

Obsah

Použití analgetik u bolesti při nádorovém onemocnění – 28 let od doporučení WHO – dokončení	1
Bezpečné používání valproátu	2

POUŽITÍ ANALGETIK U BOLESTI PŘI NÁDOROVÉM ONEMOCNĚNÍ – 28 LET OD DOPORUČENÍ WHO

Dokončení z předchozího čísla

Adjuvantní analgetika

Jako adjuvantní analgetika se označují látky, které se primárně používají v jiných indikacích, avšak v konkrétních případech mohou mít analgetický efekt.

Ketamin je původně určen k celkové anestezii a jako součást analgo-sedace u bolestivých výkonů například v léčbě popálených. Bylo prokázáno, že v malých dávkách (1–2 mg/kg/24 h), které nemají vlastní anestetické a analgetické účinky, působí především jako antagonist N-metyl-D-aspartátových receptorů a potlačuje vznik tolerance na analgetické účinky opioidů a hyperalgezií, kterou opioidy vyvolávají^{17/}. Zprávy o tom, že významně potencuje účinek opioidů a snižuje jejich spotřebu, jsou zatím pouze na malých souborech nebo v kazuistikách. Další poměrně recentně popsany efekt je jeho antidepressivní účinek, který po jednorázovém i.v. podání přetrvává i několik dní^{27/}. Jeho nasazení a titrace dávky je vyhrazena anesteziologům a algeziologům.

Gabapentin je antiepileptikum, které je registrováno i pro terapii periferní neuropatické bolesti a v současné době je asi nejčastěji předepisovaným lékem v této indikaci^{12/}. Nežádoucí účinky zahrnují především sedaci, závratě a periferní otoky. Léčba se zahájí dávkou 100–300 mg 3krát denně a v případě potřeby lze dávku zvyšovat po dávkách 300 mg/den každé 2–3 dny až na maximální dávku 3 600 mg/den. U některých pacientů může být vhodná pomalejší titrace dávkování gabapentinu. Nejkratší doba k dosažení dávky 1 800 mg/den je jeden týden, k dosažení 2 400 mg/den dva týdny a k dosažení 3 600 mg/den tři týdny.

Pregabalin je antiepileptikum odvozené od gabapentinu, které se rovněž používá k terapii neuropatické bolesti. Má vyšší biologickou dostupnost po p.o. podání i vyšší účinnost. Někteří autoři udávají menší výskyt nežádoucích účinků ve srovnání s gabapentinem, jiní to při užívání ekvipotentních dávek popírají. Léčba pregabalinem může být zahájena dávkou 150 mg denně rozdělenou do 2 nebo 3 dávek, dále případně zvýšena na 300 mg denně v intervalu 3–7 dní a v případě potřeby po dalších 7 dnech až na maximální dávku 600 mg denně.

Antidepressiva v léčbě bolesti

Tricyklická antidepressiva (amitriptylin, nortriptylin, méně často imipramin a desipramin) se používají k léčbě neuropatické bolesti^{12/}. Vzhledem k jejich známým nežádoucím účinkům jsou až léky druhé volby. Začíná se nejnižší dávkou a pomalu se titruje do dosažení účinku. Často je nutná kombinace s opioidy a antiepileptiky. Blokátory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) se v léčbě BNO neosvědčily. Venlafaxin a duloxetin mají preskripční omezení (psychiatrie, sexuologie a neurologie).

Kortikosteroidy jsou u BNO často využívány tam, kde je bolest způsobena distenzí pouzdra (metastázy jater), periostu či kompresí nervů. Mají účinek protizánětlivý, analgetický, anti-edematózní, antiemetický, málo je známý jejich efekt euforizující.

Doplňkové a netradiční látky

Laxativa je třeba podávat od samého začátku léčby opioidy spolu s režimovými opatřeními^{3/}, především dostatečným příjmem tekutin (alespoň 2 l denně). Nejčastěji se používá *laktulóza* (1–6 polévkových lžic) a vodný roztok 10–30 g *síranu hořečnatého*. Méně často se používají kontaktní laxativa, například *bisakodyl* 5–15 mg p.o.^{3/}, další možností je přejít na jinou lékovou formu (nejčastěji transdermální), ve zcela refrakterních případech lze použít kombinovaný přípravek s naloxonem (preskripční omezení – viz výše).

Další látky, jako lokální anestetika, radiofarmaka, bisfosfonáty a kanabinoidy jsou mimo rozsah tohoto článku.

