

SPREMLJANJE PLAZEMSKIH KONCENTRACIJ ANTIPILEPTIKOV THERAPEUTIC DRUG MONITORING OF ANTI-EPILEPTIC DRUGS

AVTOR / AUTHOR:

Maja Petre, mag. farm., spec.
Anja Strah

Univerzitetni klinični center Maribor,
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: maja.petre@ukc-mb.si,
anjastrah1@gmail.com

1 UVOD

Ob začetku razvoja tehnologij za določanje koncentracije zdravilnih učinkovin v bioloških tekočinah so začeli opazovati, da je bil želeni učinek antiepileptikov velikokrat dosežen pri določenem intervalu plazemskih koncentracij (Cp) učinkovine. Pri nižjih Cp so pogosto opazovali neučinkovitost, pri višjih pa pogostejši pojav neželenih učinkov zdravljenja (NUZ). Kasneje je bilo za veliko število antiepileptikov uve-

POVZETEK

Spremljanje plazemskih koncentracij zdravil (TDM) se uporablja kot orodje za optimizacijo terapije že približno 50 let. Antiepileptiki so bili ena izmed prvih skupin zdravil, pri katerih se je TDM začel uveljavljati. Članek povzema indikacije za izvajanje TDM, način in čas vzorčenja ter specifične informacije za izvajanje TDM pri posameznih antiepileptikih.

KLJUČNE BESEDE:

TDM, antiepileptiki, referenčno območje, individualno terapevtsko območje

ABSTRACT

Therapeutic drug monitoring or TDM has been used as a tool for optimizing therapy for approximately 50 years. Anti-epileptic drugs were among the first drugs that were used in TDM. This article examines the indications for TDM in anti-seizure therapy, gives details on how and when to collect samples and provides specific information about TDM of selected antiepileptic drugs.

KEY WORDS:

TDM, anti-epileptic drugs, reference range, individual therapeutic concentration

deno spremljanje Cp (therapeutic drug monitoring ali TDM), ki je v pomoč pri ugotavljanju optimalnega režima odmerjanja zdravila za individualnega bolnika [1].

2 ANTIPILEPTIKI IN TDM

Indikacije za uporabo TDM so pri vseh antiepileptikih zelo podobne, vendar pa se njihova uporabnost glede na farmakološke lastnosti teh učinkovin med seboj razlikuje. Uporabnost TDM se je pokazala pri tistih učinkovinah, ki izražajo močnejšo intra- in interindividualno variabilnost v farmakokinetiki. TDM se je prav tako pokazal kot uporaben pri preverjanju, ali bolnik zdravilo redno uporablja, pri pojavu NUZ, pri predoziranjih ali pri interakcijah med zdravili [1].



Za individualnega bolnika z epilepsijo je le na podlagi kliničnih izidov velikokrat težko določiti optimalen odmerek antiepileptika. Razlogi za to so naslednji:

- Zdravljenje z antiepileptiki je profilaktično, epileptični napadi se lahko pojavljajo v neznanih intervalih, zato je pogosto težko napovedati, ali bo predpisan odmerek zagotavljal dolgoročno kontrolo nad epileptičnimi napadi.
- Kliničnih simptomov in znakov toksičnosti antiepileptikov ni vedno enostavno prepoznati.
- Korelacija med serumskimi koncentracijami ter kliničnim učinkom je veliko boljša kot med odmerkom ter učinkom.
- Direktni laboratorijski markerji za klinično učinkovitost in toksičnost še vedno ne obstajajo [2].

Le dve randomizirani, kontrolirani raziskavi sta proučevali korist izvajanja TDM pri antiepileptikih. Nobena raziskava ni pokazala, da bi izvajanje TDM imelo klinični dobit. Raziskavi pa sta pokazali, da so se pridobljene informacije v povezavi s TDM velikokrat uporabljale nepravilno, kar je lahko zmanjšalo dejanski klinični učinek TDM [3-5].

