



Tiskový výstup

Vybrané kapitoly z klinické farmakologie

**Jitka Rychlíčková,
Lenka Součková**

Jitka Rychlíčková et al.

Vybrané kapitoly z klinické farmakologie

Vyloučení odpovědnosti:

Autoři věnovali maximální pozornost správnosti uvedených informací. I když tyto informace byly pečlivě a opakovaně kontrolovány, nelze s naprostou jistotou zaručit jejich úplnou bezchybnost. Z těchto důvodů se vylučují jakékoli nároky na úhradu ať již přímých, či nepřímých škod.

Vytvořeno ve spolupráci se Servisním střediskem pro e-learning na MU

Fakulta informatiky Masarykovy univerzity, Brno 2021–2023

Tiskový výstup publikace vydané na Elportále MU (<http://elportal.cz/>)

© 2023 Masarykova univerzita

Hlavní autoři:

PharmDr. Jitka Rychlíčková, Ph.D., BCPS
*Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita
Kamenice 753/5, Brno, 625 00*

PharmDr. Lenka Součková, Ph.D.
*Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita
Kamenice 753/5, Brno, 625 00*

Spoluautoři:

doc. MUDr. Regina Demlová, Ph.D.
*Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita
Kamenice 753/5, Brno, 625 00*

Mgr. Kristýna Nosková, Ph.D.
*Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita
Kamenice 753/5, Brno, 625 00*

PharmDr. Adriana Papiež, Ph.D.
*Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita
Kamenice 753/5, Brno, 625 00*

PharmDr. Milan Juhás, Ph.D.
*Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita
Kamenice 753/5, Brno, 625 00*
*Oddělení klinické farmacie, Nemocniční lékárna, FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 664/53, Brno, 656 91*

MUDr. Martin Baláž
*Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita
Kamenice 753/5, Brno, 625 00*

MUDr. Filip Šiška
*Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita
Kamenice 753/5, Brno, 625 00*
*Onkologické oddělení, Nemocnice České Budějovice
B. Němcové 585/54, České Budějovice, 370 01*

Editorka:

PharmDr. Jitka Rychlíčková, Ph.D., BCPS

Recenzenti:

doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.
*Ústav farmakologie, Lékařská fakulta, Univerzita Palackého v Olomouci
Hněvotínská 3, Olomouc, 775 15*

doc. PharmDr. Martin Šíma, Ph.D.
*Farmakologický ústav, 1. Lékařská fakulta, Univerzita Karlova
Kateřinská 1660/32, Praha 2, 121 08*