Závěr

Bolest při maligním onemocnění se vyskytuje v kontextu s ostatními příznaky progredující choroby, jako jsou psychické, rodinné a sociální problémy. Optimální léčbu bolesti je třeba vést v širokém kontextu paliativní péče, jejímž cílem je zachování maximální možné kvality života v období jeho přicházejícího konce. U pacientů s BNO je třeba zhodnotit jejich potřeby a poskytnout správné léky pro jejich potíže a trvale komunikovat jak s pacienty, tak i jejich blízkými.

Literatura

1. Jada AR, Browman GP. The WHO analgesic ladder for cancer pain management. Stepping up the quality of its evaluation. JAMA 1995; 274: 1870–3.
2. Vargas-Schaffer G. Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience. Can Fam Physician 2010; 56: 514–5.
3. Doležal T, Hakl M, Kozák J, et al. Metodické pokyny pro farmakoterapii nádorové bolesti. Farmakoterapie 2006; 3: 281–286.
4. Eisenberg E, Berkey CS, Carr DB, et al. Efficacy and safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for cancer pain: a meta-analysis. J Clin Oncol 1994; 12: 2756–65.
5. White PF, Rosow CE, Shafer SL. The Scott Reuben saga: one last retraction. Anesth Analg 2011; 112: 512–5.
6. Sláma O. Léčba průlomové bolesti u onkologických pacientů. Klin Onkol 2013; 26: 191–4.
7. Haugen DF, Hjermstad MJ, Hagen N, et al. Assessment and classification of cancer breakthrough pain: a systematic literature review. Pain 2010; 149: 476–82.
8. Lotsch J, Walter C, Parnham MJ, et al. Pharmacokinetics of non-intravenous formulations of fentanyl. Clin Pharmacokinet 2013; 52: 23–36.
9. Simon SM, Schwartzberg LS. A review of rapid-onset opioids for breakthrough pain in patients with cancer. J Opioid Manag 2014; 10: 207–15.
10. Hoekman JD, Ho RJ. Enhanced analgesic responses after preferential delivery of morphine and fentanyl to the olfactory epithelium in rats. Anesth Analg 2011; 113: 641–51.

11. Ministerstvo zdravotnictví ČR: Informace o úhradách, cenách a výši případného doplatku léčivých přípravků hrazených z veřejného zdravotního pojištění. Dostupné on-line na <http://www.mzcr.cz/leky.aspx?>
12. Černý R. Novinky v léčbě neuropatické bolesti. Interni Med. 2012; 14(1): 30–32.
13. de Stoutz ND, Bruera E, Suarez-Almazor M. Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients. J Pain Symptom Manage 1995; 10: 378–84.
14. Leppert W. The role of methadone in cancer pain treatment--a review. Int J Clin Pract 2009; 63: 1095–109.
15. Pasternak GW, Kolesnikov YA, Babey AM. Perspectives on the N-methyl-D-aspartate/nitric oxide cascade and opioid tolerance. Neuropsychopharmacology 1995; 13: 309–13.
16. Málek J. Cesty podání léků. in Knor J, Málek J. Farmakoterapie urgentních stavů. Maxdorf, Praha, 2014, s. 16–35.
17. Bell RF. Low-dose subcutaneous ketamine infusion and morphine tolerance. Pain 1999; 83: 101–3.
18. Chang G, Chen L, Mao J. Opioid tolerance and hyperalgesia. Med Clin North Am 2007; 91: 199–211.
19. Mercadante S. Managing difficult pain conditions in the cancer patient. Curr Pain Headache Rep 2014; 18: 395.
20. Ramasubbu C, Gupta A. Pharmacological treatment of opioid-induced hyperalgesia: a review of the evidence. J Pain Palliat Care Pharmacother 2011; 25: 219–30.
21. SPC jednotlivých látek dostupné na <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.
22. Závadová I, Sláma O. Hodnocení a léčba chronické nádorové bolesti. Postgraduální medicína, dostupné na <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/hodnoceni-a-lecba-chronicke-nadorove-bolesti-464250>.
23. Wolfe SM. A morphine-oxycodone combo pill: toward the “holy grail” for opioids or a justifiably rejected drug? BMJ 2014; 348: g3620.
24. Pergolizzi JV, Jr., Mercadante S, Echaburu AV, et al. The role of transdermal buprenorphine in the treatment of cancer pain: an expert panel consensus. Curr Med Res Opin 2009; 25: 1517–28.
25. Kršiak M. Dávkování paracetamolu u dospělých s ohledem na tělesnou hmotnost a kinetiku: simulace na počítači. Bolest 2011; 14: 23–28.
26. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. BMJ 2011; 342: c7086.
27. Wanderer JP, Rathmell JP. Ketamine as an antidepressant: a brief research history. Anesthesiology 2014; 121: A29.
28. Sláma O, Vondráčková D, Vorlíček J. Bolestivé syndromy v onkologii in Bolest, hl. ed. Rokyta R, 2. vydání, Tigis, Praha, 2012, s. 382–384.
29. Lejčko J. Pooperační analgezie u osob s chronickou bolestí dlouhodobě užívající opioidy. In Málek J, Ševčík P a kol. Léčba pooperační bolesti, 3. doplněné vydání, Mladá fronta, Praha, 2014, s. 113–120.

