proLékaře.cz | 22.11.2026

doi: 10.48095/cccsnn2021594

Interpretace plazmatických hladin fenytoinu a valproátu při enterálním podávání u hypoalbuminemické pacientky

Interpretation of plasma levels of phenytoin and vaproate administraded enterally in hypoalbuminemic female patient

Vážená redakce,
interpretace plazmatických hladin antiepileptik s vysokou vazbou na proteiny u pacientů s hypoalbuminemií hospitalizovaných na lůžkách intenzivní péče je zatížena mnoha nepřesnostmi. Měření volné frakce těchto léčiv není v ČR standardem. V kazuistice jsou prezentovány možné příčiny subterapeutických celkových plazmatických hladin fenytoinu (PHT) a valproátu (VPA) při podávání maximálních denních dávek těchto léčiv. Sdělení ilustruje přínos spolupráce lékaře, klinického farmaceuta a toxikologa v péči o pacienta.

Pacientka (81 let, 74 kg, 165 cm) se sekundární epilepsií po ischemické CMP v povodí levé (v roce 2018), doposud kompenzovaná na monoterapii VPA v dávce 1 500 mg/den byla hospitalizována pro generalizovaný epileptický status (trvání křečí 40–50 min) s nutností orotracheální intubace a umělé plicní ventilace a pokračující analgosedace. Pacientka byla při příjmu v hlubokém bezvědomí s flekční reakcí na algický podnět doprovázeném intermitentními záškuby v oblasti pravého ramene. Vstupní vyšetření CT novou nitrolební patologii neprokázalo. EEG ukázala periodické lateralizované epileptoformní výboje (periodic lateralized epileptiform discharges; PLEDs) vlevo s kontralaterálním šířením. Jedinou významnou odchylkou v laboratorních parametrech pacientky byla hypoalbuminemie kolem 20 g/l.

Antiepileptická terapie byla posílena levetiracetamem v dávce 2 g/den. S ohledem na fascikulace v okolí pravého koutku a záškuby pravostranných končetin, částečně reagující na podání diazepamu, byl VPA nahrazen PHT a levetiracetam postupně navýšen na 4 g/den. Na kontrolní EEG provedené s odstupem několika dní po změně medikace pak byla popisována zlepšená základní mozková aktivita s nálezem levostranných PLEDs. Pokračovaly občasné motorické projevy v oblasti pravého ramene. Na základě konsenzu ošetřujícího lékaře a epileptologa bylo rozhodnuto ponechat terapii PHT, vysadit levetiracetam a znovu nasadit VPA a další změnu antiepileptické terapie učinit v případě přetrvávající symptomatologie až při dosažení adekvátních systémových koncentrací obou antiepileptik.

Pacientka byla tracheostomována a 14. hospitalizační den přeložena k další terapii na oddělení Následné intenzivní péče. Klinicky záškuby pravostranných končetin vymizely, porucha vědomí však nadále přetrvávala. Opakovaně byly naměřeny subterapeutické plazmatické hladiny obou antiepileptik při podávání maximálních denních dávek (tab. 1).

Terapie VPA byla zahájena dávkou 1 000 mg/den a titrována o 500 mg à 4 dny do konečné dávky 2 000 mg/den.

Léčiva byla drcena do nasogastrické sondy (NGS); enterální výživa via NGS kontinuálně s pauzou 24:00–6:00. Opakovaně byly naměřeny subterapeutické plazmatické hladiny obou antiepileptik při podávání maximálních denních dávek (tab. 1). Ošetřující lékař si vyžádal konzilium klinického farmaceuta stran došetření příčiny opakovaných subterapeutických hladin a návrhu úpravy terapie.

Jako možné příčiny subterapeutických celkových plazmatických hladin antiepileptik byl zvažován způsob podávání léčiv a vazba léčiv na plazmatický albumin. Řada studií prokazuje signifikantní snížení plazmatických hladin PHT při podávání do NGS z důvodu interakce účinné látky a enterální výživy (pokles 50–75 % v průběhu 4–9 dnů) [1]. V nejnutnějších případech, kdy se podání PHT s enterální výživou do NGS nelze vyhnout, je jako alternativa navrhováno zastavení enterální výživy 2 h před a 2 h po podání léčiva. Při podávání VPA sondou se nepředpokládá snížení jeho plazmatických hladin, pouze opožděné dosažení maximální koncentrace v séru [2].