Obsah

| | |
|---|-----|
| Úvod..... | 6 |
| 1 Interpretace klinických studií, EBM a kritické myšlení | 7 |
| 1.1 Klinické hodnocení léčiv | 7 |
| 1.2 Statistika aplikovaná v klinických studiích | 9 |
| 1.3 EBM | 15 |
| 1.4 Doporučení | 17 |
| 2 Léková politika, účelná farmakoterapie..... | 18 |
| 2.1 Léková politika | 18 |
| 2.2 Účelná farmakoterapie..... | 19 |
| 2.3 Bezpečnost léčiv | 26 |
| 2.4 Použití léčiv v režimu off-label | 35 |
| 3 Lékové interakce..... | 38 |
| 3.1 Lékové interakce – definice, rozdělení, význam | 38 |
| 3.2 Farmakokinetické lékové interakce – příklady | 45 |
| 3.3 Farmakodynamické lékové interakce – příklady..... | 50 |
| 3.4 Farmaceutické inkompatibility – příklady | 51 |
| 3.5 Lékové interakce se stravou | 53 |
| 3.6 Informační zdroje lékových interakcí | 54 |
| 4 Úprava dávkování léčiv při renální insuficienci, nefrotoxicita léčiv | 55 |
| 4.1 Úvod | 55 |
| 4.2 Postup při úpravě dávek léčiv při poškození ledvin | 56 |
| 4.3 Nefrotoxicita léčiv..... | 63 |
| 5 Principy dávkování léčiv u pacientů s jaterní insuficiencí | 66 |
| 5.1 Kvantifikace hepatální funkce ve vztahu k dávkování léčiv, skórovací systémy..... | 66 |
| 5.2 Změny farmakokinetiky při selhávání jater | 70 |
| 5.3 Změny farmakodynamiky léčiv při selhávání jater | 79 |
| 6 Klinická farmakologie analgetik, terapie bolesti | 81 |
| 6.1 Opioidní anestetika..... | 82 |
| 6.2 Racionální kombinace analgetik..... | 90 |
| 6.3 Úpravy dávek analgetik při renální a hepatální insuficienci..... | 91 |
| 6.4 Důležité pojmy, aplikace poznatků | 93 |
| 7 Aplikovaná farmakologie antibiotik..... | 94 |
| 7.1 Obecné principy u antibiotik..... | 94 |
| 7.2 Změny ve farmakokinetice u kriticky nemocných pacientů..... | 96 |
| 7.3 Optimalizace dávkování ATB na základě jejich PK/PD parametrů..... | 99 |
| 7.4 Nejčastější nežádoucí účinky antibiotik | 108 |
| 7.5 Praktické aspekty antibiotické terapie..... | 111 |

| | |
|---|-----|
| 8 Klinická farmakologie antihypertenziv, lékově indukovaná hypertenze, souvislost hemodynamiky a farmakokinetiky..... | 115 |
| 8.1 Přehled farmakologických vlastností antihypertenziv, racionální a neracionální kombinace..... | 115 |
| 8.2 Farmakokinetika antihypertenziv a implikace do klinické praxe | 120 |
| 8.3 Léky indukovaná hypertenze a možnosti jejího řešení..... | 122 |
| 8.4 Dopady změn hemodynamiky na farmakokinetiku léčiv | 123 |
| 9 Klinická farmakologie diuretik, terapie minerálových dysbalancí..... | 125 |
| 9.1 Klasifikace diuretik, farmakologický profil a dopady do praxe | 125 |
| 9.2 Vybrané nežádoucí účinky diuretik | 131 |
| 9.3 Indikace diuretik obecně, specifické indikace | 132 |
| 10 Klinická farmakologie antitrombotik | 134 |
| 10.1 Antiagregace..... | 134 |
| 10.2 Antikoagulancia | 139 |
| 11 Klinická farmakologie antipsychotik | 147 |
| 11.1 Úvod | 147 |
| 11.2 Nežádoucí účinky antipsychotik..... | 150 |
| 11.3 Lékové formy AP | 153 |
| 11.4 Farmakokinetika | 153 |
| 11.5 TDM antipsychotik | 155 |
| 12 Klinická farmakologie antiepileptik..... | 157 |
| 12.1 Úvod | 157 |
| 12.2 Doporučený postup farmakoterapie u <i>status epilepticus</i> | 163 |
| 12.3 Nežádoucí účinky antiepileptik | 165 |
| 13 Klinická farmakologie cílených léčiv používaných v onkologii | 166 |
| 13.1 Úvod | 167 |
| 13.2 Biologická a cílená léčba, monoklonální protilátky a „small drugs“..... | 168 |
| 13.3 Precizní onkologie, tumor-agnostická terapie a „molecular tumor boards“ | 168 |
| 13.4 Principy klasifikace cílených léčiv | 169 |
| 13.5 Nežádoucí účinky cílených léčiv | 174 |
| 14 Terapie symptomů doprovázejících onkologickou léčbu | 178 |
| 14.1 Antiemetická terapie | 178 |
| 14.2 Febrilní neutropenie..... | 183 |
| 14.3 Hyperkalcémie při maligním procesu..... | 186 |
| 15 Perioperační management léčiv | 188 |
| 15.1 Chronická medikace a její periprocedurální management..... | 188 |

