Fig. 2). The umbilical cord/maternal serum VPA concentration ratios correlated inversely with the maternal VPA levels,

Table 1. Demographics of the mothers and their infants.

		Number	mean \pm SD (range)	
maternal:	age (years)	58	27 \pm 5 (19; 39)	
	weight* (kg)	54	76 \pm 11 (60; 104)	
maternal seizures:	genetic generalized epilepsy	41		
	psychomotoric	5		
	focal-motoric	4		
	myoclonic	1		
	not done	7		
maternal VPA therapy:	Depakine Chrono	25		
	Orfiril Long	23		
	Convutex CR	6		
	Everiden	4		
concomitant AEDs therapy:	phenytoin	4		
	carbamazepine	Sodanton	4	
		Timonil Retard	4	
		Tegretol CR	4	
	phenobarbital	Biston	1	
		Phenaemal	4	
	lamotrigine	Lamictal	7	
infant:	birth weight (kg)	53	3.3 \pm 0.6 (1.8; 4.5)	
	birth length* (cm)	50	49 \pm 2 (43; 53)	
	female	23		
	male	30		

* values have not been recorded in all cases

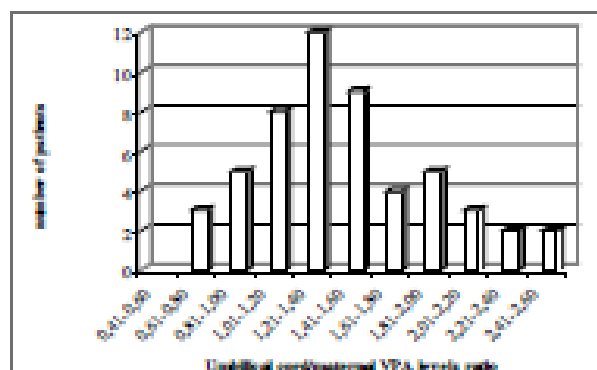


Fig. 1. Distribution of umbilical cord/maternal serum level ratios of valproic acid (VPA).

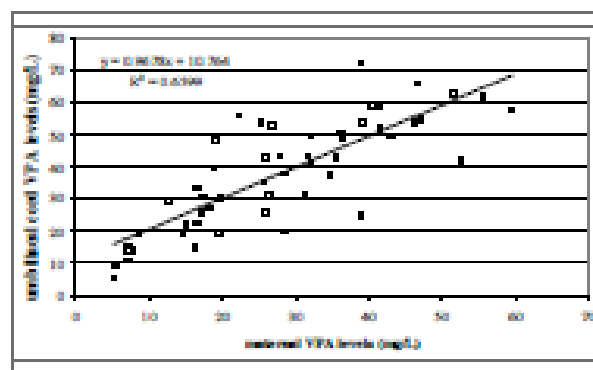


Fig. 2. Correlation between paired maternal and umbilical cord serum levels of valproic acid (VPA); $P < 0.0001$; correlation coefficient = 0.8124

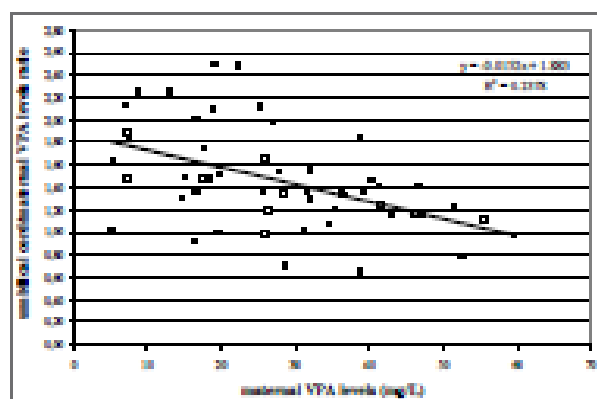


Fig. 3. Relationship between umbilical cord/maternal serum levels ratio of valproic acid (VPA) and all maternal valproic acid levels; $P = 0.0002$; correlation coefficient = -0.4878

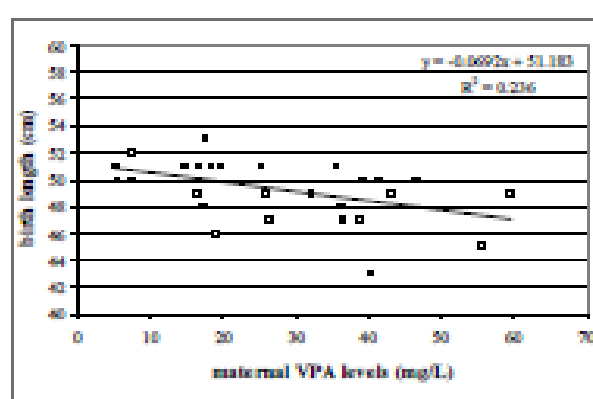


Fig. 4. Correlation between birth length and maternal valproic acid (VPA) levels in monotherapy; $P = 0.0032$; correlation coefficient = -0.5123

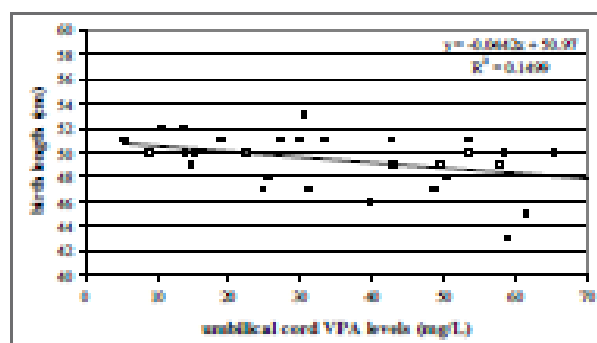


Fig. 5. Correlation between birth length and umbilical cord valproic acid (VPA) levels in monotherapy; $P = 0.0290$; correlation coefficient = -0.3925

$P = 0.0002$ (Fig. 3). The mean umbilical cord serum concentrations of CBZ, PHT, PB and LTG were found to be slightly lower than or equal to the maternal serum concentrations of these drugs and only the umbilical cord serum carbamazepine-epoxy concentrations were observed to be about 20% higher than the maternal serum concentrations of this metabolite (Table 3). Statistically significant inverse correlations were found between birth length and both maternal and umbilical cord VPA levels in all women whether or not they were receiving VPA monotherapy. Statistically significant inverse correlation between birth weight and maternal and umbilical cord VPA levels was demonstrated only in all mothers combined (monotherapy + polytherapy) (Table 4 and Fig. 4, 5).

DISCUSSION

The number of patients receiving VPA therapy at delivery was larger than all previously relevant studies (58 pregnant women in our report from only our center using consistent methodology compared with approximately 70 patients in 12 previous separate studies that used a variety

Table 2. Umbilical cord (UC)/maternal (M) serum level ratios of valproic acid (VBA) and the maternal apparent oral clearance (Cl) of VBA: in VBA monotherapy, combination with lamotrigine (LTG) and combination with enzyme-inducing antiepileptic drugs (AEDs) (carbamazepine, phenytoin, phenobarbital); values and umbilical cord VBA levels have not been recorded in all cases.

VBA monotherapy:	weight (kg)	dose (mg/day)	dose/kg (mg/kg)	Cl (L/kg)	M-level (mg/L)	UC-level (mg/L)	UC/M ratio
n	34	35	33	33	36	33	33
median	77	750	10.0	0.36	25.7	37.5	1.41
mean	78	712	9.3	0.38	27.5	37.1	1.45
SD	11.6	314	4.5	0.17	15.3	18.7	0.37
min	60	150	1.8	0.15	5.3	5.4	0.64
max	98	1250	17.9	0.79	59.5	72.1	2.13
VBA + LTG:							
n	6	7	6	6	7	6	6
median	68*	600	9.9	0.39	28.5	39.9	1.36
mean	68	764	11.6	0.49	26.1	36.8	1.54
SD	5.0	431	6.4	0.31	7.1	10.3	0.53
min	61	300	4.5	0.22	17.5	19.4	0.99
max	76	1500	19.7	1.03	33.9	47.9	2.49
VBA + enzyme inducing AEDs:							
n	14	13	13	13	15	14	14
median	72	1000	14.1	0.51	26.9	38.4	1.31
mean	74	1000**	13.4**	0.50*	28.9	38.9	1.46
SD	11.3	367	5.1	0.15	13.7	14.7	0.57
min	63	300	4.4	0.26	8.7	19.6	0.70
max	104	1500	21.1	0.74	52.6	62.6	2.48

* $P < 0.01$ - VBA monotherapy versus VBA + enzyme-inducing AEDs

** $P < 0.0311$ - VBA monotherapy versus VBA + enzyme-inducing AEDs

* $P < 0.04$ - VBA monotherapy versus VBA + LTG

Table 3. Umbilical cord (UC)/maternal (M) serum level ratios of others antiepileptic drugs (carbamazepine - CBZ, carbamazepine-epoxy - EPO, phenytoin - PHT, phenobarbital - PB, lamotrigine - LTG).