BEZPEČNÉ POUŽÍVÁNÍ VALPROÁTU

Austr Prescriber 2014; 37 (4): 124

Úvod

Valproát byl poprvé obchodován jako antikonvulsivum téměř před padesáti lety ve Francii. Jeho indikace byly rozšířeny a je nyní celosvětově nejvíce předepisovaným antiepileptikem^{1/}. Má však mnoho potenciálních nežádoucích účinků.

Farmakologie

Valproát je dostupný v tabletách (s okamžitým nebo prodlouženým uvolňováním), sirupu a intravenózní formě. Není popsán jednoznačný mechanismus účinku, který by vysvětloval široké spektrum účinků valproátu na nervovou tkáň. Farmakologický účinek zahrnuje:

- posílení přenosu GABA
- snížení uvolňování (vyplavování) excitačních aminů
- blokádu napětově řízených sodných kanálů
- modulaci dopaminergního a serotoninergního přenosu^{2/}.

Na lačno je valproát rychle absorbován a maximální plazmatické koncentrace dosahuje mezi čtyřmi (okamžitě uvolňování) až sedmi hodinami (prodloužené uvolňování). Valproát je vysokým podílem vázán na plazmatické bílkoviny a má u většiny pacientů poločas 8–20 hodin, ve výjimečných případech může být poločas i delší, např. při renálním poškození nebo předávkování^{3/}. Vztah mezi dávkou, plazmatickou koncentrací a terapeutickým účinkem není zcela vyjasněn.

Valproát je téměř úplně metabolizován v játrech především glukuronidací. Dále je metabolizován oxidací, která je komplexní a zahrnuje několik enzymů ze systému cytochromu P450. Má několik metabolitů, které mohou způsobovat jak terapeutický, tak toxický účinek. Valproát má mnoho potenciálních interakcí.

Indikace

Epilepsie

Valproát je širokospektré antiepileptikum a používá se k léčbě generalizovaných i parciálních záchvatů. Je doporučen australskými^{4/} i mezinárodními^{5–7/} doporučenými postupy. Jsou důkazy, že je účinnější než lamotrigin nebo topiramát v léčbě:

- idiopatického generalizovaného epileptického syndromu
- křečí, které je obtížné klasifikovat^{8/}.

Někteří autoři vyjadřují pochybnosti o použití v některých indikacích, protože stále přetrvává nedostatek dobře naplánovaných, správně vedených, randomizovaných klinických hodnocení pro dospělé s generalizovanými záchvaty/epileptickými syndromy a i obecně pro děti^{9/}.

Bipolární porucha

Valproát byl poprvé použit pro udržovací terapii bipolární poruchy v roce 1966. V následujících dvou desetiletích došlo k dramatickému nárůstu užívání valproátu v této indikaci^{9/}. Přesto autoři nedávného Cochran přehodnocení uzavřeli, že vzhledem k nedostatku jasných zjištění při přehodnocení, které prováděli, a omezených důkazech, závěry ohledně používání valproátu v porovnání s placebem nebo lithiem nemohou provést s žádným stupněm důvěry^{10/}. Pro vyhodnocení významu používání valproátu v terapii bipolární poruchy je potřeba dlouhodobějších studií s větším množstvím pacientů v randomizovaných kontrolovaných klinických hodnoceních^{10/}.

Neuropatická bolest

Přestože britský National Institute for Health Care Excellence^{11/} nedoporučuje valproát pro terapii neuropatické bolesti, americká American Academy of Neurology practice parameter^{12/} navrhuje zvážení jeho použití při léčbě bolestivé diabetické neuropatie. Cochran přehodnocení uzavírá, že při limitovaném množství dostupných důkazů by mělo být použití valproátu volbou v případě, že ostatní schválené možnosti léčby selžou, nejsou dostupné nebo dobře tolerované^{1/}.

