

Pyridoxin v terapii epilepsií v pediatrii pohledem farmaceuta

Petra Thomson^{1,2}, Kateřina Láďová^{1,3}

¹Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

²Nemocniční lékárna, Fakultní nemocnice Hradec Králové

³Oddělení klinické farmacie, Nemocnice Na Homolce, Praha

Role vitamínu B₆ (pyridoxinu) je pro normální rozvoj a funkci centrální nervové soustavy neoddiskutovatelná. Podobně jako u dalších vitaminů skupiny B je nedostatek pyridoxinu vzácný. K funkčnímu deficitu vitamínu B₆ mohou vést některé specifické genetické metabolické vady. Tento deficit je hlavní příčinou pyridoxin dependentní epilepsie u dětí. Cílem předkládaného článku je představit roli vitamínu B₆ u epileptických křečí v pediatrii se zaměřením na dávkování a dostupnost léčivých přípravků s pyridoxinem, a to v různých lékových formách. Dávkování pyridoxinu je v dané indikaci přísně individuální včetně nutnosti podávat vysoké dávky až do maxima 1 g/den perorálně. Zejména pro dětskou populaci lze u vysokodávkových schémat pyridoxinu přistoupit k individuální přípravě tekutých lékových forem namísto drcení velkého množství tablet. U některých typů křečí je úspěšná i terapie aktivním metabolitem pyridoxal-5'-fosfátem.

Klíčová slova: vitamin B₆, pyridoxin hydrochlorid, pyridoxal-5'-fosfát, epilepsie, novorozenecké křeče, magistraliter příprava.

Pyridoxine use in children with epilepsy: a pharmacist's point of view

Vitamin B₆ (pyridoxine) plays a pivotal role in development and functioning of central nervous system. As with other vitamins of the B group, pyridoxine deficiency is rare, but it may occur as a result of some specific genetic disorders of metabolism. This may lead into functional deficiency of vitamin B₆ and devolve into pyridoxine-dependent epilepsy in children. Pyridoxin dosing in this indication is based strictly on individual patient's response and when needed doses as high as 1g daily are administered orally. Especially with high dose pyridoxine regimens in paediatric population, it is preferable to avoid crushing tablets for administration and choose a suitable concentration of extemporaneously prepared oral liquid forms. In some types of neonatal and infantile seizures, therapeutic trial with pyridoxal-5'-phosphate is more appropriate choice yielding more successful results.

Key words: vitamin B₆, pyridoxine hydrochloride, pyridoxal-5-phosphate, epilepsy, neonatal seizures, extemporaneous preparation.

Úvod

Za vznikem tohoto článku stojí lékový dotaz pocházející z veřejné lékárny, který byl přijat ke zpracování do Lékového informačního centra (LIC) Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové. Jednalo se o chlapce ve věku 3,5 let, s diagnózou epilepsie pro mitochondriální poruchu IV. komplexu dýchacího řetězce. Pacient užíval Depakine® sirup (valproát sodný), Diacomit® plv. sus. (stiripentol), Rivotril® gtt. (klonazepam) a Topamax® tbl. (topiramát); síly těchto léčivých přípravků (LP) nebyly

upřesněny. Dále byl v lékové anamnéze uveden již jen Pyridoxin Léčiva® tbl. 40 mg 1x denně; volně prodejné LP chlapec neužíval. Neurolog doporučil z důvodů lepší kontroly křečí zvýšení dávky pyridoxinu ze 40 mg denně na 300 mg denně (15 tablet). Z obavy stran množství pomocných látek obsažených v tabletách byl vznesen dotaz, který LP s obsahem pyridoxinu by byl nejvhodnější a zdali je takto vysoké dávkování pyridoxinu u dětí bezpečné. Chlapec dále špatně polyká pro silný gastroezofageální reflux a všechny pevné lékové formy se musí drtit. Další otázkou tedy

bylo, jestli případně existuje tekutá léková forma pyridoxinu pro jeho snazší podání. Předkládaný článek si klade za cíl nastínit rámec odpovědi na tento lékový dotaz, ale také konkrétněji pojednat o použití pyridoxinu u dětí s epilepsií.