	dose (mg/day)	dose/kg (mg/kg)	M-level (mg/L)	UC-level (mg/L)	UC/M ratio	EPO-M-level (mg/L)	EPO-UC-level (mg/L)	EPO-UC/M ratio
CBZ	n	9	9	9	9	6	6	6
	median	600	8.8	3.1	3.0	1.0	0.9	1.17
	mean	567	7.5	2.9	2.7	0.9	1.2	1.23
	SD	155	2.4	1.1	1.0	0.3	0.6	0.31
	min	300	3.6	1.4	0.8	0.6	0.7	0.80
	max	750	9.7	5.2	4.0	1.3	2.2	1.69
PHT	n	4	4	4	4			
	median	280	4.1	2.9	2.3			0.70
	mean	253	3.7	4.1	2.9			0.74
	SD	97	1.4	3.0	1.8			0.10
	min	100	1.6	1.4	1.0			0.66
	max	350	5.1	9.0	5.9			0.91
PB	n	2	2	4	4			
	median	65	1.0	6.5	7.0			0.92
	mean	65	1.0	7.6	6.9			0.90
	SD	9	0.2	4.9	4.1			0.19
	min	56	0.8	2.2	1.4			0.64
	max	74	1.2	15.1	12.0			1.11
LTG	n	7	6	7	6			
	median	200	3.0	6.0	5.7			1.02
	mean	221	2.9	7.0	7.0			0.92
	SD	84	0.7	2.7	3.9			0.24
	min	100	1.3	3.9	1.7			0.44
	max	400	3.6	12.3	13.6			1.11

Table 4. Correlations between birth weight and birth length versus maternal (M) and umbilical cord (UC) valproic acid levels

	M-levels monotherapy	UC-levels monotherapy	M-levels mono + polytherapy	UC-levels mono + polytherapy
birth weight	NS	NS	$P = 0.0081$ -0.3602*	$P = 0.0447$ -0.2770*
birth length	$P = 0.0032$ -0.5123*	$P = 0.0290$ -0.3925*	$P = 0.0016$ -0.4345*	$P = 0.0114$ -0.3550*

* significant correlation coefficients; NS = non-significant correlation coefficients

of methods) (ref.⁴⁴⁻⁴⁶). We found highly significant correlation between the maternal and the umbilical cord VPA serum levels in women receiving both VPA monotherapy and polytherapy ($P < 0.0001$). Maternal and umbilical cord VPA levels are consistent with previously published studies (range 5.3 - 59.5 mg/L vs. 5.5 - 74.2 mg/L maternal levels, 5.4 - 72.1 mg/L vs. 5.2 - 123.0 mg/L umbilical cord levels) (ref.⁴⁴⁻⁴⁶). A wide range of umbilical cord/maternal serum concentration ratios (0.64 - 2.49) has been found. These findings are consistent with earlier reported data (0.32 - 2.95) (ref.⁴⁴⁻⁴⁶). No significant difference in the umbilical cord/maternal serum concentration ratios was found between the two groups (VPA monotherapy versus VPA in combination with enzyme-inducing AEDs) suggesting that the transplacental passage of VPA is not influenced by enzyme-inducing AEDs at the level of uridine 5'-diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) 2B7 and placental transporters. We hypothesize that a genetic polymorphism of placental UGT2B7 and placental VPA transporters may explain the interindividual variability in the umbilical cord/maternal serum concentration ratio. The inverse correlation between the umbilical cord/maternal serum concentration ratios and the maternal VPA levels supports the saturable character of the placental transport system postulated by Nakamura et al.³⁹. This result could explain the higher values of umbilical cord/maternal serum levels ratios of VPA in mothers with lower serum VPA levels. Also found was a significant inverse correlation between birth length and maternal and umbilical cord VPA levels in both mothers on VPA monotherapy and in all mothers combined (monotherapy + polytherapy). Kaneko et al.⁴⁰ reported the results of a prospective, multinational analysis which used a standardised method to collect data on major congenital malformations in 983 infants exposed in utero to AEDs. The first trimester mean VPA level in mothers who delivered malformed offspring (77.8 ± 19.99 mg/L, $n=8$) was significantly higher than that in mothers who delivered normal offspring (46.86 ± 21.22 mg/L, $n=51$, $P = 0.023$). Kaneko et al. proposed that the maximum VPA dose should not exceed 1 grm/day and/or plasma levels 70 mg/L in order to minimize the risk of malformations. Unfortunately, in this report plasma levels of selected AEDs were estimated only once during the first trimester, and neither the exact dates of sampling nor the method used for the quantification of the AEDs were described. The formulations used (sustained-released or not), their names, individual doses and dosage were also not reported but because recruitment of subjects began in April 1978, and was com-

pleted in December 1991, most preparations were not in sustained-released formulations. Kaneko et al. did not provide actual proof, but suggested that malformations could be prevented by improvements in drug regimens to avoid polypharmacy and higher levels of VPA (more than 70 mg/L) in the treatment of epileptic women of childbearing age. Our findings, although not a controlled study, suggest that growth restriction can be seen even when maternal VPA levels are lower than 70 mg/L. The significant correlation between maternal and umbilical cord serum levels supports the use of therapeutic drug monitoring as a way to minimize the fetal effects of VPA during pregnancy. This may be especially important for VPA since VPA exposure increases the frequency of congenital malformations more than other AEDs (ref.⁴¹). At least one prospective observational study suggested that higher doses of VPA may significantly increase the risk of major malformations⁴². The Australian Pregnancy Registry, the Finnish Birth Registry, the UK Behavioral Study and the Finnish Behavioral Study all support this conclusion, as they reported significant dose-response effects in women who took VPA during pregnancy⁴³. VPA concentrations at birth have been correlated with the degree of neonatal hyperexcitability and later neurological dysfunction⁴⁴. Our study represents the first evidence of a correlation between both maternal and umbilical cord VPA concentrations and birth length and weight. Most of the measured AED levels, with the exception of LTG, were below the usual therapeutic range for non-pregnant women; results that are in agreement with Sabers and Tomson⁵ and our previous paper⁷. These findings can be explained by gestational alterations in the pharmacokinetics of AEDs (absorption, distribution, metabolism and/or elimination), by the use of lower doses of AEDs, or by non-compliance of pregnant women⁴⁵. Even at these low serum VPA levels we also found an influence of co-medication with enzyme-inducing AEDs on the maternal apparent oral clearance at the time of delivery. The daily dose of VPA or dose relative to body weight could be increased to achieve similar VPA concentrations in women with VPA monotherapy. The situation of the indication VPA for the treatment of girls and women of childbearing potential dramatically changed this year after warnings from the Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human of the European Medicines Agency, which highlight the risk of malformations and developmental problems in infants who are exposed to valproate in the womb and decreasing use of VPA is presumable in this group⁴⁶.

CONCLUSION

Our data from a large cohort showed significant correlation between maternal and umbilical cord levels of valproic acid with interindividual variability in umbilical cord/maternal serum concentration ratios. We found a significant inverse correlation between birth length and weight and maternal and umbilical cord VPA concentrations, but not dose. For this reason, TDM in mothers is more valuable than the given dose for estimating and possibly obviating the risk of VPA effects on the fetus.

ABBREVIATIONS

AED, Antiepileptic drug; CBZ, Carbamazepine; CL, Apparent oral clearance; EQC, External quality control; EPO, Carbamazepine-epoxy; LTG, Lamotrigine; M, Maternal; NS, Non-significant; PB, Phenobarbital; PHT, Phenytoin; TDM, Therapeutic drug monitoring; UC, Umbilical cord; UGT, Uridine 5'-diphosphate glucuronosyltransferase; VPA, Valproic acid.

Acknowledgement: We would like to thank Professor Philip D. Watson for critically reading the manuscript including language corrections.

Author contributions: IK: manuscript writing, statistical analysis, literature search; MG: conception and manuscript writing, final approval; HB: laboratory analyses.

Conflict of interest statement: The authors stated that there are no conflicts of interest regarding the publication of this article.

We declare that the authors have no actual or potential (within 3 years of beginning the work submitted) financial or other conflicts of interest related to the submitted manuscript (ownership, equity position, stock options, consulting fees, patent rights, and corporate affiliations) associated with any drug, product, process, or commercial laboratory mentioned in the submitted material.

REFERENCES

1. EURAP An International Antiepileptic Drugs and Pregnancy Registry. Interim Report November 2014. Available at: www.eurapinternational.org.
2. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig JJ, Lindhout D, Perucca E, Sabers A, Thomas SV, Vajda F; EURAP Study Group. Antiepileptic drugs and intrauterine death: A prospective observational study from EURAP. *Neurology* 2015 Jul 17; pii:10.1212/WNL.0000000000001840.
3. Kadrova I, Grundmann M, Koriskova B, Brozmanova H. Development of a treatment of pregnant women suffering from epilepsy in the region of Ostrava between the years 1991 and 2006. *Ces sloz Farm* 2010;53:172-8.
4. Philbert A, Federsen B, Dam M. Concentration of valproate during pregnancy, in the newborn and in breast milk. *Acta Neurol Scand* 1985;72:460-3.
5. Sabers A, Tomson T. Managing antiepileptic drugs during pregnancy and lactation. *Curr Opin Neurol* 2009;22:157-1.
6. Brachet-Liarmain A, Demarquez JL. Pharmacokinetics of dipropyl acetate in infants and young children. *Pharm Weekblad* 1977;112:293-7.