Úvod

Vážení studenti, milí čtenáři,

předložená publikace je koncipována jako studijní pomůcka a tzv. pre-class reading nejen pro studenty klinické farmakologie, ale i jako praktický průvodce pro začínající lékaře a farmaceuty. Jeho cílem je ve stručnosti zopakovat farmakologii vybraných léčiv a na příkladech pak ihned ukázat praktickou aplikaci získaných znalostí. Každá kapitola navíc nabízí odkazy na užitečné databáze, kalkulátory a zdroje doplňujících informací, farmakologické přehledy.

Obsah je členěn do 15 kapitol pokrývajících obecná témata jako úpravy dávek při poruchách eliminačních orgánů, lékové interakce, zásady a nástroje účelné farmakoterapie a kritické čtení klinických studií, ale součástí jsou i kapitoly věnované konkrétní lékové skupině. Cílem publikace je posílit znalosti a dovednosti studentů v oblasti farmakoterapie, zvýšit jejich povědomí o rizicích léčiv a přispět tak ke zlepšení bezpečnosti léčby obecně.

Věříme, že se publikace stane užitečnou a praktickou pomůckou, ale i inspirací k dalšímu studiu farmakologie a farmakoterapie.

Za autorský kolektiv

Jitka Rychlíčková

1 Interpretace klinických studií, EBM a kritické myšlení

Lenka Součková

Diagnostika, léčba i prevence nemocí jsou v dnešní době založené na principu evidence-based medicine (EBM), česky překládáno jako medicína založená na důkazech. Nedílnou součástí EBM jsou klinické studie, které přinášejí informace o kvalitě, bezpečnosti a účinnosti nových léčivých látek. Jsou definovány jasnou klinickou otázkou a provedeny na určitých skupinách pacientů, pro které je léčivo určeno. Pro uvedení nových léčiv na trh, jsou klinické studie v současnosti v hierarchii výzkumu léčiv považovány za zlatý standard pro hodnocení účinnosti a bezpečnosti léčiv.

V tomto studijním materiálu se zaměříme na základy statistiky aplikované v klinických hodnoceních, v komplementární přednášce pak budeme řešit designy klinických hodnocení a interpretaci jejich výsledků a také to, jak se k jejich výstupům postavit v lékařské praxi.

Předpokládané znalosti:

- Pojem klinické hodnocení léčiv.
- Role etické komise a regulačních autorit.
- Správná klinická praxe.
- Dokumenty související s realizací klinické studie.
- Základy statistiky.
- Životní cyklus léčiv.

Zkuste si zodpovědět následující otázky nebo odpověď vyhledejte:

1. Jaký je rozdíl mezi prospektivní a retrospektivní klinickou studií?
2. Co je cílem u konfirmačních klinických studií?
3. Jaký typ předpokladu použijeme, pokud chceme prokázat, že hodnocený lék není horší než kontrola.
4. Jaké faktory musí být zohledněny při plánování počtu zařazených pacientů do klinické studie?

1.1 Klinické hodnocení léčiv

Klinické hodnocení (též se někdy užívá termín „klinická studie“) je systematické testování léku na pacientech či na zdravých dobrovolnících, jehož cílem je:

- prokázání a ověření léčivých účinků daného léku,
- zjištění jeho nežádoucích účinků,
- určení farmakokinetických parametrů a jeho chování v lidském organismu.