3 REFERENČNO OBMOČJE IN INDIVIDUALNA TERAPEVTSKA KONCENTRACIJA

Številni izrazi, kot so »terapevtsko območje«, »tarčne koncentracije«, »terapevtske koncentracije« in »referenčno območje« se uporabljajo v literaturi, ki obravnava TDM, bodisi v smislu medsebojne zamenljivosti, bodisi v smislu različnega pomena. Pri uporabi TDM antiepileptikov je izjemno pomembno razlikovati med naslednjima izrazoma:

Individualno terapevtsko koncentracijo definiramo kot tisto Cp, ki pri posamezniku povzroči najboljši klinični odziv (torej odsotnost epileptičnih napadov brez pojava NUZ). Ta vrednost se med posamezniki razlikuje in ni nujno v območju referenčnih vrednosti [1].

Referenčno območje predstavlja interval, ki ga definira laboratorij in določa spodnjo mejo Cp, pod katero je verjetnost pojava terapevtskega učinka majhna, ter zgornjo mejo Cp, nad katero obstaja večja možnost pojava NUZ. Te vrednosti služijo zgolj kot vodilo pri uravnavanju odmerjanja antiepileptikov [1].

Zavedati se moramo, da imajo lahko bolniki zaradi interindividualnih razlik v farmakokinetiki zdravila (npr. razlik v hitrosti metabolizma zdravila, variabilnosti absorpcije ali

spremenjenega porazdelitvenega volumna) ustrezen nadzor nad epilepsijo tudi pri Cp, ki so zunaj mej navedenega referenčnega območja. Če so referenčna območja produkt zanesljivih in obsežnih raziskav, bo pri veliko bolnikih terapevtska koncentracija znotraj ali pa vsaj blizu intervala referenčnih območja. Kljub temu se lahko pri nekaterih bolnikih NUZ ali toksični učinki pojavijo znotraj referenčnega območja, pri drugih pa lahko optimalen učinek terapije dosežemo s Cp izven tega območja[1]. Prav zaradi tega odmerjanja antiepileptikov ne smemo prilagajati samo na podlagi izmerjene Cp učinkovine, ampak moramo upoštevati klinično sliko in stanje bolnika. Odmerjanja ni potrebno prilagajati bolnikom, ki nimajo epileptičnih napadov pri Cp, ki so pod spodnjo mejo referenčnega območja[6], niti ga ni potrebno prilagajati tistim, ki so dosegli odsotnost epileptičnih napadov komaj s Cp nad zgornjo mejo in ne doživljajo NUZ [7]. Pregled referenčnih območij za posamezne antiepileptike podaja preglednica 1.

4 IZBIRA VZORCA IN ČAS VZORČENJA

4.1 PLAZMA ALI SERUM

Pri TDM največkrat merimo koncentracijo učinkovine v plazmi ali serumu. Večinoma zadostuje merjenje celokupne koncentracije, torej tudi deleža učinkovine, vezane na plazemske proteine, ki je manj pomemben za končni farmakološki učinek kot delež nevezane učinkovine v krvi. Samo nevezana oblika učinkovine lahko prehaja krvno-možgansko bariero in deluje na nevrone centralnega živčevja [8].

V največjem deležu se na albumin vežejo valprojska kislina (90–95 %), fenitoin (90 %) in karbamazepin (80 %).

Spremenjen delež vezave na plazemske proteine se lahko pojavi pri:

- hipoalbuminemiji (zaradi nosečnosti, ob jetrni ali ledvični bolezni, pri travmi, pri bolnikih v intenzivni negi, pri večjih opeklinah, pri AIDS-u, pri slabo prehranjenih bolnikih, pri starejših od 75 let ter ob hipertiroidizmu).
- ob uremiji, ko se akumulirajo endogene snovi (npr. sečnina), ki izpodrivajo proteine.
- ob prisotnosti snovi, ki z antiepileptiki tekmujejo za vezavna mesta na proteinih (zdravilne učinkovine, ki imajo veliko afiniteto vezave na plazemske proteine) [2].