7. Dickinson RG, Harland RC, Lynn RK, Smith WB, Garber N. Transmission of valproic acid (Depakene) across the placenta: half life of the drug in mother and baby. *J Pediatr* 1979;94:832-5.
8. Ishizaki T, Yokochi K, Chiba K, Tabuchi T, Wagatsuma T. Placental transfer of anticonvulsants (phenobarbital, phenytoin, valproic acid) and the elimination from neonates. *Pediatr Pharmacol* 1981;1:291-303.
9. Nau H, Rating D, Koch S, Häuser L, Helge H. Valproic acid and its metabolites: placenta transfer, neonatal pharmacokinetics, transfer via mother's milk and clinical status in neonates of epileptic mothers. *J Pharmacol Exp Ther* 1981;219:768-7.
10. Nau H, Helge H, Luck W. Valproic acid in the perinatal period: decreased maternal serum protein binding results in fetal accumulation and neonatal displacement of the drug and some metabolites. *J Pediatr* 1984;104:627-4.
11. Von Unruh GE, Froscher W, Hoffman F, Niesen M. Valproic acid in breast milk. How much is really there? *Ther Drug Monit* 1984;6:272-6.
12. Meyer FP, Quednow B, Potrafka A, Walther H. Zur Pharmakokinetik von Antiepileptika in der perinatalperiode. *Zent bl Gynäkol* 1988;110:1195-205.
13. Fritsch W, Hartmann R, Niesen M, Bülow P, Penin H, Hildenbrand G. Untersuchungen zum Schwangerschaftsverlauf und zur Teratogenität der Antiepileptika bei 66 Epileptie-Patientinnen. *Schwediz Archiv für Neurologie und Psychiatrie* 1991;142:389-407.
14. Tanaka H, Takeda A, Izumi M, Okada H, Ishikawa S. Effects of antiepileptic drugs on delivery and early childhood: comparison among mono-therapies of valproic acid, phenytoin, carbamazepine and phenobarbital. *Rinsho Shinkagaku* 1991;31:266-9.
15. Takeda A, Okada H, Tanaka H, Izumi M, Ishikawa S, Noro T. Protein binding of four antiepileptic drugs in maternal and umbilical cord serum. *Epilepsy Res* 1992;13:147-1.
16. Koch S, Jäger-Roman E, Lösche G, Nau H, Rating D, Helge H. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: drug side effects in the neonate and neurological outcome. *Acta Paediatr* 1996;85:739-6.
17. Ornoy A. Valproic acid in pregnancy: how much are we endangering the embryo and fetus? *Reprod Toxicol* 2000;28:1-10.
18. Sharony R, Garber A, Viskochil D. Preaxial ray reduction defects as part of valproic acid embryopathy. *Prenat Diagn* 1993;13:909-8.
19. Holmes LB. The teratogenicity of anticonvulsant drugs: a progress report. *J Med Genet* 2002;39:245-7.
20. Eadie MJ. Treating epilepsy in pregnant women. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15(6):841-50.
21. Vajda FJ, O'Brien TJ, Graham J, Lander CM, Eadie MJ. Associations between particular types of fetal malformation and antiepileptic drug exposure in utero. *Acta Neurol Scand* 2013;128(4):228-4.
22. Campbell E, Kennedy F, Russell A, Smithson WH, Parsons L, Morrison PJ, Liggan B, Irwin B, Dolan N, Hunt SJ, Craig J, Morrow J. Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2014;85(3):1029-4.
23. Velby G, Dalhvet AK, Engelsen BA, Gilhus NE. Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy. *J Neurol* 2014;261(3):579-8.
24. MoÛntain KR, Hirsch J, Gallus AS. Neonatal coagulation defect due to anticonvulsant drug treatment in pregnancy. *Lancet* 1970;256:68.
25. Dolens B, Raymond EJ, Gaulme J. Teratogenicity of valproic acid. *J Pediatr* 1980;97:332-3.
26. Vert P, Deblay MF, Andre M. Follow-up study on growth and neurologic development of children born to epileptic mothers. In: Janz D, Dam M, Richens A (editors). *Epilepsy, Pregnancy and the Child*. New York: Raven Press; 1982. p. 433-436.
27. Leguis E, Jaeken J, Eggermont E. Sodium valproate, pregnancy and infantile fatal liver failure. *Lancet* 1987;2:1518-9.
28. Webster WS, Howe AM, Lipson AH. The role of vitamin K in prenatal development. *Teratology* 1995;15:285.
29. Ponnell PB, Klein AM, Browning N, Baker GA, Clayton-Smith J, Kalaydjian LA, Liporace JD, Privitera M, Crawford T, Loring DW, Meador KJ; NEAD Study Group. Differential effects of antiepileptic drugs on neonatal outcomes. *Epilepsy Behav* 2012;24(4):449-6.
30. Banfi EW. Valproic acid and congenital malformations: a case report. *Clin Pediatr* 1984;23:352-3.
31. Jäger-Roman E, Delchl A, Jakob S, Hartmann AM, Koch S, Rating D, Stödingler R, Nau H, Helge H. Fetal growth, major malformations,

- and minor anomalies in infants born to women receiving valproic acid. *J Pediatr* 1986;108:997-4.
32. Winter RM, Donnai D, Burn J, Tucker SM. Fetal valproate syndrome: Is there a recognizable phenotype? *J Med Genet* 1987;24:692-5.
 33. Ardinger HH, Atkins JF, Blackson DR, Elsas LJ, Clamen SK, Livingstone S, Flannery DE, Pellock JM, Harrod MJ, Lammer EJ. Verification of the fetal valproate syndrome phenotype. *Am J Med Genet* 1988;29:171-85.
 34. Pennell PB, Hovings CA. Antiepileptic drug therapy in pregnancy I: gestation-induced effects on AED pharmacokinetics. *Int Rev Neurobiol* 2008;83:237-40.
 35. Brozmanova H, Grundmann M. First experiences with therapeutic monitoring of antiepileptics. (Article in Czech). *Cesk Fyziol* 1985;34:416.
 36. Budakova L, Brozmanova H, Grundmann M, Fischer J. Simultaneous determination of antiepileptic drugs and two active metabolites by HPLC. *J Separ Sci* 2008;31:1-8.
 37. Ralsinger TL, Newman M, Loring DW, Pennell PB, Meador KJ. Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013 Oct; 29(1):13-8.
 38. Neels HM, Sierens AC, Naeyaerts K, Scharpé SL, Hatfield GM, Lambert WE. Therapeutic drug monitoring of old and newer anti-epileptic drugs. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:1228-55.
 39. Nakamura H, Ushigome F, Koyabu N, Satoh S, Tsukimori K, Nakano H, Ohtani H, Sawada Y. Proton gradient-dependant transport of valproic acid in human placental brush-border membrane vesicles. *Pharm Res* 2002;19:154-1.
 40. Kaneko S, Battino D, Andermann E. Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 1999;33:145-58.
 41. Atkinson DE, Brico-Bennett S, D'Souza SW. Antiepileptic medication during pregnancy: Does fetal genotype affect outcome? *Pediatr Res* 2007;62:120-7.
 42. Meador KJ, Baker GA, Finnell RH, Kalayjian LA, Lipporace JD, Loring DW, Mawer G, Pennell PB, Smith JC, Wolff MC; NEAD Study Group. In utero antiepileptic drug exposure: Fetal death and malformations. *Neurology* 2006;67:407-2.
 43. Tomson T, Marson A, Boon P, Canevini MP, Cowanis A, Gaily E, Kähviläinen R, Trinka E. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia* 2015;56(7):1006-19.



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



Ivana Kacířová^{a,b}, Milan Grundmann^{a,*}, Hana Brožmanová^{a,b}

^a Department of Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Ostrava, Sýkřavova 19, 702 00 Ostrava, Czech Republic

^b Department of Clinical Pharmacology, Department of Laboratory Diagnostics, University Hospital Ostrava, 17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava, Czech Republic

ARTICLE INFO

Article history:

Received 28 July 2015

Received in revised form 3 February 2016

Accepted 28 February 2016

Available online 2 March 2016

Keywords:

Carbamazepine

Carbamazepine-10,11-epoxide

Delivery

Therapeutic drug monitoring

Drug–drug interaction

Epilepsy

ABSTRACT

Background: Carbamazepine is one of the three most frequently prescribed antiepileptic drugs in pregnancy. However, data relating to both carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide transplacental passage remain sparse.

Material and methods: We have analysed in a cohort of 114 women carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide levels in maternal and umbilical cord serum at birth during 25 years retrospectively. The carbamazepine maternal apparent oral clearance, ratio of the umbilical cord/maternal level and ratio of the carbamazepine-10,11-epoxide/carbamazepine ratio were estimated. The influence of co-medication with valproic acid or enzyme-inducing antiepileptic drugs was evaluated.

Results: The maternal carbamazepine levels varied from 0.6 to 11.8 mg/L (carbamazepine-10,11-epoxide 0.1–2.5 mg/L) and in umbilical cord between 0.1 and 10.5 mg/L (carbamazepine-10,11-epoxide 0.1–2.2 mg/L). The ratio the of umbilical cord/maternal level of carbamazepine ranged from 0.03 to 2.23 (median 0.80) and of carbamazepine-10,11-epoxide between 0.17 and 2.00 (median 0.83). Concomitant administration with enzyme inducers significantly increased the maternal apparent oral clearance by approximately 50% and co-administration with valproic acid approximately by 70%. Combination with valproic acid significantly increased the rate of carbamazepine-10,11-epoxide to the parent drug both in maternal serum (by approximately 80%) and in umbilical cord (by 100%).