Obecné charakteristiky vitamínu B₆

Vitamin B₆, známý jako pyridoxin, je obecný pojem pro šest sloučenin pyridoxolu (neboli pyridoxinu), pyridoxalu a pyridoxaminu a od nich odvozených 5-fosfátových esterů. Pyridoxin a je-

ho primární biologicky aktivní formy pyridoxal-5'-fosfát (PLP) a pyridoxamin-5-fosfát (PMP) hrají zásadní roli ve správném fungování u více než stovky enzymů (1, 2). Vitamin B₆ se tedy mimo jiné spolupodílí na biosyntéze hemu, nukleových kyselin, metabolismu lipidů, sacharidů, aminokyselin a vybraných enzymů nervové tkáně, které ovlivňují biosyntézu a koncentraci mnoha neurotransmiterů, jako jsou dopamin, noradrenalin, adrenalin, serotonin, histamin, glycin, glutamát a gama-aminomáselná kyselina (GABA) (2, 3). Podstatná část přirozeně se vyskytujících forem pyridoxinu se nachází v glykosylované formě s omezenou biologickou dostupností zejména ve vnitřnostech, drůbežím a vepřovém mase, rybách, ovoci (např. banány), zelenině (např. kapusta, špenát, brambory), luštěninách, ořechách nebo obilovinách (1, 2).

Izolovaná karence vitaminu B₆ z důvodu nedostatečného příjmu ve stravě není, stejně jako u ostatních vitaminů B skupiny, příliš častá. Obvykle je nedostatek spojován s ostatními vitaminy skupiny B, zejména s vitaminem B₁₂ či kyselinou listovou (2). Významné riziko deficitu vitaminu B₆ se týká pacientů s chronickou renální insuficiencí, dialyzovaných pacientů a pacientů po transplantaci ledvin. Dále lze nízkou hladinu PLP (aktivní forma vitaminu B₆ terapeuticky monitorovatelná) pozorovat u některých metabolických onemocnění, zánětlivých autoimunitních poruch, jako jsou například revmatoidní artritida nebo zánětlivá onemocnění střev, a u poruch štítné žlázy (2, 3). Suplementace je vhodná u pacientů na totální parenterální výživě a u stavů malnutrice. Zvýšené požadavky lze očekávat u těhotných a kojících žen, u adolescentů, zejména dívek užívajících hormonální perorální antikoncepci, geriatrických pacientů a pacientů s kardiovaskulárním onemocněním. Deficit vitaminu B₆ je typický u alkoholiků (2, 3). Také některá léčiva mohou navodit klinicky závažné stavy způsobené deplecí vitaminu B₆. Patří sem například penicilamin, kortikosteroidy, hydralazin, antituberkulotika isoniazid a cykloserin, nebo enzymy indukující antiepileptika (karbamazepin, fenytoin) (2, 3, 4).

Nedostatek vitaminu B₆ se klinicky projevuje převážně kožními (např. svědivé vyrážky, šupinatá kůže, otoky jazyka, záněty v ústní dutině) a neurologickými příznaky (např. periferní neuropatie, zmatenost, poruchy smyslů). Velmi nízké hladiny mohou mít mimo jiné vliv

na sníženou imunitní odpověď a u dětí mohou způsobit tzv. centrální pyridoxin-dependentní křeče. Vzhledem k nezbytnosti vitaminu B₆ v syntéze hemu se deficit může projevit mikrocytární anémií (2, 3).