Preglednica 1: Pregled farmakokinetičnih parametrov in referenčnega območja antiepileptikov v serumu[1-3]

Table 1: Pharmacokinetic parameters and serum reference ranges of various antiepileptic drugs[1-3]

| UČINKOVINA | REFERENČNO OBMOČJE (mg/L) | BIOLOŠKA RAZPOLOVNA DOBA ob odsotnosti interagirajočih zdravil (ure) | STACIONARNO STANJE (dnevi) |
|--------------------|---------------------------|--|----------------------------|
| etosuksimid | 40-100 | 40-60 | 7-10 |
| fenitoin | 10-20 | 30-100 | 5-17 |
| fenobarbital | 10-40 | 70-140 | 12-24 |
| gabapentin | 2-20 | 5-9 | 1-2 |
| karbamazepin | 4-12 | 8-20*** | 2-4 *** |
| klonazepam | 0,02-0,07 | 17-56 | 3-10 |
| lamotrigin | 2,5-15 | 15-35 | 3-6 |
| levetiracetam | 12-46 | 6-8 | 1-2 |
| metilfenobarbital | 10-40 (fenobarbital) | 75-100 | 13-20 |
| okskarbazepin | 3-35 (MHD) | 8-15 (MHD) | 2-3 (MHD) |
| pregabalin | * | 5-7 | 1-2 |
| primidon | 5-10 ** | 7-22 | 2-4 |
| rufinamid | * | 6-10 | 1-2 |
| stiripentol | * | 4,5-13 | 1-3 |
| tiagabin | 0,02-0,2 | 5-9 | 1-2 |
| topiramamat | 5-20 | 20-30 | 4-5 |
| valprojska kislina | 50-100 | 11-20 | 2-4 |
| vigabatrin | 0,8-36 | 5-8 | 1-2 |
| zonisamid | 10-40 | 50-70 | 9-12 |

Legenda:

*ni podatka, **pomembno je spremljati tudi Cp fenobarbitala, ***velja za kronično terapijo, ko je avtoindukcija zaključena - po enkratnem odmerku so vrednosti višje, MHD- monohidroksi derivat, ki je aktivni metabolit okskarbazepina.

Ob spremenjeni vezavi celokupna koncentracija več ne odraža pravilne koncentracije farmakološko aktivne proste učinkovine v krvi; to lahko povzroči napačno interpretacijo rezultata meritve in posledično napačno odločitev glede sprememb odmerjanja. V takšnih primerih je smiselno določiti delež proste učinkovine v plazmi, še posebej, če so ob normalni serumski koncentraciji celokupne valprojske kisline prisotni tudi neželeni učinki. Tako lahko na primer v primeru hipoalbuminemije pride do povišanih koncentracij proste učinkovine v plazmi, ob tem pa bo celokupna koncentracija lahko ostala normalna [8-10].

4.2 UPORABA SLINE

V zadnjih letih se je povečalo zanimanje za uporabo slin kot alternativnega vzorca za TDM antiepileptikov. Prednosti uporabe slin so nezahteven in neinvaziven odvzem vzorca, neproblematicnost večkratnega vzorčenja ter mnogokrat dobra korelacija med koncentracijo učinkovine v slini ter koncentracijo nevezane oblike v plazmi ali serumu.

Dobro korelacijo raziskave kažejo za karbamazepin, klobazam, etosuksimid, gabapentin, lakozamid, lamotrigin, levetiracetam, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin, primidon, topiramamat in zonisamid [1, 2].

Slabost predstavlja možnost napačnih rezultatov zaradi ostankov zdravilne učinkovine v ustih po aplikaciji ali uhanja učinkovine iz krvi nazaj v slino, kar se lahko pojavi predvsem pri bolnikih z gingvitisom. Vzorčenje slin je najbolje opraviti tik pred naslednjim odmerkom ali po nekajurnem presledku po aplikaciji zdravila, da se izognemo vplivu ostankov učinkovine v ustih po zaužitju zdravila. Uporaba slin za TDM ni primerna za valprojsko kislino, saj so njene koncentracije v slini zelo spremenljive zaradi podobnosti pKa fiziološkemu pH-ju. Tako ni zadostnega pH gradienta, ki bi omogočal prehod valprojske kisline med serumom in slino [1, 2, 11].