Problematikou podávání PHT a VPA do sondy se zabývá Pracovní skupina pro po-

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.
The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

K. Révészová[1], I. Murínová[1,2], J. Votava[3], T. Gucký[4]

[1] Oddělení klinické farmacie, ÚVN – VFN, Praha
[2] Ústav aplikované farmacie, Farmaceutická fakulta, MU Brno
[3] Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 1. LF UK a ÚVN Praha
[4] Laboratoře AGEL a.s., Nový Jičín

✉
Mgr. Katarína Révészová
Oddělení klinické farmacie
ÚVN – VFN, Praha
U Vojenské nemocnice 1200/1
169 02 Praha
e-mail: katarina.reveszova@uvn.cz

Přijato k recenzi: 20. 10. 2020
Přijato do tisku: 1. 12. 2021

proLékaře.cz | 22.11.2026

Tab. 1. Vývoj dávek, celkových plazmatických hladin léčiv a albuminémie pacientky.

Den hospitalizace	Albumin [g/l]	VPA dávka	VPA plazmatická hladina [μmol/l]	PHT dávka	PHT plazmatická hladina [μmol/l]
4.		nepodáván		750 i.v.	32
5.		nepodáván		750 i.v.	49,7
6.		nepodáván		500 i.v.	108,8
7.	23,1	nepodáván		500 i.v.	81,7
10.		nasazen		500 mg do NGS	70,4
14.	20,4	1 500 mg do NGS	202,6	500 mg do NGS	31,4
17.	21,1	1 500 mg do NGS	208,5	500 mg do NGS	22,1
21.	21,5	2 000 mg do NGS	273,5	500 mg do NGS	20,1
25.		2 000 mg do NGS	247,9	500 mg do NGS	

i.v. – intravenózně; NGS – nasogastrická sonda; PHT – fenytoin; VPA – valproát

Tab. 2. Volné a celkové plazmatické hladiny fenytoinu a valproátu.

[μmol/l]	Fenytoin	Referenční meze	Valproát	Referenční meze
celková plazmatická hladina	20,59	40,00–80,00	318,56	346,50–693,00
volná frakce	3,80	3,96–9,90	76,28	34,67–173,36

dávání léčiv sondou České odborné společnosti klinické farmacie ČLS JEP, která k danému problému vypracovala protokoly [3,4]. Kromě rizik spojených s touto cestou podání v nich lze nalézt detailní postup, jakým léčiva v případě nutnosti do NGS podat, event. vhodnější terapeutické alternativy.

Pokles plazmatických hladin PHT u naší pacientky časově koreloval se změnou cesty podání (tab. 1).

Pouze volná frakce léčiva zajišťuje farmakodynamický efekt, vstupuje do farmakokinetických procesů – distribuce mezi jednotlivými kompartmenty, metabolizace a eliminace. U pacientů s hypoalbuminemií se podíl volné frakce léčiv s vysokou vazbou na albumin zvyšuje. Následně se mohou projevit na dávce závislé nežádoucí účinky léčiva navzdory celkovým plazmatickým hladinám v referenčním rozmezí.

VPA a PHT jsou léčiva s vysokou vazbou na plazmatické proteiny – jejich volná frakce u normoalbuminemických pacientů je méně než 10 %. Při současném podávání těchto dvou léčiv dochází ke vzájemnému vytěsňování z vazby na plazmatické proteiny. Tato interakce byla u pacientky reflektována, avšak pro záměr tohoto sdělení není stěžejní, proto jí nebude věnována další pozornost.

Jak u PHT, tak u VPA byly publikovány korekční rovnice sloužící k predikci volné frakce a korekci celkové plazmatické hladiny u pacientů s hypoalbuminemií.

U PHT se mezi čtyři základní metody řadí korekce dle Winter-Tozera, Andersona, Kanea a Chenga. Dle Montgomeryho et al [5] byla jako nejpřesnější sice vyhodnocena korekce dle Andersona, avšak u pacientů s hypoalbuminemií je nakonec doporučeno a preferováno přímé stanovení volné frakce PHT.

U VPA jsou nejpoužívanější korekce plazmatické hladiny dle Dorého et al [6] a Herminda et al [7]. Sami autoři v práci Dorého et al uzavírají, že u pacientů s hypoalbuminemií by měla být volbou přímo měřená volná frakce VPA. Použití jejich rovnic u této skupiny pacientů připouští pouze v nejnutnějších případech, při nedostupnosti přímého měření volné frakce. Autoři článku však neuvádí statistickou hodnotu chybovosti při použití jejich rovnice. Kolektiv autorů Drisaldi et al [8] kriticky hodnotí výpočet normalizované plazmatické hladiny dle Herminda et al [7]. Stejně jako Doré et al, i tato skupina autorů uzavírá, že přímé monitorování volné frakce VPA je nejspolehlivější metodou. Při použití rovnice autoři varují před nepřesností, která může pacienta potenciálně ohrozit. U pacientů na JIP byla shoda v měřené a predikované volné frakci pouze 42 %, u pacientů na standardním oddělení 63 %, u ambulantních pacientů 65 % [8].