Conclusions: The data showed the wide interindividual variability of the ratio of the umbilical cord/maternal level of both carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide. It is the first study showing the significant increase of the ratio of umbilical cord/maternal level of carbamazepine-10,11-epoxide and carbamazepine-10,11-epoxide/carbamazepine ratio not only in maternal serum but also in umbilical cord in addition of valproic acid. The present study demonstrates that a concomitant administration of enzyme-inducing antiepileptics and valproic acid increases the maternal apparent oral clearance of carbamazepine significantly.

© 2016 Elsevier B.V. All rights reserved.

Abbreviations: AEDs, antiepileptic drugs; CBZ, carbamazepine; CL, clearance; CL_r, clearance; CYP, cytochrome P450; EURAP, European and International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy; LTG, lamotrigine; M, number; M, maternal; MCMs, major congenital malformations; PB, phenobarbital; Pmet, phenobarbital as a metabolite of primidone; PHT, phenytoin; PSM, primidone; TPM, topiramate; UC, umbilical cord; VPA, valproic acid.

* Corresponding author. Tel.: +420 597 374 389.

E-mail addresses: ivana.kacirova@fnu.cz (I. Kacířová), milan.grundmann@fnu.cz (M. Grundmann), hana.brozmanova@fnu.cz (H. Brožmanová).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2016.02.013>

0920-1211/© 2016 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

1.1. Background

Carbamazepine (CBZ) is an important option for women with focal epilepsy during their childbearing years. It is presently one of the three most frequently prescribed antiepileptic drugs (AEDs) in pregnancy, together with lamotrigine and valproic acid followed by levetiracetam and oxcarbazepine (Kacířová et al., 2010a; EURAP, 2015). The risk of teratogenic effects of CBZ appears to be dose

dependent (Tomson et al., 2011); nevertheless, the mechanism by which CBZ exerts its teratogenicity remains largely unknown (Włodarczyk et al., 2012).

Ninety-nine percent of CBZ is metabolised by the liver: cytochrome P450 (CYP) isoenzymes 3A4 and 3A5 are the most prominent enzymes that converted CBZ to CBZ-10,11-epoxide, the active metabolite. The epoxide is metabolised to the inactive metabolite CBZ-10,11-diol by microsomal epoxide hydrolase, and it is excreted in the urine. It had been reported that CBZ is metabolised into epoxide in human foetal liver (Plášky and Rane, 1978; Rane et al., 1975). CYP3A7 was identified as a member of the CYP3A subfamily expressed in foetal liver, and differential expression of this enzyme in the foetus with a switch to CYP3A4/3A5 in the adult was demonstrated (Schuetz et al., 1994; Yang et al., 1994; Wrighton et al., 1988). Clonazepam (CLZ), lamotrigine (LTG) and topiramate (TPM) do not affect the pharmacokinetics of CBZ. Phenobarbital (PB), phenytoin (PHT) and primidone (PRM) enhance the metabolism of CBZ through CYP3A4, and valproic acid (VPA) inhibits the metabolism of the epoxide by inhibition of epoxide hydrolase (Patsalos, 2013a,b). Pregnancy can affect the pharmacokinetics of AEDs at any level from absorption, distribution and metabolism to elimination. However, CBZ seems to be affected only marginally by pregnancy (Tomson et al., 2013). Approximately 70–80% of CBZ (50–60% of epoxide) is bound to plasma proteins in the non-pregnant state. The free fraction of CBZ increases during pregnancy, from 0.23 at baseline to a maximum of 0.32 in the third trimester. However, total and free CBZ and epoxide clearances do not change substantially during pregnancy, and seizure frequency worsening is not associated with decreased concentrations of total or free CBZ (Johnson et al., 2014). These minimal changes do not necessitate measurement of free fractions of CBZ and epoxide during pregnancy.

Measuring the ratio of the umbilical cord/maternal serum drug level at birth is the method often used to assess transplacental transfer (Tomson, 2005). However, the data relating to the CBZ and especially CBZ-10,11-epoxide transplacental passage remain sparse. The CBZ and the epoxide levels were analysed in the amniotic fluid during first trimester by Ömürzigt et al. (1993). The umbilical cord CBZ levels were reported as either not significantly different from maternal or lower, with the range of the ratio of the umbilical cord/maternal level of 0.50–1.53 (Bardy et al., 1990; Friel et al., 1987; Fröscher et al., 1991; Kuhnz et al., 1983; Meyer et al., 1988; Nau et al., 1982; Rane et al., 1975; Takeda et al., 1992; Yerby et al., 1985). The ratio of the umbilical cord/maternal level of the epoxide was measured in the study of Kuhnz et al. (1983) ($n = 5$, mean \pm SD: 0.75 ± 0.09) and Yerby et al. (1985) ($n = 5$, mean = 0.68). The CBZ levels were also analysed by Pienimäki et al. (1997) in three maternal (3.7–5.0 mg/L) and umbilical cord (2.9–4.3 mg/L) samples, as well as the epoxide levels (0.24–0.53 mg/L in maternal and 0.21–0.54 mg/L in umbilical cord blood), though the ratio of the umbilical cord/maternal level was not reported. The pharmacokinetics of CBZ during pregnancy was studied by Pynnönen et al. (1977) in the foetal tissues at autopsy. The liver and kidney contained high levels of CBZ, whereas brain and lungs had low values; the epoxide was also detected in the foetal circulation (Pynnönen et al., 1977). The influence of co-medication with VPA to the ratio of CBZ-10,11-epoxide to parent drug in the umbilical cord has not yet been studied.

1.2. Aim

We followed CBZ and CBZ-10,11-epoxide transport through the placenta and analysed maternal and umbilical cord serum levels, its ratio, the maternal apparent oral clearance of CBZ and the influence of co-medication with enzyme inducers (PRM and PHT) and VPA. Relationships between birth weight (and length) and daily dose,

dose related to the body weight and maternal and umbilical cord CBZ levels were also analysed.

2. Material and methods

The retrospective study was composed of 114 pregnant women with epilepsy receiving either CBZ in monotherapy or combination with neutral drugs (LTG, CLZ, TPM; $n = 82$), combination with enzyme-inducing AEDs (phenytoin and primidone; $n = 18$) or combination with valproic acid ($n = 9$). One woman used both phenobarbital and valproic acid. Maternal and umbilical cord serum were collected at birth and analysed in our department between the years 1990 and 2014 (CBZ-epoxide in a subgroup of 83 women between 1997 and 2014). Request forms for routine therapeutic drug monitoring were used as the data source. Therapeutic ranges used in our department are 4–9 mg/L for CBZ alone and <12 mg/L for the sum of CBZ + CBZ-10,11-epoxide. The basic characteristics of the mothers and their infants are given in Table 1 (maternal age and weight, infants birth weight, birth length and gender). For the treatment characteristics, see Tables 2 and 3 (total daily dose and daily dose related to the body weight). Total serum levels of VPA were measured by gas chromatography (Brozmanova and Grundmann, 1985), and total serum levels of other AEDs were

Table 1
Basic characteristics of mothers and their infants.

Mothers	Age (years)	Weight (kg)	
n	114	104	
Mean \pm SD	25 \pm 4	75 \pm 12	
Range	17–38	48–108	
Infants	Gender	Birth weight (kg)	Birth length (cm)
n	Female = 48/male = 51	63	83
Mean \pm SD		3.3 \pm 0.4	49 \pm 2
Range		2.3–4.2	43–54

^{*} Values have not been recorded in all cases.

Table 2
Dose and maternal apparent oral clearance (Cl) of carbamazepine (CBZ) in monotherapy and/or combination with neutral drugs (lamotrigine, clonazepam and topiramate) versus combination with enzyme inducers or valproic acid (VPA).

	Weight (kg)	Dose (mg/day)	Dose (mg/kg)	Maternal Cl (mg/L)
CBZ monotherapy + neutral drugs				
n	78	75	70	70
Median	76	600	6.8	1.07
Mean	75	511	6.7	1.02
SD	12	206	2.8	0.89
Min	48	150	1.6	0.56
Max	108	900	12.2	5.02
CBZ + inducers				
n	16	17	16	16
Median	78	800 [*]	7.5	2.57 [*]
Mean	78	671	8.7 [*]	2.83
SD	13	254	3.6	1.26
Min	60	200	3.2	1.16
Max	96	1000	13.2	5.23
CBZ + VPA				
n	8	8	8	8
Median	77	600	6.2	2.02
Mean	78	600	6.1	2.12
SD	12	212	2.8	1.70
Min	63	300	3.6	1.63
Max	104	900	10.8	6.30

^{*} Values have not been recorded in all cases.

- ^{*} $p < 0.02$: CBZ monotherapy + neutral drugs versus CBZ + inducers.
- ^{*} $p < 0.001$: CBZ monotherapy + neutral drugs versus CBZ + inducers.
- ^{*} $p < 0.002$: CBZ monotherapy + neutral drugs versus CBZ + VPA.

Table 2

Ratio of umbilical cord (UC)/maternal (M) serum level of primidone (PRM), phenobarbital (Phenit) as a metabolite of primidone, phenytoin (PNT) and valproic acid (VPA).