Migréna

Migréna je často preventivně léčena pokud se u pacienta objeví více než jeden záchvat za měsíc. První volbu pro profylaxi migrény představují amitriptylin, propranolol a pizotifen. Systematický přehled ukázal, že valproát je také účinný při snižování počtu migrenózních záchvatů a je v rozumné míře tolerován^{3/}.

Nežádoucí účinky

Běžné nežádoucí účinky valproátu zahrnují nauzeu, bolest břicha, abnormální jaterní testy, přírůstek na váze a průjem. Často jsou pozorovány neurologické nežádoucí účinky, jako jsou třes, sedace, zmatenost a závratě. Další možné nežádoucí účinky jsou alopecie, snížená kostní denzita, trombocytopenie, anemie, leukopenie a hyperamonémie.

BEZPEČNÉ POUŽÍVÁNÍ VALPROÁTU

Při používání valproátu se mohou objevit nejrůznější kožní nežádoucí účinky, na příklad pruritus, urtikaria, erythema multiforme, toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom či polékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS).

Byly taky hlášeny případy polycystických ovárií a mužské infertility.

U méně než 1% pacientů je možné riziko hepatotoxicity a velmi vzácně (0,1%) se může objevit pankreatitida. Oba tyto nežádoucí účinky mohou být smrtelné. Selhání jater se obvykle objeví během prvních 6 měsíců léčby, ale pankreatitida se může projevit i po několika letech. Alterace jaterních testů není prediktorem jaterního selhání.

Pool analysis 199 klinických hodnocení 11 antiepileptik (včetně valproátu) provedené americkou Food and Drug Administration (FDA) nalezla, že pacienti randomizovaní k užívání antiepileptik měli více než dvakrát zvýšené riziko sebevražedných sklónů a myšlenek (0,43 %), nežli pacienti užívající placebo (0,24 %)13/. To naznačuje, že na každých 530 pacientů léčených některým z antiepileptik by mohl být jeden případ sebevraždy13/.

Kontraindikace a varování

Valproát by neměl být podáván pacientům s jaterním onemocněním nebo s rodinnou anamnézou jaterního onemocnění. I když se vyskytují vzácně, je třeba myslet i na pacienty s poruchou metabolismu urey a na pacienty s porfyrií, kteří by se měli valproátu vyhnout. Selhání ledvin může poškodit vazbu na bílkoviny a vést k akumulaci metabolitů, proto je možné, že pacienti s poškozenými ledvinovými funkcemi budou potřebovat nižší dávku.

Rutinní laboratorní testy by měly být provedeny před zahájením léčby, ale pravidelné kontroly v průběhu léčby nejsou nutné u všech pacientů6/. Rozvoj letargie se zvracením nebo ataxií signalizuje potřebu přeměřit koncentraci amonia, aby byla jako příčina vyloučena hyperamonemická encefalopatie. Mohou se začít objevovat spontánní modřiny nebo krvácení, což vyžaduje vyšetření, protože u takových pacientů mohla vzniknout trombocytopenie nebo jsou alterované funkce destiček.

Těhotenství a kojení

Souvislost mezi podáním valproátu v těhotenství a rizikem vzniku vrozené spina bifida byla poprvé popsána v osmdesátých letech dvacátého století. Při podání valproátu v těhotenství je vyšší riziko velkých vrozených vad a poškození kognitivních schopností ve srovnání s jinými antiepileptiky14/.

Podle australského klasifikačního systému patří valproát do skupiny D, to znamená, že ženy v reprodukčním věku by měly užívat účinnou kontracepci (tj. orální, intrauterinní tělísko, podkožní etonogestrel). Bezpečné používání valproátu u žen ve fertilním věku je zneklidňující výzvou. Ideálně by indikace pro podání valproátu měla být přehodnocena v době před otěhotněním.

Nedávný systematický přehled16/ teratogenity antiepileptik doporučuje lékařům:

- nepoužívat valproát pokud je k dispozici srovnatelně účinné antiepileptikum
- zaměřit se na monoterapii
- předepisovat nejnižší účinnou dávku vždy, když je to možné; pokud je to možné vyhnout se dávce vyšší než 700 mg
- vyhnout se vysazení nebo změně antiepileptik po otěhotnění.