Absorpce vitaminu B₆ po perorálním podání probíhá primárně z jejunu. V játrech je pyridoxin metabolizován na PLP a v menší míře na PMP. PLP se plně váže na plazmatické proteiny, jeho biologický poločas je 15–20 dnů a vylučuje se močí ve formě inaktivních metabolitů. Pyridoxin prochází placentární bariérou i do mateřského mléka a je hemodialyzovatelný (4, 5). Pyridoxin je možné užívat s jídlem i nalačno. Je dobře tolerován, vzácně se mohou objevit přechodné gastrointestinální obtíže typu pálení žáhy nebo nauzey (4, 6). Pokud jsou podávány dávky ≥ 200 mg denně po dobu několika týdnů, může se po vysazení léčiva vyvinout syndrom z vysazení projevující se bolestmi hlavy, zvýšenou podrážděností, případně zrychlením tepové frekvence a palpitacemi. Z tohoto důvodu je vhodné snižovat dávky pyridoxinu postupně a nevysazovat je najednou. Při jednorázovém vyšším přísunu pyridoxinu je riziko předávkování minimální, kdy přebytky látky se vyloučí nezměněné ledvinami. Po dlouhodobém podávání megadávek, tj. 2–6 g pyridoxinu denně, byly pozorovány neurotoxické projevy (závažná senzorická neuropatie s poruchou stability, snížená citlivost dolních končetin aj.) (4, 5, 7).

Dávkování pyridoxinu při novorozeneckých a dětských epileptických křečích

Obecně doporučený denní příjem vitaminu B₆ u dětí je pro ilustraci uveden v tabulce 1 (2). Různé literární zdroje se mohou lišit z pohledu vhodného dávkovacího schématu pyridoxinu u dětí s epilepsií. Pro získání přesnějších údajů zejména o velikosti dávek vzhledem k věkové kategorii a cestě podání je vhodné doplnit in-

formace získané od výrobců specifickými pediatrickými zdroji a další relevantní publikovanou literaturou.

Syndrom hereditární pyridoxinové závislosti (inborn pyridoxine dependency) představuje skupinu vrozených metabolických onemocnění, která jsou responzivní k vysokým dávkám vitaminu B₆. Tato onemocnění se manifestují **pyridoxin-dependentními a pyridoxin-responzivními epileptickými křečemi**, které se obvykle projevují jako neztížitelné křečové stavy v prvních měsících života a klinicky zjevně odpovídají na podání pyridoxinu (8). Většina pyridoxin-dependentních křečí vzniká zřejmě důsledkem deficitu enzymu alfa-aminoacidosemialdehyddehydrogenázy spojeného s mutacemi v genu ALDH7A1 (antiquitin), které způsobují depleci PLP (8, 9). Deplece PLP snižuje aktivitu dekarboxylázy kyseliny glutamové, což vede ke snížení GABA v centrální nervové soustavě (10). Ačkoliv jsou obvyklým projevem časné neztížitelné, tedy farmakorezistentní, tonicko-klonické křeče, byly popsány také křeče pozdní a jiné typy křečových stavů. U pyridoxin-responzivních křečí se zvažuje, že mohou být odlišnou klinickou jednotkou od pyridoxin-dependentních křečí (9, 11). Pokud je v uvedených případech epilepsie neléčená, může to vést k progresivní encefalopatii, mentální retardaci a neztížitelné epilepsii. Nutná je celoživotní suplementace pyridoxinem, i přesto se může rozvinout psychomotorická retardace. Ač jsou pyridoxin-dependentní křeče vzácné, často se prezentují atypicky, a je proto doporučován terapeutický pokus podání pyridoxinu všem dětem s neztížitelnými záchvaty, které se objeví před 3. rokem věku, včetně novorozenců s podezřením na hypoxicko-ischemickou encefalopatii (8, 11, 12).

Dle doporučení výrobce je v dětské populaci u **syndromu hereditární pyridoxinové závislosti** obvyklé podávat iniciační dávky pyridoxinu perorálně (p. o.) 30–400 mg/den (1,5–20 tablet)

Tab. 1. Doporučený denní příjem pyridoxinu pro děti od 0 do 18 let (dle 2)