K hrubému odhadu plazmatických hladin antiepileptik u naší pacientky s hypoalbuminemií byly primárně použity matematické výpočty uvedené výše.

S ohledem na různé výsledky jednotlivých korekčních rovnic u PHT a na výpočet, který signalizoval, že korigovaná hladina VPA může být u pacientky nad horním limitem terapeutického rozmezí, bylo přistoupeno k přímému měření volných frakcí plazmatických hladin antiepileptik. Výsledky měření jsou uvedeny v tab. 2. Navzdory nízkým celkovým plazmatickým hladinám měla pacientka volnou frakci VPA v terapeutickém rozmezí. Volná frakce PHT byla těsně pod spodní hranicí terapeutického rozmezí. Bylo tak doporučeno pokračovat v zavedené medikaci pacientky. Pacientka byla dále klinicky bez výskytu nových epileptických paroxysmů.

Prezentovaná kazuistika potvrzuje nepřesnost korekčních rovnic používaných k odhadu volných frakcí plazmatických hladin obou antiepileptik. V uvedené kazuistice sice vyšla predikce volné frakce PHT dle Winter-Tozera, avšak naše opakovaná klinická zkušenost potvrzuje závěry výše zmíněných

proLékaře.cz | 22.11.2026

autorů. Interpretace plazmatických hladin pouze pomocí odhadu korekčními rovnicemi by mohla vést ke špatnému klinickému rozhodnutí a riziku snížení bezpečnosti podávané medikace.

Sdělení zároveň potvrzuje předpokládané snížení absorpce PHT z trávicího traktu při podávání do NGS.

Korekční rovnice byly vyvinuty v podmínkách nedostupnosti stanovení volné frakce léčiv. V ČR není stanovení volných frakcí léčiv etablovaným postupem. Vývoj a rozšíření možností laboratorních metod zpřístupňuje přímé stanovení volných frakcí pro všechny pacienty. Kazuistika ukazuje přínos daného stanovení u vhodně zvolené skupiny pacientů.

Díky konzultaci klinického farmaceuta a výborné spolupráci s toxikologem byla u pacientky ověřena správnost podávaných dávek antiepileptik navzdory nízkým celkovým plazmatickým hladinám.

Literatura

1. White R, Bradnam V. Phenytoin. In: Handbook of drug administration via enteral feeding tubes. London: Pharmaceutical Press 2015: 553–556.

2. White R, Bradnam V. Sodium Valproate. In: Handbook of drug administration via enteral feeding tubes. London: Pharmaceutical Press 2015: 619–622.

3. Šlesingerová M, Žáková K. Doporučení ČOSKF pro podání léčiv sondou, Fenytoin. [online]. Dostupné z URL: https://www.coskf.cz/media/files/doporuceni/fenytoin-doporuceni-akt.pdf.

4. Dundelová L. Doporučení ČOSKF pro podání léčiv sondou, Valproát sodný. [online]. Dostupné z URL: https://www.coskf.cz/media/files/doporuceni/doporucen_valporat_sodny.pdf.

5. Montgomery MC, Chou JW, McPharlin TO et al. Predicting unbound phenytoin concentrations: effects of albumin concentration and kidney dysfunction. Pharmacotherapy 2019; 39(7): 756–766. doi: 10.1002/phar.2273.

6. Doré M, San Juan AE, Frenette AJ et al. Clinical importance of monitoring unbound valproic acid concentration in patients with hypoalbuminemia. Pharmacotherapy 2017; 37(8): 900–907. doi: 10.1002/phar.1965.

7. Hermida J, Tutor JC. A theoretical method for normalizing total serum valproic acid concentration in hypoalbuminemic patients. J Pharmacol Sci 2005; 97(4): 489–493. doi: 10.1254/jphs.fpe04007x.

8. Drisaldi A, Weeda E, Neyes R et al. Accuracy of valproic acid concentration correction based on serum albumin. Neurocritical Care 2019; 30(2): 301–306. doi: 10.1007/s12028-018-0627-4.

Rozšířenou verzi článku naleznete na webu csnn.eu.