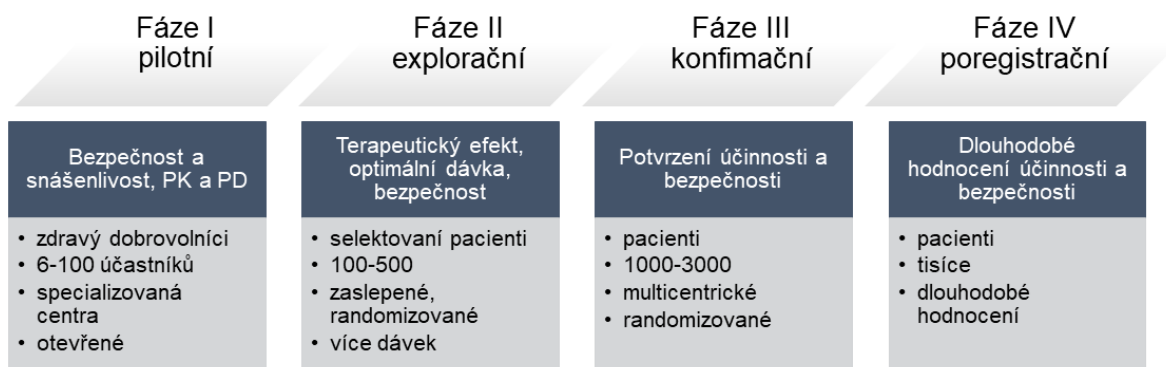
V širším smyslu patří mezi klinické studie jakékoli výzkumné studie, které **prospektivně** přiřazují subjekty k jedné nebo více intervencím souvisejícím se zdravím za účelem vyhodnocení účinků na zdravotní stav. Za intervenci se považuje použití hodnoceného léčiva,

zdravotnického prostředku či postupu (např. operace). Mezi intervence patří také vyšetření nad rámec běžné léčebně-preventivní péče, které se provádí zejména za výzkumným účelem, nebo **randomizace** (náhodný výběr), což je způsob rozdělení subjektů do jednotlivých skupin (ramen) klinické studie. Klinické studie mohou být také označovány jako **intervenční** studie.

Opakem intervenční studie je studie **observační**, ve které je studovaná populace pouze pozorována, aniž by se podrobila jakékoli intervenci. Cílem observační studie může být nalezení souvztažnosti (korelace, correlation). Na druhou stranu u intervenční studie se snažíme o zjištění příčinnosti (kauzality, causality).

U **prospektivní** studie jsou cíle a metodika určeny před nábořem pacientů. Po zařazení pacientů do studie, které se děje na základě jejich souhlasu, jsou pro studii získávána předem definovaná data. V kontrastu stojí **retrospektivní** studie – data pro ni již existují, protože vznikla za účelem léčebně-preventivní péče, a sekundárně mohou být využita pro výzkumné účely. Retrospektivní klinické studie mají své výhody v podobě nízkých nákladů, protože využívají již existující data, na druhou stranu je nutné vzít v potaz některé ze zásadnějších nevýhod, jako je nemožnost doplnit chybějící data, kvalita sběru dat může být omezená, v neposlední řadě je riziko předpojatosti vzhledem k nemožnosti randomizace či zaslepení.

Abychom byli schopni správně porozumět výsledkům klinické studie, je potřeba si na začátku uvědomit, za jakým účelem byla klinická studie provedena. Obvykle je jejím cílem uvedení nového léčiva na trh, k čemuž je nutné uskutečnit minimálně 3 klinické studie, a to fáze I, II a III (Obrázek 1.1). O takových studiích mluvíme jako o **registračních studiích**, protože směřují k tomu, aby byla hodnocenému léčivu udělena registrace národní či nadnárodní autoritou (SÚKL, EMA). Studie rané fáze označujeme jako **pilotní studie** (fáze I), kde je testována zejména bezpečnost na zdravých dobrovolnících. V navazující fázi II obvykle studie nazýváme jako **explorační studie**. Výsledky exploračních studií nevedou k jednoznačným závěrům o účinnosti nebo bezpečnosti hodnoceného léčivého přípravku, ale spíše k definici nových hypotéz. Tyto hypotézy jsou pak ověřovány v **konfirmačních studiích** pozdějších fázích (fáze III). Po uvedení přípravku na trh se obvykle provádí **poregistrační** klinické studie fáze IV, které mají za cíl sledovat dlouhodobou bezpečnost a účinnost u cílové populace pacientů.



