

Tab. 3. Úprava udržovací dávky levetiracetamu při renální insuficienci

Stupeň renálního selhání	Clearance kreatininu (ml/min/1,73 m ²)	Denní dávka v mg, počet denních dávek
Lehký	50–79	1 000–2 000 mg/den, ve 2 dávkách
Středně těžký	30–49	500–1 500 mg/den, ve 2 dávkách
Těžký	< 30	500–1 000 mg/den, ve 2 dávkách
Dialyzovaní pacienti	-	500–1 000 mg/den, v 1 dávce v případě dialýzy doporučeno podat dodatečnou dávku 250–500 mg

Tab. 4. Levetiracetam, valproát a fenytoin – vybrané farmakologické vlastnosti a nežádoucí účinky

Název látky	Farmakologické vlastnosti	Významné nežádoucí účinky
Levetiracetam	<ul style="list-style-type: none"> působí přes receptory pro synaptický vezikulární protein 2A (SV2A) vylučuje se převážně ledvinami, nutnost redukce dávky při snížení clearance kreatininu 	<ul style="list-style-type: none"> možnost rozvoje psychických nežádoucích účinků včetně agrese
Valproát	<ul style="list-style-type: none"> vysoce lipofilní vazba na plazmatické bílkoviny mechanismus účinku přes vícečetné cíle (Na⁺ kanály, NMDA a GABA receptory) eliminace cestou cytochromu P450 (není induktor) a enzymem uridin-glukuronosyl-transferázou (UGT) 	<ul style="list-style-type: none"> trombocytopenie (až u 50 % pacientů na JIP), porucha trombocytárních funkcí a narušení koagulačních parametrů; nicméně malé riziko operačního krvácení, pokud je počet trombocytů a screeninogové vyšetření koagulačních parametrů (APTT, INR, TT) v normě zvýšení amoniaku v séru (valproátová encefalopatie) při současném podání s karbapenemy významný pokles sérové koncentrace valproátu
Fenytoin	<ul style="list-style-type: none"> vysoce lipofilní vazba na plazmatické bílkoviny blokátor Na⁺ kanálů eliminace cestou cytochromu P450 – silný induktor porucha vstřebávání při podávání NGS současně se stravou (odstup min 2 hodiny) 	<ul style="list-style-type: none"> lokální reakce v místě podání významný interakční potenciál negativní kardiální účinky (kardiotoxicita, negativně chronotropní a inotropní efekt, periferní vazodilatace)

APTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas, GABA – gama-aminomáselná kyselina, INR – Mezinárodní normalizovaný poměr, JIP – jednotka intenzivní péče, NGS – nasogastrická sonda, NMDA – N-methyl-D-asparát, TT – trombinový test

Klinické poznámky k jednotlivým protizáchvatovým lékům

Vysoká lipofilita a vazba na bílkoviny

Fenytoin a valproát se vyznačují nízkou rozpustností ve vodě, jsou z velké části vázány na plazmatické bílkoviny (více než 90 %). Farmakologicky aktivní je pouze volná (nevázaná) frakce, laboratoře ale standardně stanovují celkovou sérovou koncentraci. Vzhledem k tomu, že jsou celková koncentrace látky a její volná frakce ve vzájemné rovnováze, je stanovení celkové sérové koncentrace dostatečné u pacientů s normální hodnotou celkové bílkoviny (albuminu) a u pacientů, kterým nejsou podávány jiné léky s vysokou vazbou na bílkoviny. V případech hypalbuminemie nebo kombinace s léky s vysokou vazbou je vhodné stanovit buď volnou frakci, nebo korigovanou celkovou hla-

dinu (Olanow et Finn 1981; Sztajnkrzyer, 2002) – výpočet pomocí on-line kalkulačky pro fenytoin (<https://clincalc.com/Phenytoin/Correction.aspx>) a valproát <https://vpacalculator.com>. Výše uvedené odkazy je možné použít jak v případě snížené hodnoty celkové bílkoviny (albuminu), tak v případě dialýzy nebo terminální renálního selhání (odkaz u fenytoinu). Konzultovat lze jistě také klinického farmakologa. Volné frakce je možné stanovit v laboratořích Agel, a. s., v Novém Jičíně.

Indukce cytochromu P450

Fenytoin je silným induktorem a z tohoto důvodu ovlivňuje metabolismus řady léků, se kterými je současně podáván. Cytochrom P450 většinu léků metabolizuje na jejich neúčinné metabolity, což vede ke ztrátě jejich účinnosti. Může tak dojít k nedostatečné účinnosti například přímých perorálních antikoagulantů (DOAC), zvláště apixabanu,

edoxabanu, rivaroxabanu. Nejméně je cestou cytochromu P450 metabolizován dabigatran, který je z 80 % vylučován ledvinami. Další léky, které jsou metabolizovány cestou cytochromu P450, jsou např. amiodaron, atorvastatin, digoxin, diltiazem, lovastatin, metoprolol, nimodipin, simvastatin, verapamil, warfarin. Je vhodné si uvědomit, že indukce se objevuje 4–5 dnů po zahájení terapie fenytoinem, nicméně přetrvává několik týdnů. Vzhledem k problematickému interakčnímu potenciálu fenytoinu některá doporučení preferují podání jiných intravenózních protizáchvatových léků u pacientů s polypragmazií (Sennesael et al., 2021).

Kardiální nežádoucí účinky

Fenytoin má rovněž významné kardiální nežádoucí účinky, je kardiotoxický a působí negativně chronotropně (zpomaluje srdeční frekvenci) i inotropně (snížení srdeční kontraktility). Rovněž způsobuje periferní vazodilaci. Tyto nežádoucí účinky mohou být zvláště významné u pacientů s hraniční kardiální kompenzací (Guldiken, Rémi et Noachtar 2016).

Encefalopatie

Mezi možné nežádoucí účinky valproátu patří encefalopatie, která může být podmíněna jak vyšší sérovou koncentrací samotného valproátu, tak i hyperamonemií. Amoniak vzniká při metabolismu aminokyselin, je komplexně metabolizován za vzniku močoviny, která je následně vylučována ledvinami. Valproát blokuje jeden z enzymů cyklu močoviny, což vede k výsledné hyperamonemii a encefalopatii (Sztajnkrzyer, 2002).

Vylučování ledvinami a renální insuficience

Levetiracetam se neváže na plazmatické bílkoviny, z větší části se vylučuje v nezměněné podobě ledvinami. Při jeho podávání je nutné zohlednit clearance kreatininu, pro jehož stanovení je dostatečné použití rovnice dle Cockrofta-Gaulta (Cockcroft et Gault 1976). Pro tento výpočet je nutné znát věk, pohlaví, hmotnost a hodnotu sérového kreatininu (lze použít <https://mediately.co/cz/story/4088/nastroj-creatinine-clearance>). Doporučení pro redukci udržovací dávky levetiracetamu jsou uvedeny v tabulce 3.