FDA oznámila, že valproát je kontraindikován k prevenci migrény během těhotenství. Valproát může být používán pouze v indikaci epilepsie nebo

bipolární poruchy v případě, že jiná terapie je neúčinná nebo nemožná. (Pozn. překladatele: Obdobná doporučení vydal v říjnu 2014 i evropský Farmakovigilanční výbor PRAC).

Podání kyseliny listové (nejméně 0,4 mg denně) měsíc před koncepcí a během prvního trimestru je doporučováno všem ženám ke snížení rizika vzniku vrozených vad nervového systému. U žen užívajících antiepileptika, především valproát, je vyšší riziko, že budou mít dítě s vrozenou neurologickou vadou a dalšími vrozenými vadami, které souvisí s poškozeným metabolismem kyseliny listové. Je proto doporučena vyšší dávka kyseliny listové (5 mg na den)17/. Autoři systematického přehledu dostupné literatury připraveného Americkou akademií pro neurologii (American Academy of Neurology) došli k závěru, že přestože údaje o účinnosti kyseliny listové u žen s epilepsií nejsou dostatečné, není důkaz o možném poškození, a tedy není důvod se domnívat, že kyselina listová nebude v této skupině účinná14/.

Ačkoliv valproát pravděpodobně nepřechází do mateřského mléka v klinicky významném množství14,18/, výrobci léku radí nekojit.

Lékové interakce

Kvůli množství farmakokinetických a farmakodynamických interakcí interaguje valproát s velkým počtem léčivých přípravků (viz tabulka). Následky interakcí se pohybují od málo závažných po život ohrožující. Důležitý klinický dopad mají interakce valproátu s ostatními antiepileptiky (např. s karbamazepinem, lamotriginem, fenytoinem, topiramatem).

Potenciální lékové interakce s valproátem	
Kyselina acetylsalicylová	Vysoké dávky zvyšují koncentraci valproátu
Karbamazepin	Snižuje koncentraci valproátu Valproát zvyšuje koncentraci aktivního metabolitu karbamazepinu
Karbanpeny	Snižují koncentraci valproátu
Lamotrigin	Valproát zvyšuje koncentraci lamotriginu (riziko Stevens-Johnsonova syndromu)
Olanzapin	Valproát snižuje koncentraci olanzapinu
Topiramat	Zvyšuje riziko nežádoucích účinků souvisejících s podáním valproátu (např. hyperamonémie)
Fenytoin	Snižuje koncentraci valproátu Valproát zvyšuje koncentraci fenytoinu (zprvu volného později celkového)
Zidovudin	Valproát zvyšuje koncentraci zidovudinu

Monitorování koncentrace valproátu

Kromě fenytoinu (a možná lamotriginu) antiepileptika nevyžadují monitorování koncentrací6,19/. Ačkoli by měření koncentrace valproátu mohlo být užitečné jako skrining toxicity20/ nebo špatné spolupráce u léčených pacientů, je jen málo důkazů, které by ukazovaly souvislost mezi koncentrací a klinickou účinností19,21/. Retrospektivní studie prováděná v přední australské univerzitní nemocnici ukázala, že většina žádostí na měření koncentrace valproátu byla požadována nesprávně a mnoho testů nebylo provedeno ve správný čas (nejméně 8 hodin po poslední dávce)21/.

Příznaky a léčba intoxikace

Většina pacientů s akutní valproátovou intoxikací je mírně až středně letargická a zotaví se bez komplikací.

Nejčastějším příznakem intoxikace valproátem je poškození funkcí CNS, které se může pohybovat v rozmezí od mírného útlumu až po koma nebo fatální edém mozku. U některých pacientů se může rozvinout hypernatrémie, metabolická acidóza, hyperamonémie a jaterní selhání.

Toxicita se může objevit i v terapeutickém rozmezí a zahrnuje hyperamonemickou encefalopatii, která se může projevit zmateností, zvýšeným počtem záchvatů křečí či fokálními neurologickými příznaky.

Podpůrná léčba je základem terapie intoxikace valproátem a u většiny pacientů má dobrý výsledek. Aktivní uhlí může být podáno u pacientů v bdělém stavu, kteří se významně předávkovali^{22/}.

Vysazení

Někteří lékaři dávají kvůli snížení rizika recurence křečí přednost postupnému vysazení antiepileptik (např. v průběhu 6 měsíců)^{23/}. Přehled publikovaný Cochran však zdůrazňuje, že nejsou k dispozici důkazy umožňující stanovit optimální klinický postup při vysazování antiepileptik u dobře kontrolovaných pacientů^{24/}. Je málo důkazů poskytujících vodítko pro období vysazování epileptik u neepileptických pacientů.