	Dose (mg/day)	Dose (mg/kg)	M (mg/L)	UC (mg/L)	UC/M ratio	Phenit-M (mg/L)	Phenit-UC (mg/L)	Phenit-UC/M ratio
PRM								
n	4	4	5	5	5	5	5	5
Median	625	7.2	3.7	3.8	1.05	7.5	8.5	1.00
Mean	563	7.2	3.7	5.0	1.69	7.4	7.8	1.05
SD	207	2.2	2.0	2.5	0.90	2.5	2.6	0.96
Min	250	4.2	0.7	2.4	0.78	3.7	3.3	0.89
Max	750	10.1	6.7	6.0	2.43	11.2	11.2	1.35
PNT								
n	13	12	13	11	11			
Median	350	4.0	4.1	3.6	0.92			
Mean	312	4.2	5.2	4.8	0.96			
SD	112	1.8	3.3	3.2	0.40			
Min	100	1.1	0.6	0.3	0.50			
Max	475	6.7	11.6	6.7	2.12			
VPA								
n	9	9	11	10	10			
Median	750	10.6	22.4	20.2	1.51			
Mean	833	10.9	21.3	22.6	1.60			
SD	350	4.2	7.4	13.0	0.62			
Min	300	4.4	8.7	17.5	0.70			
Max	1250	16.2	31.3	55.6	2.48			

* Values have not been recorded in all cases.

analysed by high-performance liquid chromatography (Budakova et al., 2008).

Apparent oral clearance (Cl) was calculated for CBZ: $CBZ\ Cl\ (mg/L) = \text{daily dose (mg/kg)}/\text{serum CBZ concentration (mg/L)}$ (Johnson et al., 2014). Paired umbilical cord and maternal serum CBZ and CBZ-10,11-epoxide levels were used for the estimation of the ratio of the umbilical cord/maternal serum level. Paired CBZ and CBZ-10,11-epoxide levels in umbilical cord and maternal serum were used for the estimation of the CBZ-10,11-epoxide/CBZ ratio. Statistical analysis was performed using GraphPad Prism version 5.00 for Windows, GraphPad Software (San Diego, CA, USA: www.graphpad.com). The D'Agostino and Pearson omnibus normality test was applied for test if the values come from a Gaussian distribution. Thereafter, we used the unpaired t-test (when the values follow the Gaussian distribution) or the nonparametric Mann-Whitney test for the comparison of the distributions of two unmatched groups, and the Pearson correlation test (the Gaussian distribution) or the Spearman nonparametric correlation test were used for the correlation analysis. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

3. Results

A highly significant correlation ($p < 0.0001$) was found between umbilical cord and maternal serum levels of CBZ (Fig. 1) and CBZ-10,11-epoxide. The CBZ levels varied from 0.6 to 11.8 mg/L (median = 4.1 mg/L) in maternal serum and from 0.1 to 10.5 mg/L (median = 3.2 mg/L) in umbilical cord. The CBZ-10,11-epoxide levels ranged between 0.1 and 2.5 mg/L (median = 0.6 mg/L) in maternal serum and between 0.1 and 2.2 mg/L (median = 0.5 mg/L) in umbilical cord. The ratio of the umbilical cord/maternal serum level varied from 0.17 to 2.00 (median = 0.83) in CBZ-10,11-epoxide and from 0.03 to 2.23 (median = 0.80) in CBZ, with a possible distribution to three subgroups (< 0.5 , $0.5-1.0$ and > 1.0) in CBZ monotherapy and/or combination with LTG, CLZ and TPM (Fig. 2). Combination with VPA significantly increased the CBZ-10,11-epoxide level in umbilical cord, the ratio of the umbilical cord/maternal serum level of CBZ-10,11-epoxide (by approximately 50%) and the ratio of the CBZ-10,11-epoxide/CBZ level both in maternal serum (by approximately 80%) and in umbilical cord

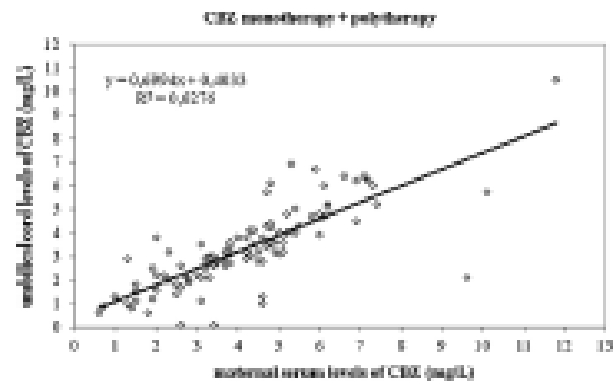


Fig. 1. Correlation between umbilical cord and maternal serum levels of carbamazepine (CBZ) ($n = 101$; coefficient of correlation = 0.92; $p < 0.0001$).

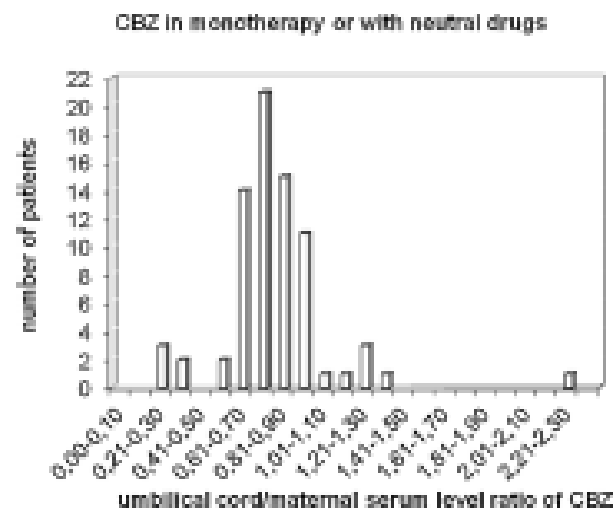


Fig. 2. Ratio of distribution of umbilical cord/maternal serum level of carbamazepine (CBZ) in monotherapy and/or combination with neutral drugs (lamotrigine, clobazepam and topiramate).

Table 4

Ratio of umbilical cord (UC)/maternal (M) serum level of carbamazepine (CBZ) and CBZ-10,11-epoxide (EPO), ratio of the carbamazepine-10,11-epoxide/CBZ maternal and umbilical cord serum level: in CBZ monotherapy and/or combination with neutral drugs (lamotrigine, clobazepam and topiramate) versus CBZ combination with enzyme inducers or valproic acid (VPA).

	CBZ-M (mg/L)	CBZ-UC (mg/L)	UC/M CBZ ratio	EPO-M (mg/L)	EPO-UC (mg/L)	UC/M EPO ratio	EPO/CBZ M ratio	EPO/CBZ UC ratio
CBZ monotherapy + neutral drugs								
n	85	75	75	72	64	64	72	64
Median	4.5	3.2	0.78	0.6	0.5	0.79	0.17	0.16
Mean	4.3	3.3	0.81	0.8	0.6	0.80	0.19	0.18
SD	1.8	1.5	0.27	0.5	0.4	0.32	0.10	0.11
Min	0.6	0.6	0.22	0.1	0.1	0.17	0.04	0.03
Max	10.1	6.7	2.23	2.5	2.2	1.67	0.51	0.48
CBZ + inducers								
n	18	16	16	3 [†]	3 [†]	3 [†]	3 [†]	3 [†]
Median	3.4	3.3	0.92	0.6	1.1	1.50	0.16	0.30
Mean	3.8	3.6	0.90	0.6	0.9	1.50	0.19	0.31
SD	2.5	2.7	0.46	0.5	0.5	0.50	0.06	0.04
Min	1.3	0.1	0.03	0.2	0.3	1.00	0.15	0.27
Max	11.8	10.5	1.80	1.1	1.2	2.00	0.26	0.25
CBZ + VPA								
n	10	9	9	8	7	7	8	7
Median	3.3	3.0	0.92	1.1	0.9 [†]	1.17 [†]	0.31 [†]	0.32 [†]
Mean	2.9 [†]	2.7	0.88	1.0	1.2	1.20	0.35	0.45
SD	1.0	1.0	0.25	0.3	0.6	0.32	0.17	0.24
Min	1.4	0.8	0.57	0.6	0.7	0.80	0.16	0.23
Max	4.2	3.8	1.39	1.3	2.2	1.69	0.65	0.79

[†] p=0.0422: EPO/CBZ maternal ratio versus EPO/CBZ umbilical cord ratio in CBZ + VPA.

[†] p<0.02: CBZ monotherapy + neutral drugs versus CBZ + VPA.

[†] p<0.005: CBZ monotherapy + neutral drugs versus CBZ + VPA.

[†] p<0.0005: CBZ monotherapy + neutral drugs versus CBZ + VPA.

[†] Statistical analysis was not performed because of small number of samples (once primidone increasing CBZ-10,11-epoxide plasma levels, and twice phenytoin affecting CBZ-10,11-epoxide plasma levels).

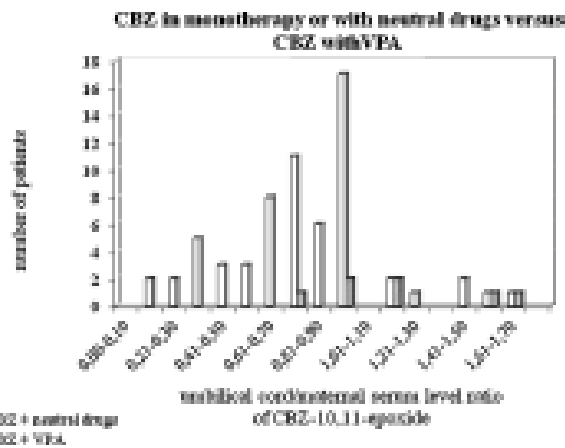


Fig. 3. Ratio of distribution of umbilical cord/maternal serum level of carbamazepine (CBZ)-10,11-epoxide in CBZ monotherapy or combination with neutral drugs (lamotrigine, clobazepam, topiramate) versus CBZ combination with valproic acid (VPA).