Novorozenec	0,1 mg/den (0,01 mg/kg/den)
Kojenec od 1 do 6 měsíců	0,1 mg/den (0,01 mg/kg/den)
Kojenec od 6 do 12 měsíců	0,3 mg/den (0,03 mg/kg/den)
Děti od 1 do 3 let	0,5 mg/den
Děti od 4 do 8 let	0,6 mg/den
Děti od 9 do 13 let	1 mg/den
Mladiství od 14 do 18 let	muži 1,3 mg/den
	ženy 1,2 mg/den
	těhotné 1,9 mg/den, kojící 2 mg/den

a udržovací dávky 50 mg/den (2,5 tablety). U kojenců je doporučeno v rámci udržovací terapie podávat 10 mg/den (0,5 tablety) (5). Z SPC Pyridoxinu inj.[®] plyne doporučení, že u dětí, které trpí křečemi v důsledku deficitu pyridoxinu, se podává jednorázově 100 mg intramuskulárně (i. m.) a u syndromu pyridoxinové závislosti u kojenců (se záchvaty) je vhodné podat počáteční dávku 10–100 mg pyridoxinu i. m. či intravenózně (i. v.) (13). Dle odborného zdroje British National Formulary for Children je konkrétněji uvedeno, že **u novorozenců** s pyridoxin dependentní epilepsií lze podávat 50–100 mg i. v. nebo 200 mg/den p. o. po dobu 1 týdne (7). V případě i. v. aplikace je vhodné podat iniciační testovací dávku (po nařazení fyziologickým roztokem 1 : 1 nejlépe pomalý, alespoň 5minutový bolus) a monitorovat srdeční funkce kvůli riziku kardiovaskulárního kolapsu a mozkovou elektrickou aktivitu pomocí elektroencefalografie (6). Udržovací p. o. dávky se obvykle pohybují od 50 do 100 mg/den nebo 30 mg/kg/den, tj. v rozsahu 10 až 200 mg dle individuální odpovědi. Uvedené dávkovací schéma platí i pro **kojence a děti do 12 let**, přičemž udržovací dávka je p. o. 20–50 mg nebo 30 mg/kg/den 1–2× denně (4, 6, 7). V literatuře jsou u neresponzivních dětských pacientů se syndromem pyridoxinové závislosti popsány dávky až do 1 g/den p. o. (6, 7, 11). Je však nutné vzít v potaz, že ideální udržovací dávka není nutně ta, která zabrání vzniku křečí, ale ta, která umožní nejlepší psychomotorický vývoj a nebude toxická (6, 11). Dlouhodobě se ani u dospělých nedoporučuje podávat dávky vyšší než 500 mg/den p. o. kvůli nežádoucím účinkům, jako je periferní neuropatie a bolestivá dorzální gangliopatie. Obvykle se u pyridoxin-dependentních křečí vedle pyridoxinu dlouhodobě podává i tradiční antikonvulzivní terapie. V případech horečnatých a infekčních onemocnění je doporučeno udržovací dávku pyridoxinu navýšit (až na dvojnásobek) (11).

V publikované literatuře se dále objevují zatím ne příliš silné důkazy, které poukazují na případy, kdy je účinnější PLP oproti pyridoxinu u některých dětí s infantilními spazmy a neztížitelnou idiopatickou epilepsií (11, 12, 14). Ve Velké Británii (VB) se v off-label indikaci **PLP-dependentní epilepsie** používá neregistrovaný LP s obsahem PLP. Tento typ epilepsie vzniká z deficitu PLP na podkladě poruchy enzymu pyridox(am)in-5'-fosfát oxidázy (PNPO), který se účastní přeměny PLP

z jeho prekurzorů. Deplece se projevuje neonatálními křečemi a infantilními spazmy refrakterními na podání konvenční antiepileptické terapie a pyridoxinu (6, 11). V terapii je v rámci mimořádného dovozu dostupný p. o. LP s obsahem 50 mg PLP. Tyto tablety lze drtit a podat p. o. či enterálně jako vodný roztok v obvyklé dávce 10 mg/kg 3× denně (max. až 5× denně) a u kojenců ve věku > 3 měsíce 5 mg/kg 3× denně. Z důvodů rizika zástavy dechu a závažné hypotenze je doporučeno monitorovat srdeční funkce, tepovou frekvenci a saturaci kyslíkem každých 15 minut 2–3 hodiny po podání PLP. Léčba je stejně jako u pyridoxin-dependentní epilepsie dlouhodobá, doporučuje se sledování jaterních funkcí kvůli případům cirhózy po užívání PLP (11). Nedostatek kvalitních důkazů včetně evidencí o bezpečnosti léčby u dětí, cena a nedostupnost registrovaného LP patří mezi důvody, proč tato terapie není rozšířená. I přesto však její význam narůstá zejména u PLP-dependentních křečí (6, 11, 14).