Závěr

Valproát je široce předepisován již léta. Vzhledem ke stále se objevujícím novým indikacím se zvyšuje význam toho, aby si klinici připomínali nežádoucí účinky spojené s léčbou valproátem. Pro bezpečné použití valproátu je klíčové každému pacientovi „ušít na míru“ doporučení a edukaci před zahájením terapie.

Literatura

1. Gill D, Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Valproic acid and sodium valproate for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 10:CD009183.
2. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs* 2002; 16: 695–714.
3. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Valproate (valproic acid or combination of the two) for prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6: CD010611.
4. Neurology Expert Group. eTG kompletně /internet/. Melbourne: Therapeutic Guidelines Limited; 2011. www.tg.org.au /cited 2014 Jul 11/.
5. Gauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guirreiro C, Kalviainen R, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013; 54: 551–63.
6. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of epilepsy in adults. Edinburgh:SIGN; 2013. www.sign.ac.uk/guidelines/full-text/70/section3.html /cited 2014 Jul 11/.
7. National Institute for Health and Care Excellence. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. UK: NICE; 2012. www.nice.org.uk/guidance/CG137 /cited 2014, Jul 11/.
8. Marson AG, AL-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassified epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 1016–26.
9. Geddes JR, Miklowitz DJ. Treatment of bipolar disorder. *Lancet* 2013; 381: 1672–82.
10. Cipriani A, Reid K, Young AH, Macritchie K, Geddes J. Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 10: CD003196.
11. National Institute for Health and Care Excellence. Neuropathic pain: the pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. UK:NICE; 2010. <http://publications.nice.org.uk/neuropathic-pain-pharmacological-management-cg173> /cited 2014 Jul 11/.
12. Brill V, England J, Franklin GM, Backonja M, Cohen J, Del Toro D et al; American Academy of Neurology, American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy. *Neurology* 2011; 76: 1758–65.
13. U.S. Food and Drug Administration. Public health advisory: suicidal thoughts and behaviour (antiepileptic drugs). Washington, US: FDA; 2009. www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm100195.htm /cited 2014 Jul 11/.
14. Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, Kovinga CA, Gidal B, Meador KJ, et al. Management issues for women with epilepsy – focus on pregnancy (an evidence-based review): vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding. *Epilepsia* 2009; 50: 1247–55.
15. O'Brien MD, Gilmour-White SK. Management of epilepsy in women. *Postgrad Med J* 2005; 81: 278–85.
16. Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2012; 11: 803–13.
17. Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. College statement: Vitamin and mineral supplementation and pregnancy. Melbourne: RANZCOG; 2013. www.ranzcog.edu.au/college-statements-guidelines.html /cited 2014 Jul 11/.
18. Lander CM. Antiepileptic drugs in pregnancy and lactation. *Austr Prescriber* 2008; 31: 70–2.
19. Vajda FJE. Monitoring antiepileptic drug therapy with serum level measurements. *Med J Aust* 2007; 187: 581.
20. Chan K, Beran RG. Value of therapeutic drug level monitoring and unbound (free) levels. *Seizure* 2008; 17: 572–5.
21. Rathmalgoda C, Potter JM, Lueck CJ. Serum sodium valproate testing: is it appropriate? *Med J Aust* 2007; 187: 582–4.
22. Thanacoody RH. Extracorporeal elimination in acute valproic acid poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 2009; 47: 609–16.
23. Kilpatrick CJ. Withdrawal of antiepileptic drugs in seizure-free adults. *Austr Prescriber* 2004; 27: 114–7.
24. Ranganathan LN, Ramaratnam S. Rapid versus slow withdrawal of antiepileptic drugs. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2: CD005003.

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv a distribuovány jako příloha Časopisu českých lékárníků a AM Review.

Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

Šéfredaktor: MUDr. Marie Alušíková, CSc.

Odborní redaktoři: MUDr. Jana Mladá, MUDr. Martina Kotulková

Výkonný redaktor: RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

Redakční rada: Prof. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Prof. MUDr. Z. Doležel, CSc., FN Brno; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FN Bulovka; doc. MUDr. F. Málek, PhD.; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; MUDr. H. Skalická, CSc., soukromý kardiolog; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

Poradní sbor: Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hynek, CSc., VFN; Prof. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžičková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Doc. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vomáčka, FTN.

Náklad 12 000 výtisků ISSN 1211-0647

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

Na internetu naleznete FI na domovské stránce SÚKL – www.sukl.cz.