4.3 ČAS ODVZEMA VZORCA

Čas odvzema vzorca pri TDM je bistvenega pomena. Vzorec moramo odvzeti po vzpostavitvi stacionarnega stanja, kar pomeni, da lahko vzorce jemljemo šele po preteku 4 do 5 razpolovnih dob po pričetku terapije ali spremembi odmerjanja. To ne velja za antiepileptike z dolgo razpolovno dobo, kot so fenobarbital, zonisamid in etosuksimid, saj tam ni večjih nihanj serumske koncentracije. Za vse ostale pa velja, da je vzorec najbolje odvzeti tik pred naslednjim odmerkom zdravila, ko je Cp najmanjša. Ob sumu na zastrupitev ta trditev ne velja; vzorec je treba odvzeti takoj, ko je mogoče [1]. Pregled razpolovnih dob posameznih antiepileptikov ter časov za doseg stacionarnega stanja podaja preglednica 1.

5 INDIKACIJE ZA IZVAJANJE TDM

TDM je lahko uporaben v naslednjih situacijah:

5.1 TITRACIJA ANTIPILEPTIKA

Ob uvedbi antiepileptika ali ob prilagoditvi odmerka lahko z uporabo TDM ugotovimo, ali smo v referenčnem območju, ki velja za posamezen antiepileptik.

Ocena vpliva povečanja odmerka je smiselna pri učinkovinah, ki kažejo od odmerka odvisno farmakokinetiko. To velja za fenitoin, karbamazepin, valproat in gabapentin [2].

5.2 UGOTAVLJANJE INDIVIDUALNE TERAPEVTSKE KONCENTRACIJE ANTIPILEPTIKOV

Ko je pacient dosegel cilj terapije z antiepileptiki (torej odsotnost epileptičnih napadov brez pojava NUZ), mu lahko izmerimo Cp vseh antiepileptikov, ki jih prejema. Tako dobimo za individualnega pacienta podatke o terapevtskih koncentracijah [12]. Če se pri pacientu kasneje pojavijo epileptični napadi ali NUZ, nam lahko prej določena terapevtska koncentracija pomaga pri ugotavljanju vzroka pojava [13].

5.3 OCENA POTENCIALNIH VZROKOV ZA ZMANJŠANJE UČINKOVITOSTI ANTIPILEPTIKOV

TDM nam pomaga prepoznati hitre presnavjalce. Pri teh osebah zaradi genetskega polimorfizma encimi, odgovorni

za metabolizem zdravilnih učinkovin, učinkovino presnavljajo hitreje. Posledično imajo ob enakih odmerkih nižje plazemske koncentracije učinkovin kot ljudje, pri katerih se zdravilne učinkovine presnavljajo z normalno hitrostjo. Pri teh opazimo epileptične napade tudi ob ustrezni komplianci in prejemanju predvideno učinkovitih odmerkov antiepileptikov, Cp pa je nižja od pričakovane. S pomočjo TDM lahko zagotovimo prilagojeno odmerjanje glede na njihove metabolične potrebe.

Nizke koncentracije antiepileptikov v krvi lahko kažejo tudi na nekomplianco. Nepravilno jemanje zdravil se pri kronični terapiji pojavi pogosto in je eden najpogostejših vzrokov za neučinkovitost terapije z antiepileptiki. Med hitrimi presnavjalci in nekompliantnimi bolniki ločimo tako, da se ob nadzorovanem uživanju zdravil pri nekompliantnih bolnikih koncentracije učinkovine zvišajo, pri hitrih presnavjalcih pa ostanejo nizke kljub rednemu jemanju. Učinkovitost lahko zmanjšajo tudi nekatera pridružena bolezenska ali fiziološka stanja, kjer se spremeni obseg absorpcije, volumen distribucije ali eliminacija učinkovine (npr. nosečnost), do zmanjšane učinkovitosti terapije pa lahko pride tudi ob sočasni uporabi interagirajočih učinkovin, ki znižujejo Cp antiepileptikov [12]. TDM nam lahko pomaga ugotoviti, ali je do pogostejših epileptičnih napadov prišlo zaradi premajhnih odmerkov zdravila ali pa so se morda pojavili zaradi prevelikega odmerka antiepileptika, ki lahko paradoksnost povzroči epileptični napad [14].