Obrázek 1.1: Fáze klinického hodnocení léčiv

Dalším důvodem, proč se provádí klinické studie, může být rozšíření indikací již registrovaného léčiva (**repurposing trial**). V tomto případě se může ověřovat například použití léku u jiné pacientské populace, jiném onemocnění či např. v jiném dávkovacím

režimu. Jde o to, že léčivo je testováno v podmínkách mimo souhrn údajů o přípravků (SPC). Můžeme se také setkat s typem **studie srovnávací**, jejímž cílem je porovnat nové, již registrované léčivo s jiným léčivem či postupem, který se v praxi běžně používá.

Aplikační cvičení:

Rozhodněte, o jaký typ studie se jedná, a seřadte od nejdůležitější po méně validní studie dle EBM pyramid. Na výběr: *prospektivní/retrospektivní; observační/intervenční; registrační/poregistrační, repurposing/srovnávací.*

- 1) An Observational Study to Assess the Canagliflozin Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus in a Usual Clinical Practice in Canada.
- 2) A Retrospective Cohort Study of Acute Pancreatitis in Relation to Use of Exenatide and Other Antidiabetic Agents.
- 3) Randomized Controlled Trial of Tranexamic Acid in Total Knee Arthroplasty: Intravenous vs. Topical.
- 4) Prospective Non-interventional Evaluation of Intubation and Intensive Care Use of the New aScope™ 4 Broncho and aView.
- 5) Diagnostic approaches for paediatric tuberculosis by use of different specimen types, culture methods, and PCR: a prospective case-control study.

Řešení, zpětná vazba:

- 1) Prospektivní, observační, poregistrační – EBM 3.
- 2) Retrospektivní, intervenční, poregistrační, srovnávací – EBM 5.
- 3) Prospektivní, intervenční, registrační, srovnávací – EBM 1.
- 4) Prospektivní, observační, srovnávací – EBM 4.
- 5) Prospektivní, intervenční, poregistrační, srovnávací – EBM 2.

1.2 Statistika aplikovaná v klinických studiích

Základním klíčem, jak interpretovat výsledky klinických studií, je porozumění jejich designu a analýza jejich výsledků. Výpočet **intervalu spolehlivosti (CI)** a **statistická významnost a pravděpodobnost (P)** jsou jedny z nejdůležitějších parametrů při vyhodnocení klinických studií. Nelze se spoléhat pouze na procentuální rozdíl mezi skupinami, ale je potřeba zohlednit absolutní rozdíl, a také se zaměřit na testovanou skupinu pacientů, zda odpovídá pacientům, kteří mají být daným lékem léčeni.

Při interpretaci výsledků klinických studií se snažíme vyhnout zkreslení výsledků, tzv. „bias“. V případě klinických studií se jedná o zkreslení výsledků jinými faktory než těmi, které jsou cíli studie. Statistické srovnání není nikdy 100% spolehlivé, existuje náhoda, a tedy i pravděpodobnost chybného úsudku.

Základními principy, jak eliminovat předpojatost, jsou:

- reprezentativnost,
- srovnatelnost,
- spolehlivost,
- významnost.

Reprezentativnost by měla být zajištěna definováním odpovídajících vylučujících (exclusive, exkluzivních) a zařazujících (inclusive, inkluzivních) kritérií studované populace tak, aby odpovídala charakteristikám cílové populace, na kterou chceme výsledky vztáhnout.

Srovnatelnost je zajištěna randomizací. Účinnost i bezpečnost léčby musí být hodnoceny v kontextu kontrolní skupiny pacientů, kteří nebyli exponováni experimentální léčbě, ale jsou srovnatelní v ostatních klinických faktorech. U nerandomizovaných studií je potřeba věnovat zvýšenou pozornost srovnávaným skupinám, zda jsou srovnatelné.