Ohledně epilepsie na podkladu mitochondriálních poruch není v publikované literatuře zjevná indikace k podávání pyridoxinu v terapii křečí (11, 12). Nicméně vzhledem ke známé interferenci některých antiepileptik v metabolismu GABA se zdá být terapeutický pokus s pyridoxinem racionální.

Lékové formy a dostupnost LP s pyridoxinem

V České republice (ČR) je pyridoxin dostupný jako lékopisná surovina, registrované LP pro p. o. a parenterální podání a jako doplněk stravy. Lékopisná surovina Pyridoxini hydrochloridum (Ph. Eur.) je dodávána v podobě bílého krystalického prášku nahořklé chuti, který se velmi dobře rozpouští ve vodě (15). LP v tabletové formě je registrovaný pod názvem Pyridoxin Léčiva[®] v síle 20 mg (5) a jako injekční roztok je registrovaný Pyridoxin Léčiva inj.[®] v síle 50 mg/1 ml (13). Řada výrobců pak dodává na trh doplňky stravy s obsahem hydrochloridové soli pyridoxinu (obr. 1), zpravidla stejné síly (20 mg) a velikosti balení. Tyto nepodléhají registračnímu řízení podle zákona o léčivech č. 378/2007 Sb. (16).

Co se týče zahraničí, například ve VB je registrován monokomponentní pyridoxin hydrochlorid ve formě perorálních tablet o síle 10 mg, 20 mg a 50 mg, perorálních kapslí o síle 100 mg a jako injekční roztok o síle 100 mg/2 ml (7). V Německu jsou registrované tabletové LP s pyridoxin hyd-

Obr. 1. V České republice dostupné perorální pevné léčivé přípravky a doplňky stravy s obsahem pyridoxin hydrochloridu



rochloridem o silách 40 mg, 100 mg a 300 mg (17). Dále jsou v zahraničí dostupné hromadně vyráběné LP s obsahem již zmiňovaného PLP, pyridoxamin hydrochloridu a dalšími solemi pyridoxinu, například pidolát (metadoxin) (10). Nedávno publikovaná španělská práce zmiňuje komerčně dostupný tekutý přípravek Conductasa[®] s obsahem 153,3 mg/5 ml pyridoxinu alfa ketoglutarátu, nicméně pro účely léčby novorozenců nebyla tato léková forma z důvodů vysoké koncentrace vhodná, a bylo tak nutné přistoupit k individuální přípravě (IPLP) perorálního roztoku z injekční formy na výslednou koncentraci 25 mg/ml (18). Některé síly tuhých p. o. LP a zejména tekuté p. o. lékové formy s pyridoxinem nejsou v ČR dostupné, v zahraničí možná omezené. V těchto případech lze opět volit IPLP. Tabulka 2 uvádí několik již publikovaných příkladů LP připravovaných magistraliter v lékárnách (15, 19, 20).

Pro doplnění problematiky je pyridoxin hydrochlorid dostupný i jako součást registrovaných multikomponentních LP, v ČR je to například Magne B6[®] tbl. obd. (5 mg pyridoxinu), Neuromultivit[®] tbl. flm. a inj. sol. (200 mg, resp. 100 mg pyridoxinu) nebo Milgamma N[®] cps. mol. a inj. sol. (90 mg, resp. 100 mg pyridoxinu) (21).

Z pomocných látek obsahují tablety Pyridoxinu Léčiva[®] monohydrát laktózy, kukuřičný škrob, želatinu, mastek, aluminium-stearát, dihydrát dinatrium-edetátu (5). Větší množství tablet podávaných dlouhodobě může být rizikem pro pacienty s intolerancí laktózy, ostatní pomocné látky kromě gastrointestinálního dyskomfortu nemusí být škodlivé (22). Z hlediska optimální lékové

Tab. 2. V ČR dostupné vybrané příklady pediatrických individuálně připravovaných léčivých přípravků s obsahem pyridoxin hydrochloridu*