(by 100%: $p=0.0005$) (Table 4). Distribution of the ratio of the umbilical cord/maternal serum level of CBZ-10,11-epoxide and distribution of the ratio of the CBZ-10,11-epoxide/CBZ level in umbilical cord in CBZ monotherapy (and/or combination with LTG, CLZ and TPM) versus CBZ combination with VPA are shown in Figs. 3 and 4, respectively. In addition, we found a significant higher value of the ratio of the CBZ-10,11-epoxide/CBZ level in umbilical cord than in maternal serum in combination with VPA (Table 4). Concomitant administration of enzyme-inducers significantly increased the maternal apparent oral clearance of CBZ on average by approximately 50% and co-administration of VPA almost by 70% (Table 2). Approximately a half (48%) of the

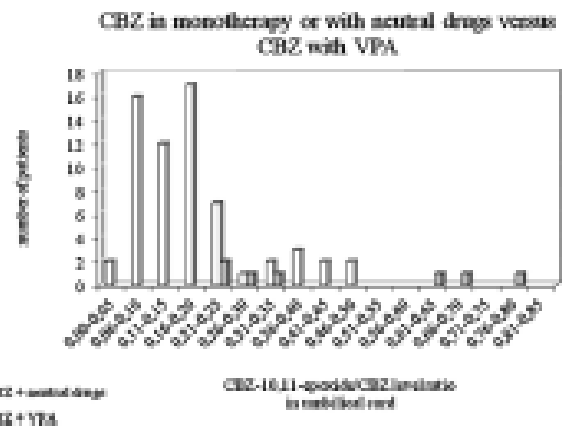


Fig. 4. Ratio of distribution of CBZ-10,11-epoxide/carbamazepine (CBZ) level in umbilical cord in CBZ monotherapy or combination with neutral drugs (lamotrigine, clobazepam, topiramate) versus CBZ combination with valproic acid (VPA).

maternal CBZ concentrations were found in the therapeutic range, 49% of levels were lower and 3% higher. Interestingly, a third of the umbilical cord CBZ levels (31%) analysed were also in the therapeutic range used for the general epileptic population, and 1% was higher. Concentrations of concomitant added AEDs were measured mostly below the recommended therapeutic ranges (Patsalos et al., 2008). The mean umbilical cord levels of primidone, phenobarbital (primidone-metabolite), phenytoin and valproic acid were found to be almost equal or higher (up to 70% in primidone) as in the maternal serum with wide inter-individual variability of the ratio of the umbilical cord/maternal serum level (Table 3). Any correlations were not observed between birth weight (and length) and daily dose, dose related to the body weight and maternal or umbilical cord CBZ and CBZ-10,11-epoxide levels.

4. Discussion

The number of patients in the study is larger compared with all previous relevant studies (Bardy et al., 1990; Friel et al., 1987; Fröscher et al., 1991; Kuhnz et al., 1983; Meyer et al., 1988; Nau et al., 1982; Penimäki et al., 1997; Rane et al., 1975; Takeda et al., 1992; Verby et al., 1985). We demonstrated highly significant correlations between maternal and umbilical cord CBZ (Fig. 1) and CBZ-epoxide levels. In contrast, the wide range of the ratio of the umbilical cord/maternal level was found in both CBZ and its active metabolite (Table 4) and likewise in the ratio of the amniotic fluid/maternal serum level in the study by Omrzig et al. (1993) with CBZ exposure during the 1st trimester. The ratio of the umbilical cord/maternal level of CBZ in monotherapy (or combination with neutral drugs) showed a possible distribution to three subgroups (<0.5, 0.5–1.0 and >1.0; Fig. 2), similarly as in our previously published study with LTG, in which the distribution to the two subgroups was found in monotherapy (Kacirowa et al., 2010b). Values of the ratio lower than 1.0 indicate lower foetal than maternal exposition compared with levels >1.0, showing risk of foetal accumulation (and higher foetal exposure) to CBZ and/or CBZ-10,11-epoxide. Placental cells express a number of specific transporters and metabolising enzymes (De Santis et al., 2011; Syme et al., 2004). CBZ and other AEDs are substrates of drug efflux transporters (Lüscher and Potschka, 2005) (e.g., P-glycoprotein), and it is believed by some researchers that foetal exposure to AEDs may be affected by the drug-transporting proteins in the placenta. However, other authors hardly expect that the drug efflux transporters will have a significant effect on placental transport of these drugs. Accordingly, placental perfusion studies have shown that most AEDs (including CBZ), regardless of their affinity to P-glycoprotein, cross the placenta in substantial amounts (Myllynen et al., 2005; Staud et al., 2012). By Penimäki et al. (1995), no metabolism was detected in perfused human placentas, making it improbable that the placenta participates in metabolism of CBZ *in vivo*. In contrast, it has been shown that CBZ is metabolised into epoxide in human foetal liver (Pialsky and Rane, 1978; Rane et al., 1975). Wrighton et al. (1988) identified CYP3A7 as a member of the CYP3A subfamily uniquely expressed in foetal liver, and subsequent studies (Schuetz et al., 1994; Yang et al., 1994) demonstrated the differential expression of this enzyme in the foetus, with a switch to CYP3A4/3A5 in adults. The large interindividual variability in CYP3A expression and catalytic activity can be attributed to genetic factors (Hines and McCarver, 2002; Kuehl et al., 2001; Vyhliđal et al., 2015). Therefore, the distribution of the ratio of the umbilical cord/maternal serum level in CBZ monotherapy (or combination with neutral drugs) to three subgroups could be explained by the genetic variability of CYP3A during foetal development.

The mechanisms by which CBZ exerts its teratogenicity remain largely unknown (Włodarczyk et al., 2012). It was repeatedly suggested that the CBZ-10,11-epoxide might be the potential teratogenic agent (Bennett et al., 1996; Finnell et al., 1995; Jones et al., 1989; Lindhout et al., 1984; Omrzig et al., 1993; Tecoma, 1999). Some authors assumed that the co-administration of both an enzyme inducer of the formation of the CBZ-10,11-epoxide (phenobarbital, primidone) and an enzyme inhibitor of the elimination of the CBZ-10,11-epoxide (valproate) could increase foetal exposure to the toxic metabolite, potentiating the teratogenic effects of CBZ (Bennett et al., 1996; Lindhout et al., 1984; Meijer et al., 1984; Ormoy and Cohen, 1996). However, it was found that the risk of malformations among infants exposed to CBZ as polytherapy during the first trimester is higher than the corresponding monotherapies only when the polytherapy included valproate (Holmes et al., 2011). We documented that the addition of VPA significantly increases the epoxide level in umbilical cords, the ratio of the umbilical cord/maternal level of epoxide (by approximately 50%) and the

ratio of the epoxide/CBZ level both in maternal serum (by approximately 80%) and especially in the umbilical cord (by 100%) (Table 4). The significantly higher value of the ratio of the epoxide/CBZ level in umbilical cords than in maternal serum was found in combination with VPA. Figs. 3 and 4 show the moving of the ratio of the umbilical cord/maternal level of epoxide and the ratio of the epoxide/CBZ level in umbilical cords to the higher values (i.e., “to the right”), respectively. The result is comparable to a study by Omrzig et al. (1993) in the amniotic fluid and maternal serum with first trimester CBZ exposure. We hypothesise that the potential teratogenic effect of CBZ in combination with VPA could be associated with the higher prenatal exposure to CBZ-10,11-epoxide through inhibition of epoxide hydrolase in foetal liver. The statistical analysis of the ratios in subgroup of patients treated with AEDs enhancing the metabolism of CBZ was not performed because of the small number of patients with epoxide values.

The maternal apparent oral clearance of CBZ in monotherapy (or combination with neutral drugs) was comparable with earlier reported data (Reisinger et al., 2013). Our study is, to our knowledge, the first study that also specified the influence of co-medication with enzyme inducers or VPA to the CBZ clearance at birth. Phenobarbital, phenytoin and primidone enhance the metabolism of CBZ in the general epileptic population. The interaction is the consequence of induction of CBZ metabolism through CYP3A4 (Patsalos, 2013b; Rambeck et al., 1987). Conversely, there are conflicting results on the effect of VPA on CBZ clearance: increase, decrease, or no change (Jiao et al., 2003; Graves et al., 1998; Levy et al., 1984; Lynch and Price, 2007; Panomvana et al., 2013; Perucca, 2005; Saiz Diaz et al., 2008; Vucicevic et al., 2007; Wilder et al., 1978; Yukawa and Aoyama, 1996). We found that concomitant administration of enzyme inducers significantly increased the maternal apparent oral clearance of CBZ on average by approximately 50% and co-administration of VPA approximately by 70%.