Spolehlivost je částečně definovaná intervalovým odhadem. Ve většině klinických studií je výsledek určen měřitelnou, kvantifikovatelnou sledovanou veličinou, ve formě jednoho čísla, tzv. bodového odhadu (např. krevní tlak), který je doplněn intervalovým odhadem (rozmezím), který odpovídá pozorované variabilitě sledované veličiny a odráží spolehlivost výsledku.

Významnost je potřeba při interpretaci výsledků rozlišovat na **statistickou** a **klinickou**. Statistickou významnost je jednoduše možné ovlivnit velikostí vzorku studované populace a deklaruje pouze to, že pozorovaný rozdíl není náhodný (ve smyslu stanovené hypotézy). Z pohledu lékaře pak může jít o klinicky nevýznamný rozdíl, a proto je zcela zásadní věnovat náležitou pozornost **definování hypotézy** a tomu, co budeme považovat za významný rozdíl. Od hypotézy se odvíjí nejen uspořádání celé studie, ale i způsob vyhodnocení jejích výsledků.

Navržení hypotézy závisí také na stupni vývoje léčivého přípravku. V počátečních fázích je testována bezpečnost hodnoceného léčivého přípravku podávaného zdravým dobrovolníkům, následují studie potvrzující farmakodynamický koncept a hledající optimální dávku v souvislosti s farmakologickou odpovědí, včetně stanovení maximální dávky a dávkového intervalu. V pozdějších fázích vývoje se metodika klinických studií přesouvá ke srovnání dvou či více léčiv, kdy rozdělujeme základní typy předpokladu:

- **superiorita** k prokázání, že hodnocený lék je lepší než kontrola;
- **ekvivalence** k prokázání, že měření koncového bodu je podobné (ne horší, ne lepší) než kontrola;
- **non-inferiorita** k prokázání, že hodnocený lék není horší než kontrola.

V navazující fázi jsou klinické studie zaměřené na dlouhodobou bezpečnost, účinnost a hledají odpovědi na farmakoepidemiologické otázky.

Aplikační cvičení:

Rozhodněte, jaký typ předpokladu odpovídá nejvíce parametrům klinické studie porovnávající valdecoxib a naproxen s cílem prokázat, že valdecoxib není méně účinný při úlevě od bolesti ve srovnání s naproxenem u pacientů s revmatoidní artritidou.

Řešení, zpětná vazba:

Nejlépe zvolený předpoklad je non-inferiorita, kdy je cílem průkaz toho, že valdecoxib není horší než naproxen. V případě superiority by bylo cílem prokázat, že valdecoxib je více účinný než naproxen. V případě ekvivalence by bylo cílem prokázat, že valdecoxib je stejně účinný jako naproxen.

1.2.1 Hypotézy

Pokud existuje předpoklad, že nové hodnocené léčivo je lepší než srovnávaná léčba, k potvrzení tohoto faktu se začíná **vyvrácením hypotézy nulového účinku H₀**, že oba léky jsou stejné, resp. není mezi nimi rozdíl. Nulová hypotéza odráží fakt, že se něco nestalo nebo neprojevalo, a je tedy stanovena obvykle jako opak toho, co chceme klinickou studií prokázat. Nulová hypotéza je postavena tak, abychom ji mohli pomocí pozorovaných hodnot vyvrátit. Zamítnout nulovou hypotézu je jednodušší než nulovou hypotézu potvrdit. Pro zamítnutí platnosti nulové hypotézy nám totiž stačí najít jeden příklad (důkaz), kdy nulová hypotéza neplatí.

Alternativní hypotéza H₁ doplňuje nulovou hypotézu tím, že zahrnuje všechny další možnosti, které nejsou zahrnuty v hypotéze žádného rozdílu. Může jít o ověření rozdílu mezi skupinami či potvrzení závislosti mezi proměnnými parametry. Alternativní hypotéza zahrnuje tvrzení o neznámých vlastnostech sledované náhodné veličiny, které popírá platnost nulové hypotézy. Vymezuje tak, jaká situace nastává, když nulová hypotéza neplatí.

