

Tab. 1. Korelace mezi porodní hmotností/porodní délkou a denní dávkou, dávkou vztahenou na kg tělesné hmotnosti, mateřskou koncentrací a pupečnickovou koncentrací kyseliny valproové; * = korelační koeficient, ns = nesignifikanční (13)

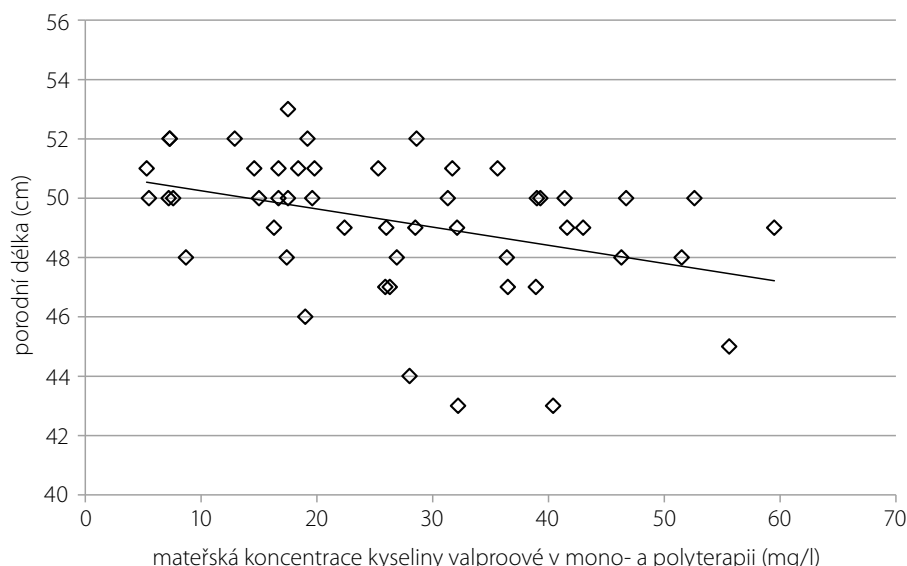
	dávka (mg)	dávka/kg (mg/kg)	mateřská koncentrace (monoterapie)	pupečnicková koncentrace (monoterapie)	mateřská koncentrace (mono + polyterapie)	pupečnicková koncentrace (mono + polyterapie)
porodní hmotnost	ns	ns	ns	ns	p = 0,0081 -0,3602*	p = 0,0447 -0,2770*
porodní délka	ns	ns	p = 0,0032 -0,5123*	p = 0,0290 -0,3925*	p = 0,0016 -0,4345*	p = 0,0114 -0,3550*

Z hlediska pacienta lze takto objektivizovat lékové interakce, adherenci k léčbě, změny farmakokinetiky při chorobných stavech (onemocnění jater a ledvin, srdeční selhání) i změny farmakokinetiky při odlišných fyziologických stavech, jako je stáří, různá období dětského věku, těhotenství a kojení (1). Mateřskou a fetální reakci na léčivo podané v těhotenství ovlivňují dva základní faktory: 1) intra- a intraindividuální změny ve farmakokinetice léčiva v mateřském organismu, týkající se compliance, absorpce, distribuce, metabolismu i exkrece, 2) placent-fetální jednotka, která ovlivňuje množství léčiva procházejícího i metabolizovaného placentou a distribuci i eliminaci léčiva plodem. TDM lze u řady chorob využít k nastavení optimální dávky léčiva u těhotné ženy k zajištění terapeutického efektu s minimalizací nežádoucích účinků. Navíc analýza poměru pupečnickové a mateřské sérové koncentrace při porodu je doporučovanou metodou k vyhodnocení transplacentárního přenosu léčiva a je tedy více užitečná ke stanovení fetální expozice a minimalizaci nežádoucích rizik u plodu než znalost dávky léčiva užívaného matkou (2, 3). V případě chronické medikace je doporučováno plánované těhotenství pokud možno v době kompenzace onemocnění se stanovením tzv. „základní“ koncentrace před otěhotněním nebo co nejdříve na začátku těhotenství, která bude sloužit jako referenční (srovnávací) pro porovnání s koncentracemi získanými v průběhu těhotenství. Další měření mohou být prováděna měsíčně, každý druhý měsíc nebo každý trimestr v závislosti na typu léčiva a klinickém stavu pacientky. Jestliže je potřeba v průběhu těhotenství dávku léčiva zvýšit, bývá většinou po porodu snižována, aby nedošlo k předávkování (3).