The European and International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy (EURAP) reported that in monotherapy the risk of major congenital malformations (MCMs) increases in a dose-dependent manner with CBZ. The lowest malformation rates were observed with less than 400 mg/day of CBZ at the time of conception (Tomson et al., 2011). The UK and Ireland register also reported a significant dose effect with CBZ. The MCM rate with the lowest dose category of CBZ (at doses up to 500 mg/day) was 1.9% (Campbell et al., 2014). A dose-dependent relationship was also suggested for lower verbal abilities by Meador et al. (Meador et al., 2011). However, we are not able to analyse the relationship between the risk of MCMs and dose (or concentrations) of CBZ and/or CBZ-10,11-epoxide because this is a retrospective study. We used the request forms for routine therapeutic drug monitoring as the data source, in which only birth weight and length were mentioned. It has been reported that exposure to CBZ has a significant risk of foetal growth restriction and a negative influence on body dimensions (Pennell et al., 2012; Veiby et al., 2014; Wide et al., 2000). We failed to demonstrate any relationship between birth weight (and length) and daily dose, dose related to the body weight and either maternal or umbilical cord CBZ levels, contrary to the results in pregnant women with VPA (Kacirowa et al., 2015).

There are some limitations in the study. Only total CBZ and epoxide levels were analysed. However, by Johnson et al. (2014), the minimal changes of total and free CBZ and epoxide clearances during pregnancy do not necessitate measurement of the free fractions. The small numbers of patients on concomitant therapy with enzyme-inducing AEDs does not allow assessing the influence to the epoxide levels in umbilical cord. We were not able to demonstrate any relation between changes in CBZ and the epoxide levels and clinical effects, with the exception of birth weight and length.

No attempt was made to correlate CBZ levels to seizure control during pregnancy. However, the data of our study may have certain importance for the treatment of epilepsy during pregnancy and for knowledge of foetal exposure to CBZ and its active metabolite. We agree with Tomson and Battino (2012) that maternal plasma concentrations of AEDs probably show foetal drug exposure better than the dose the mother received and, therefore, inclusion of drug-level monitoring during pregnancy will be important in future studies. In addition, we support the appeal of Pennell and Hovings (2008) that analytical models should also take into account, not only AED type and dose, but also AED levels in the mother and the neonate at birth as a closer surrogate marker for foetal exposure.

5. Conclusions

Data on serum CBZ and CBZ-10,11-epoxide concentrations at birth are sparse, despite that CBZ is frequently prescribed in pregnancy. This study provides new information of not only the CBZ and its active metabolite levels in maternal serum and umbilical cord but also of the changes of the maternal apparent oral clearance of CBZ and the influence of co-medication with other AEDs, especially VPA. The data from the largest cohort to-date showed the wide interindividual variability of the ratio of the umbilical cord/maternal serum level of both CBZ and CBZ-10,11-epoxide. We documented that addition of VPA significantly increases the epoxide level in the umbilical cord, the ratio of the umbilical cord/maternal serum level of epoxide and the ratio of the epoxide/CBZ level both in maternal serum and especially in umbilical cord. We also demonstrated a significant higher value of the ratio of the epoxide/CBZ level in umbilical cords than in maternal serum in CBZ combination with VPA. We hypothesise that the potential teratogenic effect of CBZ in combination with VPA could be associated with the higher prenatal exposure to CBZ-10,11-epoxide through inhibition of epoxide hydrolase in foetal liver.

The present study shows also that a concomitant administration of enzyme-inducing AEDs significantly increases the maternal apparent oral clearance of CBZ on average by approximately 50% and co-administration of VPA approximately by 70%.

6. Conflict of interest statement

None.

7. Financial support

None.

Acknowledgments

We certify that the manuscript has not been previously published, except in abstract form, and that it is not simultaneously under consideration by any other journal, and, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright-holder.

We acknowledge that the publication is approved by all authors and by the responsible authorities where the work was carried out.

We advise that there are not any actual or potential financial or other conflict of interest related to the submitted manuscript (ownership, equity position, stock options, consulting fees, patent rights and corporate affiliations) associated with any drug, product, process or commercial laboratory mentioned in the submitted material.

References

- Bardy, A.H., Hilleman, V.K., Teramo, K., Neuvonen, P.J., 1980. Protein binding of antiepileptic drugs during pregnancy, labor, and puerperium. *Ther. Drug Monit.* 12 (1), 40–46.
- Bennett, G.D., Amore, E.M., Finnell, E.H., Wlodarczyk, B., Kalhorn, T.F., Skellern, G.L., Nelson, S.D., Slattery, J.T., 1995. Teratogenicity of carbamazepine-10,11-epoxide and carbamazepine in the SWV mouse. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 279 (2), 1237–1242.
- Brazmanova, H., Grandmann, M., 1985. First experience with therapeutic monitoring of antiepileptics. (Article in Czech). *Cesk. Synchron.* 34, 416.
- Budáková, L., Brazmanova, H., Grandmann, M., Fischer, J., 2008. Simultaneous determination of antiepileptic drugs and two active metabolites by HPLC. *J. Sep. Sci.* 31 (1), 1–8.
- Campbell, E., Kennedy, F., Russell, A., Smithson, W.H., Parsons, L., Morrison, P.J., Liggan, B., Irwin, B., Delanty, N., Hunt, S.J., Craig, J., Morrow, J., 2014. Malformation risks of antiepileptic drug monotherapy in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 85 (9), 1029–1034.
- De Santis, M., De Luca, C., Mappa, I., Cerasi, E., Quattronechi, T., Spagnuolo, T., Viscardi, D., Caruso, A., 2011. Antiepileptic drugs during pregnancy: pharmacokinetics and transplacental transfer. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 12 (5), 783–788.
- EURAP, November, 2005. An international antiepileptic drugs and pregnancy registry. In: *Interim Report*, Available at www.eurap.international.org.
- Finnell, E.H., Bennett, G.D., Slattery, J.T., Amore, E.M., Rajaj, M., Levy, R.H., 1995. Effect of treatment with phenobarbital and stiripentol on carbamazepine-induced teratogenicity and reactive metabolite formation. *Toxicology* 53, 334–337.
- Friel, P.M., Yee, M.S., McCormick, K.B., 1987. Use of umbilical drug concentrations to determine neonatal anticonvulsant exposure. *Epilepsy Res.* 1 (1), 70–73.
- Fischer, W., Herrmann, B., Nissen, M., Billau, P., Perin, H., Hildebrand, G., 1991. The course of pregnancy and teratogenicity of antiepileptic agents in 65 patients with epilepsy. *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiatr.* 142 (5), 389–407.
- Graves, N.M., Brandage, R.C., Wen, Y., 1998. Population pharmacokinetics of carbamazepine in adults with epilepsy. *Pharmacotherapy* 18, 273–281.
- Hines, R.N., McCarver, D.G., 2002. The ontogeny of human drug-metabolizing enzymes: phase I oxidative enzymes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 300 (2), 255–260.
- Holmes, L.H., Mitterdorfer, R., Shen, A., Smith, C.R., Hernández-Díaz, S., 2011. Fetal effects of anticonvulsant polytherapies: different risks from different drug combinations. *Arch. Neurol.* 68 (10), 1275–1281.
- Jao, Z., Zhong, M.K., Shi, X.J., Hu, M., Zhang, J.H., 2003. Population pharmacokinetics of carbamazepine in Chinese epilepsy patients. *Ther. Drug Monit.* 25, 279–286.
- Johnson, E.L., Stowe, E.N., Ritchie, J.C., Newport, D.J., Newman, M.L., Knight, B., Pennell, P.B., 2014. Carbamazepine clearance and seizure stability during pregnancy. *Epilepsy Behav.* 33, 49–52.
- Jones, K.L., Lacro, R.V., Johnson, K.A., Adams, J., 1989. Pattern of malformations in the children of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N. Engl. J. Med.* 320 (25), 1663–1666.
- Kaciřová, I., Grandmann, M., Korčíková, B., Brazmanova, H., 2010a. Development of a treatment of pregnant women suffering from epilepsy in the region of Olomouc between the years 1991 and 2006. *Čes. Slov. Farm.* 59 (4), 172–178.
- Kaciřová, I., Grandmann, M., Brazmanova, H., 2010b. Serum levels of lamotrigine during delivery in mothers and their infants. *Epilepsy Res.* 91, 161–165.
- Kaciřová, I., Grandmann, M., Brazmanova, H., 2015. Serum levels of valproic acid during delivery in mothers and in umbilical cord – correlation with birth length and weight. *Biochem. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.* 159 (4), 569–575.
- Karst, P., Zhang, J., Liu, Y., Lamba, J., Anwar, M., Schaeff, J., Watkins, P.B., Daly, A., Wrighton, S.A., Hall, S.D., Maurer, P., Reiling, M., Brison, C., Yasuda, K., Venkatarayanan, R., Strom, S., Thummel, K., Boguski, M.S., Schaeff, E., 2001. Sequence diversity in CYP2A5 promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP2A5 expression. *Nat. Genet.* 27, 389–391.
- Kubra, W., Jager-Roman, E., Rating, D., Deichl, A., Kama, J., Helge, H., Nau, H., 1992. Carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide during pregnancy and postnatal period in epileptic mother and their nursed infants: pharmacokinetics and clinical effects. *Pediatr. Pharmacol. (New York)* 3 (3–4), 199–208.
- Lindhout, D., Höppener, R.J., Meisardi, H., 1984. Teratogenicity of antiepileptic drug combinations with special emphasis on epoxidation (of carbamazepine). *Epilepsia* 25 (1), 77–82.
- Levy, R.H., Mowland, T.A., Morselli, P.L., Gayel, M., Bracher-Linnman, A., Lohman, F., 1984. Carbamazepine/valproic acid interaction in man and rhesus monkey. *Epilepsia* 25, 338–346.
- Lischer, W., Potocká, H., 2005. Drug resistance in brain diseases and the role of drug efflux transporters. *Nat. Rev. Neurosci.* 8 (8), 591–602.
- Lynch, T., Price, A., 2007. The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interaction, and adverse effects. *Am. J. Phys.* 75, 391–396.
- Meador, K.J., Baker, G.A., Browning, M., Cohen, M.J., Clayton-Smith, J., Kalayjian, L.A., Kanner, A., Upporace, J.D., Pennell, P.B., Pridmore, M., Loring, D.W., NEAD Study Group, 2011. Foetal antiepileptic drug exposure and verbal versus non-verbal abilities at three years of age. *Brain* 134 (Pt 2), 396–404.
- Mejzner, J.W.A., Blinn, C.D., DeBets, R.M.C., Van Parys, J.A.P., De Beer-Pawlikowsky, N.E.B., 1984. Possible hazard of valproic acid-carbamazepine combination therapy in epilepsy. *Lancet* 7, 802.