Kapsle Pyridoxin hydrochlorid 0,005 g (dle receptury FN Hradec Králové) Pyridoxin hydrochlorid v množství 0,25 g doplněný monohydrátem laktózy na objem tobolek (50 ks). Tobolky je možné otevřít a obsah smíchat s vodou, mlékem pro usnadnění podání.
Roztok pyridoxin hydrochloridu 10 mg/ml (dle 19) Pyridoxin hydrochlorid v množství 0,3 g doplněný vodou na injekci. Roztok lze podávat novorozencům enterální sondou, pH přípravku je 3,12; z důvodů mikrobiální nestability je doba použitelnosti maximálně 14 dní a roztok je třeba uchovávat při 2–8 °C.
Roztok pyridoxin hydrochloridu 1 mg/ml (dle 19) 100 mg (2 ml) Pyridoxin Léčiva® inj. sol. 50 mg/1 ml doplnit prostým sirupem. Doba použitelnosti je udávána 30 dní při teplotě uchovávání 2–8 °C.
Suspenze pyridoxin hydrochloridu 50 mg/ml (dle 20) Pyridoxin hydrochlorid v množství 5,0 g doplněný o Syrspond® SF PH4 (liquid). Prášek je před přímým suspendováním vhodné navlhčit vehikulem. Suspenze v této kombinaci je dle výrobce stabilní 90 dní při teplotě 15–25 °C.

*Kompletní receptury přípravků jsou dostupné u autora, případně v uvedených publikacích

formy z výše uvedeného vyplývá, že pro pediatrického pacienta se jeví jako vhodnější a bezpečnější alternativa magistraliter příprava namísto drcení velkého počtu tablet, protože vhodná perorální tekutá forma není v ČR k dispozici.

Závěr

Na základě vyhledávání v odborných informačních zdrojích bylo možné sestavit požadovanou odpověď na lékový dotaz týkající se

dostupnosti tekuté perorální lékové formy LP s obsahem pyridoxinu a bezpečnosti podávání vysokých dávek pyridoxinu v dětské populaci. Pyridoxin hydrochlorid je v ČR registrovaný pouze jako LP v pevné perorální a parenterální lékové formě. I když by bylo eventuálně možné dovést vhodný tekutý p. o. LP ze zahraničí, pro vysokou cenu a udržitelnost dovozu pro dlouhodobou terapii se jeví jako výhodnější, po konzultaci s ošetřujícím neurologem, připravit

tekutý LP individuálně v lékárně. Odpadá tak nutnost drcení velkého množství tablet a lze připravit relevantní koncentrace dle věkové kategorie a snášenlivosti. U některých typů křečí je úspěšná i terapie aktivním metabolitem pyridoxal-5'-fosfátem. Dávkování pyridoxinu u dětí s epilepsií se řídí přísně individuálně podle požadovaného cíle terapie a tolerance nežádoucích účinků. Iniciálně jsou podávány vyšší dávky, které jsou zpravidla postupně snižovány na tolerovanou úroveň v rámci udržovací terapie. Jsou však dostupné doklady, že v případě farmakorezistentní epilepsie jsou i dávky 300 mg/den, respektive až do maximální dávky 1 g/den pyridoxinu bezpečné. V případě podávání tablet registrovaného LP s pyridoxinem nebyla z hlediska obsahu pomocných látek kromě intolerance laktózy a případného gastrointestinálního dyskomfortu či individuální přecitlivělosti na určitou látku zaznamenána jiná rizika.

Poděkování: Práce vznikla ve spolupráci s Lékovým informačním centrem FaF UK v Hradci Králové a FN Hradec Králové.