5.4 OCENA POTENCIALNIH VZROKOV ZA TOKSIČNE UČINKE ANTIPILEPTIKOV

Do toksičnih učinkov antiepileptikov lahko pride zaradi fizioloških sprememb v telesu (npr. pri otrocih ob odraščanju, pri starostnikih zaradi upada fizioloških funkcij in vezave učinkovine na plazemske proteine), povišane Cp pri počasnih presnavjalcih, pridruženih bolezenskih procesov (npr. uremija, ledvična odpoved, jetrne bolezni) ali terapije z interagirajočimi učinkovinami, ki povečujejo Cp antiepileptikov [12]. Včasih zastrupitve ne moremo popolnoma izključiti, četudi je izmerjena Cp znotraj referenčnih vrednosti. To velja zlasti pri bolnikih, ki prejemajo kompleksno polifarmakoterapijo [15]. TDM je še posebej uporaben za oceno toksičnosti terapije pri bolnikih, katerih klinični status težko ocenimo (npr. majhni otroci ali ljudje z duševnimi motnjami) [1].

6 POMEN TDM PRI POSAMEZNIH ANTIEPILEPTIKIH

6.1 TDM PRI PRVI GENERACIJI ANTIEPILEPTIKOV

6.1.1 Etosuksimid

Pri večini pacientov, ki prejemajo etosuksimid, se terapevtski učinki pojavijo pri Cp 40-100 mg/L, bolniki z rezistentno epilepsijo pa lahko potrebujejo Cp do 150 mg/L. V raziskavi, v katero je bilo vključenih 37 prej nezdravljenih pacientov z absencami, je 7 bolnikov doseglo popolno odsotnost napadov, 18 jih je doseglo 90-100 % nadzor in 35 50 - 100% nadzor nad epilepsijo pri Cp 16,6-104 mg/L [16]. TDM je lahko uporaben za individualizacijo terapije z etosuksimidom, čeprav največkrat zadostujeta opazovanje kliničnega odziva in EEG [1].

6.1.2 Fenobarbital, metilfenobarbital in primidon

Cp fenobarbitala narašča linearno z večanjem odmerka. Ponavadi citirane referenčne vrednosti znašajo med 10-40 mg/L. NUZ (zlasti sedacija) postanejo bolj pogosti pri Cp med 30-50 mg/L [17]. Farmakokinetika fenobarbitala je variabilna, zato lahko z merjenjem Cp individualiziramo terapijo. Pacienti čez čas razvijejo toleranco na sedativne učinke fenobarbitala, zato sčasoma prenašajo večje Cp učinkovine kot ob uvedbi terapije. Ker ima fenobarbital dolgo razpolovno dobo (75-126 ur pri odraslih), prihaja le do majhnih sprememb v Cp tekom odmernega intervala po vzpostavitvi stacionarnega stanja. Vzorec za TDM lahko zato odzamemo kadarkoli tekom dneva [1].

Metilfenobarbital je metilirana oblika fenobarbitala z manjšim hipnotičnim, a podobnim antiepileptičnim učinkom kot fenobarbital. V jetrih se metabolizira z demetilacijo do fenobarbitala, razpolovna doba je približno 75 ur. Ob jemanju metilfenobarbitala vedno spremljamo le plazemsko koncentracijo fenobarbitala [18].