- Meyer, F.P., Quednow, B., Polzella, A., Wälther, H., 1988. Pharmacokinetics of anticonvulsants in the perinatal period. *Zentralbl. Gynaekol.* 110 (10), 1195–1205.
- Myllynen, P., Pienimäki, P., Vähikangas, K., 2005. Human placental perfusion method in the assessment of transplacental passage of antiepileptic drugs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 207 (2 Suppl.), 489–494.
- Naa, H., Kahnt, W., Egger, H.J., Rating, D., Helge, H., 1982. Anticonvulsants during pregnancy and lactation. *Transplacental, maternal and neonatal pharmacokinetics.* *Clin. Pharmacokinet.* 7 (5), 508–543.
- Ombregt, J.G., Lou, F.J., Meijer, J.W., Lindhout, D., 1993. The 10,11-epoxide-10,11-diol pathway of carbamazepine in early pregnancy in maternal serum, urine, and amniotic fluid: effect of dose, comedication, and relation to outcome of pregnancy. *Ther. Drug Monit.* 15 (1), 1–10.
- Orsny, A., Cohen, E., 1986. Outcome of children born to epileptic mothers treated with carbamazepine during pregnancy. *Arch. Dis. Child.* 75, 517–520.
- Panomsana, D., Thaisangwong, T., Towanant, S., 2012. Effect of CYP2A6 genotypes on the pharmacokinetics of carbamazepine when used as monotherapy or co-administered with phenytoin, phenobarbital or valproic acid in Thai patients. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 16 (4), 500–510.
- Pabalon, F.N., Berry, D.J., Bourgeois, B.P., Cloyd, J.C., Glazer, T.A., Johannessen, S.I., Leppik, L.E., Tomson, T., Perucca, E., 2008. Antiepileptic drug—best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the sub-commission on therapeutic drug monitoring, ILAG Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 49 (7), 1219–1276.
- Pabalon, F.N., 2013a. Drug interactions with the newer antiepileptic drugs (AEDs)—Part 1: Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between AEDs. *Clin. Pharmacokinet.* 52 (11), 807–868.
- Pabalon, F.N., 2013b. *Antiepileptic Drug Interactions. A Clinical Guide*, second ed. Springer-Verlag, London.
- Pennell, F.B., Howings, C.A., 2008. Antiepileptic drug therapy in pregnancy I: gestation-induced effects on AED pharmacokinetics. *Int. Rev. Neurobiol.* 83, 327–340.
- Pennell, F.B., Klein, A.M., Browning, N., Baker, G.A., Clayton-Smith, J., Kalayjian, L.A., Upton, J.D., Privitera, M., Crawford, T., Loring, D.W., Meador, K.J., NEAD Study Group, 2012. Differential effects of antiepileptic drugs on neonatal outcomes. *Epilepsy Behav.* 24 (4), 449–455.
- Perucca, E., 2005. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 61 (3), 246–255.
- Pithey, K.M., Rane, A., 1978. Formation of carbamazepine epoxide in human fetal liver. *Drug Metab. Dispos.* 6 (4), 503–508.
- Pienimäki, P., Hartikainen, A.L., Arvola, P., Parkanen, T., Hervu, E., Peltanen, D., Vähikangas, K., 1995. Carbamazepine and its metabolites in human perfused placenta and in maternal and cord blood. *Epilepsia* 36 (2), 240–248.
- Pienimäki, P., Lempola, E., Hakola, J., Arvola, P., Ruuska, H., Vähikangas, K., 1997. Pharmacokinetics of coxcarbamazepine and carbamazepine in human placenta. *Epilepsia* 38 (2), 309–315.
- Pyöränen, S., Kanto, J., Sillanpää, M., Erikola, R., 1977. Carbamazepine: placental transfer, tissue concentrations in fetus and newborn, and level in milk. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 41, 244–253.
- Rambeck, B., May, T., Jaergens, U., 1987. Serum concentrations of carbamazepine and its epoxide and diol metabolites in epileptic patients: the influence of dose and comedication. *Ther. Drug Monit.* 9 (2), 298–303.
- Rane, A., Berthelson, L., Palmer, L., 1975. Disposition of placentally transferred carbamazepine (Tegretol®) in the newborn. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 8, 283–284.
- Reisinger, T.L., Newman, M., Loring, D.W., Pennell, F.B., Meador, K.J., 2012. Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 20 (1), 13–18.
- Saito, D., R.A., Sanchez, J., Serratosa, J., 2008. Antiepileptic drug interactions. *Neurologist* 14, 55–65.
- Schaetz, E.G., Beach, D.L., Gazdian, P.S., 1994. Selective expression of cytochrome P450 CYP2A6 mRNAs in embryonic and adult human liver. *Pharmacogenetics* 4, 11–20.
- Skard, F., Corveey, L., Cecekova, M., 2012. Pharmacotherapy in pregnancy: effect of ABC and SLC transporters on drug transport across the placenta and fetal drug exposure. *J. Drug Target.* 20 (8), 735–753.
- Syrne, M.E., Faxon, J.W., Keenan, J.A., 2004. Drug transfer and metabolism by the human placenta. *Clin. Pharmacokinet.* 43 (8), 487–514.
- Takeda, A., Okada, H., Tanaka, H., Izumi, M., Ishikawa, S., Noto, T., 1992. Protein binding of four antiepileptic drugs in maternal and umbilical cord serum. *Epilepsy Res.* 13, 147–151.
- Tecoma, E.S., 1998. Oxcarbazepine. *Epilepsia* 40 (Suppl. 5), 37–46.
- Tomson, T., 2005. Gender aspects of pharmacokinetics of new and old AEDs: pregnancy and breast-feeding. *Ther. Drug Monit.* 27 (5), 718–721.
- Tomson, T., Battino, D., Bonicconi, E., Craig, J., Lindhout, D., Sabers, A., Perucca, E., Vajda, F., EURAP study group, 2011. Dose dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol.* 10, 609–617.
- Tomson, T., Battino, D., 2012. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol.* 11 (8), 803–813.
- Tomson, T., Landmark, C.J., Battino, D., 2012. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: changes in drug disposition and their clinical implications. *Epilepsia* 54 (2), 405–414.
- Velby, G., Dalbreit, A.K., Engelsen, B.A., Gilman, N.E., 2014. Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy. *J. Neurol.* 261 (2), 579–588.
- Vucelja, K., Miljkovic, B., Vreljkovic, R., Poljakar, M., Mrhar, A., Grabnar, I., 2007. Population pharmacokinetic model of carbamazepine derived from routine therapeutic drug monitoring data. *Ther. Drug Monit.* 29, 710–718.
- Vytila, C.A., Pearce, R.E., Gendyk, R., Calamia, J.C., Shuster, D.L., Thummel, K.E., Lander, J.S., 2015. Variability in expression of CYP2A6 in human fetal liver. *Drug Metab. Dispos.* 43 (8), 1286–1293.
- Wise, K., Winblad, B., Tomason, T., Kilb, B., 2000. Body dimensions of infants exposed to antiepileptic drugs in utero: observations spanning 25 years. *Epilepsia* 41 (7), 854–861.
- Wilder, R.J., Wilmore, L.J., Bruni, J., Villarreal, H.J., 1978. Valproic acid: interaction with other anticonvulsant drugs. *Neurology* 28, 890–896.
- Wlodarczyk, B.J., Palacios, A.M., George, T.M., Rezell, R.H., 2012. Antiepileptic drugs and pregnancy outcomes. *Am. J. Med. Genet. A* 158A (8), 2071–2080.
- Wrighton, S.A., Melow, D.T., Gazdian, P.S., 1988. Identification of a cytochrome P-450 in human fetal liver related to glucocorticoid-inducible cytochrome P-450C1p in the adult. *Biochem. Pharmacol.* 37, 3053–3055.
- Yang, H., Lee, Q.P., Bettie, A.E., Jarcha, M.E., 1994. Functional cytochrome P4502A isoforms in human embryonic tissues: expression during organogenesis. *Mol. Pharmacol.* 45, 923–928.
- Velby, M.S., Friel, F.N., Miller, D.Q., 1985. Carbamazepine protein binding and disposition in pregnancy. *Ther. Drug Monit.* 7 (2), 269–273.
- Yokawa, E., Aoyama, T., 1995. Detection of carbamazepine drug interaction by multiple peak approach screening using routine clinical pharmacokinetic data. *J. Clin. Pharmacol.* 35, 752–758.