Antibiotika

Přibližně jedné ze čtyř těhotných žen bývá předepisováno nějaké antibiotikum (ATB), což v souhrnu tvoří téměř 80 % veškeré preskripce v těhotenství. Vystavení plodu ATB bývá spojováno jak s krátkodobými (kongenitální abnormality), tak dlouhodobými (změny střevní mikroflóry, astma,

Graf 1. Vztah mezi porodní délkou a mateřskou koncentrací kyseliny valproové v mono- a polyterapii; p = 0,0016, korelační koeficient = -0,4345 (13)



atopická dermatitida) následky u novorozence. Bohužel, pouze asi jen u 10 % těchto léčiv jsou dostupné dostatečné údaje týkající se bezpečnosti a účinnosti při užívání v těhotenství. Beta-laktamy, vankomycin, nitrofurantoin, metronidazol, klindamycin a fosfomycin jsou obecně považovány za bezpečné a účinné, naopak fluorochinolony a tetracykliny je doporučováno se vyhnout. Fyziologické změny v těhotenství vedou ke zvýšení glomerulární filtrace, celkového tělesného objemu i srdečního výdeje. Tím může dojít ke změně farmakokinetiky ATB s potřebou úpravy dávky nebo monitorování hladin (4). TDM je v obecné populaci rutinně prováděno zejména v případě aminoglykosidových antibiotik amikacinu a gentamicinu, u vankomycinu a nejnověji také u beta-laktamových antibiotik.

Aminoglykosidy se vyznačují koncentracně-dependentním baktericidním účinkem a dlouhým post-antibiotickým efektem. Jejich účinnost a nežádoucí účinky (nefro- a ototoxicita) vykazují těsný vztah k dosažené sérové koncentraci, a proto má TDM klíčovou úlohu v optimalizaci jejich dávkování a minimalizaci toxicity (5). O použití aminoglykosidů v těhotenství jsou dostupné pouze omezené údaje. Dle informací od výrobců lze amikacin i gentamicin podat těhotné ženě,

pouze pokud je to nezbytně nutné a současně není doporučována aplikace v jedné denní dávce (6). Práce autorů Martingano a spol. však prokázala, že v případě chorioamnionitidy při porodu je podávání gentamicinu v jedné denní dávce spojeno s lepším výsledkem léčby a nižším rizikem poporodní endometritidy ve srovnání s tradičním dávkováním v 8hodinovém intervalu (7).

Vankomycin je baktericidní ATB s úzkým terapeutickým rozmezím. Příliš nízká dávka je neúčinná a zvyšuje riziko vzniku rezistence, naopak příliš vysoká dávka může vést k nefro- a/nebo ototoxicitě. Jako nejvhodnější ukazatel účinnosti je zde uváděn poměr AUC_{24}/MIC (plocha pod křivkou za 24 hodin) a minimální inhibiční koncentrace (MIC), tj. $AUC_{24}/MIC \geq 400$. V běžné klinické praxi se však jako náhrada používá jednodušší stanovení údolní koncentrace vankomycinu, přičemž široká intra- a interindividuální variabilita jeho farmakokinetiky dokazuje potřebu TDM u každého jednotlivého pacienta (8). S podáváním vankomycinu během těhotenství dosud nejsou k dispozici dostatečné zkušenosti a dle doporučení výrobců se může podávat pouze pokud je jednoznačně indikován a po pečlivém zvážení očekávaného prospěchu a možného rizika (6). Jednou z možností je chemoprophylaxe při porodu u pacientek, u nichž byl