Primidon ima linearno farmakokinetiko, delno se izloča v obliki fenobarbitala (1-8 %). Razpolovni čas primidona je s 3-20 urami močno variabilen zaradi možne indukcije jetrnih encimov s fenobarbitalom. Zaradi dolgega razpolovnega časa fenobarbitala je koncentracija tega pri kronični terapiji s primidonom bistveno večja in bolj pomembna kot koncentracija samega primidona. Za TDM vedno spremljamo tako koncentracijo primidona kot tudi fenobarbitala [1, 19].

6.1.3 Fenitoin

Fenitoin je prvi antiepileptik, za katerega je bil uveden TDM [12]. Fenitoin ima variabilno farmakokinetiko zaradi spremenljive absorpcije (odvisna je od farmacevtske oblike), velikega odstotka vezave na plazemske proteine, nasitljivega metabolizma ter interakcij z drugimi učinkovinami. Izloča se z Michaelis-Mentenovo kinetiko, kar pomeni, da se metabolizem ob povečevanju odmerka zmanjšuje. Povečevanje odmerka lahko privede do disproporcionalno velikih zvišanj serumskih koncentracij [20]. Nepredvidljivo razmerje med odmerkom in Cp, nizko terapevtsko okno in veliko število klinično pomembnih interakcij podpirajo redno uporabo TDM za optimizacijo terapije s fenitoinom. Zaradi relativno dolgega razpolovnega časa pri odraslih (30-100 ur) se lahko vzorec za TDM pri uporabi oblik s podaljšanim sproščanjem odvzame kadarkoli tekom dozirnega intervala po doseženem stacionarnem stanju. Standardizacija časa odvzema vzorca se priporoča pri pacientih s pričakovano krajšo razpolovno dobo fenitoina (npr otrocih, kjer je razpolovna doba lahko manj kot 10 ur) in pri pacientih s Cp na spodnji meji referenčnega intervala. Referenčni interval je 10 - 20 mg/L. Tudi pri fenitoinu se lahko pojavi avtoindukcija, a so podatki glede obsega in pogostosti skopi [1].

6.1.4 Klonazepam

Mnogi bolniki razvijejo toleranco med zdravljenjem s klonazepamom, zato je težko najti korelacijo med Cp ter učinkovitostjo ali toksičnostjo [1]. Poročali so o Cp med 13-72 µg/L pri otrocih, ki so prejeli terapevtski odmerek [21], druga raziskava pa navaja vrednosti med 15-50 µg/L. TDM klonazepama je morda uporaben pri znakih zastrupitve, pri hkratni uporabi zdravilnih učinkovin, ki inducirajo CYP sistem, ter pri sumu na slabo complianco bolnika [22].

6.1.5 Karbamazepin

Karbamazepin je podvržen avtoindukciji, zato se lahko njegov očistek spremeni tudi do trikratne prvotne vrednosti v prvih tednih po uvedbi terapije. Njegov razpolovni čas eliminacije variira v odvisnosti od časa, obsega avtoindukcije in starosti bolnika [23]. Terapevtski učinek se pojavi pri Cp med 4-12 mg/L, NUZ v centralnem živčevju se začnejo pojavljati pri Cp nad 9 mg/L. Uporaba TDM je priporočljiva zaradi nepredvidljivega razmerja med odmerkom in koncentracijo, možnosti klinično pomembnih interakcij ter ozkega terapevtskega okna. Priporočljivo je, da vzorec za TDM odzamemo pred jutranjim odmerkom zdravila [1].

6.1.6 Valprojska kislina

Približno 90 % valprojske kisline v krvi je vezanih na plazemske proteine. Ta delež se niža, ko se Cp celokupne učinkovine veča. Zaradi tega efekta farmakokinetika valprojske kisline ni popolnoma linearna [24]. Referenčne vrednosti so med 50–100 mg/L, TDM pa je pomemben za individualizacijo terapije zaradi nepredvidljivega razmerja med odmerkom in Cp ter klinično pomembnih interakcij. Vzorce je najbolje odvzeti pred jutranjim odmerkom [25].

