



Protizáchvatové léčivé přípravky (anti-seizure medication – ASM) se používají v léčbě epilepsie. Jejich počet neustále narůstá a můžeme tak vybírat z celé plejády možností. Jelikož je až u poloviny pacientů dosaženo bezzáchvatovosti při užívání prvního zvoleného léku, měli bychom vždy právě iniciální lék vybírat velmi pečlivě (Kwan et Brodie, 2000). Bude totiž pravděpodobně lékem, který bude velká část pacientů užívat velmi dlouho (možná až do konce života). Při výběru optimálního ASM je třeba se zaměřit především na typ epilepsie (záchvatů), charakteristiky pacienta (věk, pohlaví, komorbidita a již užívaná léčiva) a poté na možné nežádoucí účinky. Nežádoucí účinky jsou typickou farmakodynamickou vlastností. Farmakodynamika se zabývá účinkem léků na organismus. Nicméně existuje i velmi důležitá farmakokinetika, která nás informuje o osudu léčiva v organismu (zjednodušeně – co udělá organismus s lékem). Farmakokinetické údaje by neměly být při výběru léčiva opomenuty. Se znalostí farmakokinetiky jsme schopni predikovat koncentraci léku v krvi v závislosti na dávce, intervalu mezi dávkami a na formě (perorálním či intravenózním) podání.

Farmakokinetických údajů, kterých k tomu využíváme, je hned několik. Zvláštní význam má pro lékaře eliminační poločas, neboli biologický poločas eliminace, označovaný symbolem $t_{1/2}$. Pokud bychom si měli u ASM pamatovat jeden farmakokinetický parametr, měl by to být, alespoň orientačně, právě $t_{1/2}$. Eliminační poločas je podle definice čas, za který klesne koncentrace látky na polovinu (v tzv. lineární kinetice a po jedné dávce). Znalost eliminačního poločasu nám dává na počátku léčby představu o tom, za jak dlouho dosáhneme rovnovážného stavu (steady state). To znamená setrvalé hladiny léku, jehož koncentrace v plazmě již výrazněji nestoupá ani neklesá, ale osciluje kolem určité hodnoty (cílem je hodnota

terapeutická). V tomto období lze teprve zhodnotit léčebný efekt léčiva. Hned v úvodu je třeba zdůraznit, že terapeutická dávka ASM se u daného pacienta neřídí naměřenou koncentrací léčiva v plazmě, ale jeho klinickou účinností. Každý pacient má tak své individuální terapeutické rozmezí, které se může od arbitrárního lišit. Zásadní je vždy dosažení kompenzace epilepsie a nikoliv dosažení určité koncentrace v plazmě. Typicky to platí především pro „novější“ ASM (např. i levetiracetam – LEV, lamotrigin – LTG, zonisamid – ZNS aj.), u kterých je výrazná variabilita mezi klinickým efektem a plazmatickou koncentrací (Aícua-Rapún et al., 2020). Malá korelace mezi klinickou účinností a hladinou v plazmě je i u některých starších ASM, třeba u valproátu (VPA). U něj je zásadní monitorace z hlediska možné toxicity. U některých ASM (např. perampanel – PER) není ani terapeutické rozmezí validně stanovitelné, a proto není jejich monitorování ani doporučeno (až na specifické případy jako třeba ověření užívání léčiv apod.) (Steinhoff et al., 2019). U jiných ASM (např. u fenytoinu – PHT) naopak ale klinická účinnost dobře koreluje s všeobecně stanoveným terapeutickým rozmezím. Za terapeutický (či toxický) efekt je vždy odpovědná volná frakce léku v plazmě (tj. nenavázaná na bílkoviny). Proto bychom měli monitorovat právě tuto. Pokud máme k dispozici jen celkovou koncentraci, je nutné volnou frakci vypočítat z celkové hladiny léku a hladiny albuminu. Následující příklady se týkají léčiv s tzv. lineární kinetikou (neboli s kinetikou prvního řádu). Při ní je rychlost eliminace léčiva úměrně závislá na jeho dávce a tedy koncentraci v plazmě (při narůstající koncentraci léčiva roste úměrně rychlost jeho eliminace a naopak). Tato lineární kinetika se týká většiny léků a tedy i většiny ASM, kromě PHT a částečně i VPA, karbamazepinu (CBZ) a gabapentinu. Ty podléhají nelineární farmakokinetice (kinetice nultého řádu), při níž je rychlost eliminace konstantní a nezávislá na koncentraci léku