LITERATURA

- McCormick D. Vitamin B6. In: Bowman B, Russell R, eds. Present Knowledge in Nutrition. 9th ed. Washington, DC: International Life Sciences Institute; 2006: 187 p.
- Vitamin B6, dietary supplement factsheet. [on line]. National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements, 2016. [cit. 2016-09-11]. URL: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminB6-HealthProfessional/#h2>.
- Johnson LE: Vitamin B6 (pyridoxine). [on line]. Merck Manual Professional version, Sep 2016. [cit. 2016-10-11]. URL: <http://www.merckmanuals.com/professional/nutritional-disorders/vitamin-deficiency,-dependency,-and-toxicity/vitamin-b-6>.
- Vitamin B6 (pyridoxine): Pediatric drug information, Topic 12753 Version 85.0. [on line]. UpToDate, Inc, c2016. [cit. 2016-08-28]. URL: http://www.uptodate.com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/vitamin-b6-pyridoxine-pediatric-drug-information?source=search_result&search=pyridoxine&selectedTitle=2%7E150
- Souhrn údajů o přípravku Pyridoxin Léčiva, revize textu 23/02/2012. [on line]. SÚKL. [cit. 2016-08-29]. URL: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- Pyridoxal-5-Phosphate a Pyridoxine monografie, revize textu 20/11/2015. [on line]. Evelina London Paediatric Formulary. [cit. 2016-08-28]. URL: <http://cms.ubqo.com/public/d2595446-ce3c-47ff-9dcc-63167d9f4b80>.
- Pyridoxine hydrochloride (Vitamin B6). [on line]. British National Formulary for Children August 2016 via MedicinesComplete. [cit. 2016-08-28]. URL: www.medicinescomplete.com
- Gospe SM. Pyridoxine-dependent seizures: findings from recent studies pose new questions. *Pediatr Neurol* 2002; 26: 181–185.
- Mills PB, Struys E, Jakobs C, et al. Mutations in antiquitin in individuals with pyridoxine-dependent seizures. *Nat Med* 2006; 12(3): 307–309.
- Goutières F, Aicardi J. Atypical presentations of pyridoxine-dependent seizures: a treatable cause of intractable epilepsy in infants. *Ann Neurol* 1985; 17(2): 117–120.
- Pearl PL. Amenable Treatable Severe Pediatric Epilepsies. *Semin Pediatr Neurol* 2016; 23(2): 158–166.
- Papetti L, Parisi P, Leuzzi V, et al. Metabolic epilepsy: an update. *Brain Dev* 2013; 35(9): 827–841.
- Souhrn údajů o přípravku Pyridoxin Léčiva inj., revize textu 21/11/2015. [on line]. SÚKL. [cit. 2016-08-28]. URL: <http://www.sukl.cz/modules/medications/search.php>.
- Wang H, Kuo M, Chou M, et al. Pyridoxal phosphate is better than pyridoxine for controlling idiopathic intractable epilepsy. *Archives of Disease in Childhood*. 2005; 90(5): 512–515.
- Klovrcová S, Horák P, a kol. Pyridoxin. In: Individuálně připravovaná léčiva pro pediatrii. Praha: Galén, 2013: 103 s.
- Zákon MZ ČR č. 378/2007 Sb., o léčivech [on line]. c2016 [cit. 2016-03-20]. URL: <https://portal.gov.cz/app/zakony/zakonPar.jsp?idBiblio=65289&nr=378~2F2007&rpp=15#local-content>.
- Rote Liste 2016, Vitamin B6 (Pyridoxin) článek 84011-84016, Frankfurt/Main: Herausgeber und Verlag 2016, 56. Ausgabe: 1984 s.
- Leganés-Ramos A, Álvaro-Alonso EA, Martín de Rosales-Cabrera AM, Pérez-Encinas M. Oral formulation of pyridoxine for the treatment of pyridoxine-dependent epilepsy in a paediatric patient. *Farm Hosp* 2016; 40(2): 131–133.
- Nahata MC, Pai VB, Hipple TF. *Pediatric Drug Formulations*, 5th ed, Cincinnati, OH: Harvey Whitney Books Co, 2004: 307 p.
- Syrspend® SF Přehled kompatibilních látek, Pyridoxin HCL. [on line]. Fagron. [cit. 2016-08-28]. URL: https://shop.fagron.cz/shared/files_fagroncz/documents/kompatibility.pdf
- MV-AISLP pro Windows, verze 4.2016.
- Committee for Medicinal products for Human (CHMP): Reflection paper: Formulations of choice for the paediatric population. [on line]. EMEA; London 2006. [cit. 2016-08-28]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003782.pdf.