6.2 TDM PRI DRUGI GENERACIJI ANTIPILEPTIKOV

Učinkovine, uvrščene v drugo generacijo antiepileptikov so bile razvite tako, da povzročajo manj NUZ ter interakcij z ostalimi antiepileptiki. Podatki o odnosu med Cp in učinkom ter o referenčnih vrednostih Cp za ta zdravila so skopi. Rutinski TDM se pri teh učinkovinah odsvetuje, v poštev pride le v določenih razmerah [26].

TDM pri levetiracetamu, pregabalinu, rufinamidu, stiripentolu in tiagabinu še ni uveljavljen.

6.2.1 Gabapentin

Gabapentin je strukturni analog GABA, ki ima nasitljivo absorpcijo preko aminokislinskih prenašalcev. Biološka uporabnost se zato niža z višanjem odmerka. Učinkovina se ne veže na plazemske proteine ali metabolizira; izloča se nespremenjena preko ledvic. Cp gabapentina v kliničnih študijah so bile običajno med 2–20 mg/L. TDM te učinkovine je redko uporaben, morda le v primeru ledvične insuficience [27].

6.2.2 Lamotrigin

Cp lamotrigina se zaradi avtoindukcije znižajo za približno 17 % v 2 tednih po pričetku terapije. Razpolovni čas je 15–35 ur; pri bolnikih, ki hkrati prejemajo encime inducirajoče antiepileptike, je bistveno krajši, pri sočasni terapiji z valprojsko kislino pa se podaljša na povprečno 60 ur [1]. Med nosečnostjo se njegova Cp zniža, po porodu pa se močno zviša. Referenčni interval je med 2.5–15 mg/L [28]. TDM je lahko uporaben pri nosečnicah ter ob hkratni uporabi interagirajočih zdravil [1].

6.2.3 Okskarbazepin

TDM samega okskarbazepina ni uporaben, saj se učinkovina preko redukcije 10-keto skupine metabolizira do aktivnega monohidroksi derivata (MHD). TDM tega derivata je lahko uporaben pri pacientih, ki prejemajo velike odmerke

okskarbazepina. Referenčne Cp MHD so med 3–35 mg/L, pri Cp nad 30 mg/L obstaja večja verjetnost NUZ [1].

6.2.4 Topiramet

Pri topiramatu obstaja linearna povezava med odmerkom in Cp. Antiepileptiki, ki inducirajo jetrne encime, lahko njegovo Cp znižajo. Validiranih referenčnih vrednosti Cp ni, raziskave pa navajajo vrednosti 5–20 mg/L. Večina pacientov ima terapevtske vrednosti bližje spodnji meji tega intervala [29].

6.2.5 Vigabatrin

Zaradi vigabatrinevega mehanizma delovanja (ireverzibilne inhibicije GABA transaminaze, ki metabolizira GABA-o) povezave med Cp in trajanjem učinka ni. Trajanje učinka je odvisno od časa regeneracije encima. Zaradi vigabatrinevega mehanizma delovanja se TDM odsvetuje [1].

6.2.6 Zonisamid

Pri zonisamidu se interval Cp, ki povzročijo odsotnost epileptičnih napadov, močno prekriva z intervalom Cp, izmerjenih pri neodzivnih pacientih ali tistih z NUZ. Predlagani referenčni interval je med 10–40 mg/L [1].

7 SKLEP

TDM je vedno bolj uporabno »orodje« pri optimizaciji terapije z antiepileptiki, vendar ga moramo uporabljati razumno in upoštevati znanje, ki smo ga pridobili o farmakokinetiki antiepileptikov. Racionalna uporaba TDM, pravočasni odvzem vzorca ter dobro poznavanje zgodovine odmerjanja antiepileptikov, pridruženih zdravil in bolezenskih stanj so bistvene pomena za kvalitetno storitev TDM. Zavedati se moramo, da so podane referenčne vrednosti Cp antiepileptikov le okvirne in da pacientova terapevtska koncentracija ne leži nujno znotraj tega intervala. Pomembno je, da poleg izmerjene Cp upoštevamo še pacientov klinični status.

8 LITERATURA

1. Patsalos PN 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):1239-76.
2. Patsalos PN, Berry DJ. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs by use of saliva. *Ther Drug Monit* 2013; 35(1):4-29.
 3. Krasowski MD. Therapeutic Drug Monitoring of the Newer Anti-Epilepsy Medications. *Pharmaceuticals* 2010; 3(6):1909-1935.
 4. Jannuzzi G et al. A multicenter randomized controlled trial on the clinical impact of therapeutic drug monitoring in patients with newly diagnosed epilepsy. The Italian TDM Study Group in *Epilepsy*. *Epilepsia* 2000; 41(2):222-30.
 5. Tomson T, Dahl ML, Kimland E. Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(1): CD002216.
 6. Woo E et al. If a well-stabilized epileptic patient has a subtherapeutic antiepileptic drug level, should the dose be increased? A randomized prospective study. *Epilepsia* 1988; 29(2):129-39.
 7. Gannaway DJ, Mawer GE. Serum phenytoin concentration and clinical response in patients with epilepsy. *Br J Clin Pharmacol* 1981; 12(6):833-9.
 8. Perucca E. Free level monitoring of antiepileptic drugs. *Clinical usefulness and case studies*. *Clin Pharmacokinet* 1984; Suppl 1:71-8.
 9. Dasgupta A. *Handbook of Drug Monitoring Methods* 2007, Springer Science & Business Media: 41-67.
 10. Kalu A. Measuring plasma valproate: a guide to patient management. *The Biomedical Scientist*. April 2010: 253-255.
 11. Liu H, Delgado MR. Therapeutic drug concentration monitoring using saliva samples. *Focus on anticonvulsants*. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36(6):453-70.
 12. Glauser TA, Pippenger CE. Controversies in blood-level monitoring: reexamining its role in the treatment of epilepsy. *Epilepsia* 2000; Suppl 8: S6-15.
 13. Specht U et al. Postictal serum levels of antiepileptic drugs for detection of noncompliance. *Epilepsy Behav* 2003; 4(5):487-95.
 14. Perucca E et al. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. *Epilepsia* 1998; 39(1):5-17.
 15. Perucca E. Overtreatment in epilepsy: adverse consequences and mechanisms. *Epilepsy Res* 2002; 52(1):25-33.
 16. Browne TR et al. Ethosuximide in the treatment of absence (petit mal) seizures. *Neurology* 1975; 25(6): 515-24.
 17. Wilensky AJ et al. Kinetics of phenobarbital in normal subjects and epileptic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1982; 23(1): 87-92.
 18. Povzetek temeljnih značilnosti zdravila, Phemiton 200 mg tablete, Pliva 2011.
 19. Eadie MJ. Therapeutic drug monitoring—antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46(3):185-93.
 20. Richens A. Clinical pharmacokinetics of phenytoin. *Clin Pharmacokinet* 1979; 4(3):153-69.
 21. Dreifuss FE et al. Serum clonazepam concentrations in children with absence seizures. *Neurology* 1975; 25(3):255-8.
 22. Debruyne D et al. Therapeutic drug monitoring of clonazepam. *Therapie* 2010; 65(3): 219-24.
 23. Kudriakova TB et al. Autoinduction and steady-state pharmacokinetics of carbamazepine and its major metabolites. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 33(6): 611-5.
 24. Ghodke-Puranik Y et al. Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics* 2013; 23(4):236-41.
 25. Kaneria RM, Patel NC, Keck PE. Bipolar disorder: New strategy for checking serum valproate. *Current Psychiatry* 2005; 12(4):31-44.
 26. Tomson T, Johannessen SI. Therapeutic monitoring of the new antiepileptic drugs. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 55(10):697-705.
 27. Tribut O et al. Therapeutic drug monitoring of gabapentin. *Therapie* 2010; 65(1):57-60.
 28. Bentué-Ferrer D et al. Therapeutic drug monitoring of lamotrigine. *Therapie* 2010; 65(1):39-46.
 29. Bentué-Ferrer D. et al. Therapeutic drug monitoring of topiramate. *Therapie* 2010; 65(1):17-22.