Platnost hypotéz ověřujeme pomocí statistického testu (rozhodovacího pravidla), kdy výstupem může být, buď že H₀ nezamítáme nebo H₀ zamítáme.

Pokud se u dvou skupin pacientů objeví častěji zlepšení v jednom z léčebných ramen, je tím prokázáno, že léčiva nejsou stejná. Dále je nutné zjistit, jak je velká pravděpodobnost, že zlepšení bylo dosaženo kvůli skutečnému účinku léku nikoli z důvodu náhody, a také je nutné zjistit, jak velký rozdíl je mezi skupinami. Pro tyto účely využíváme statistickou významnost a interval spolehlivosti.

1.2.2 Statistická významnost, interval spolehlivosti

Statistická významnost vyjadřuje, jaká je šance, že pozorovaný rozdíl mezi skupinami nastal z důvodu náhody. Obvykle se stanovuje na 5 % ($P = 0,05$). Můžeme ji interpretovat tak, že pozorovaný rozdíl není s 95% pravděpodobností věcí náhody ale skutečného rozdílu mezi srovnávanou léčbou. P-hodnota je definována jako pravděpodobnost, že za platnosti nulové hypotézy H₀ nastane právě takový výsledek, jaký byl pozorován. Nastavení úrovně statistické významnosti lze upravovat dle potřeby, ale vždy musí být nastaveno před samotným zahájením klinické studie a popsáno v protokolu. Hladina pravděpodobnosti nastavená na 5 % bývá považována v klinických studiích za statisticky významnou a velmi často se s ní setkáme při vyhodnocování výsledků. Existují i studie, ve kterých je stanovena přísnější úroveň statistické významnosti, např. na 1 % ($P = 0,01$), a výsledek je pak interpretován jako statisticky velmi významný. Hodnota statistické významnosti je zvolena jednak podle povahy řešeného problému, a jednak podle toho, jak velké riziko chyby je ochoten výzkumník připustit (např. zamítnutí hypotézy, která platí).

Interval spolehlivosti doplňuje statistickou významnost. Samotný fakt, že se jedná o statisticky významný rozdíl, nemusí znamenat klinicky významný rozdíl. Díky intervalu spolehlivosti je možné zjistit, jak velký rozdíl je mezi skupinami. Interval spolehlivosti vyjadřuje rozsah všech hodnot, které se s výše zmíněnou pravděpodobností (např. 95%) mohou vyskytnout. Vymezuje minimální oblast, která s dostatečnou jistotou obsahuje skutečnou (populační) hodnotu sledované charakteristiky. Čím je interval spolehlivosti širší, tím je výsledek méně přesný (většinou se jedná o velkou variabilitu výsledků naměřenou na malé populaci). Naopak čím je interval spolehlivosti užší, tím přesnější výsledky máme s menším rozpětím naměřených hodnot.

Rozhodnutí, jaký statistický model (předpoklad) použít, je založeno na datech studované populace a předchozích pozorováních.

Při vyhodnocení výsledků může dojít k chybnému úsudku a rozlišujeme tak chybu I. typu a chybu II. typu. V případě chyby I. typu zamítáme nulovou hypotézu, ačkoli ve skutečnosti je platná, a v případě chyby II. typu nezamítáme nulovou hypotézu, přestože ve skutečnosti je neplatná (Tabulka 1.1).

Tabulka 1.1: Typy chyb

| Naše rozhodnutí (na základě výsledku testu) | (neznámá) realita | |
|---|---|---|
| | H_0 platí | H_0 neplatí (např. léčivo je účinné) |
| H_0 nezamítáme | Správně „nezamítáme“ platnou nulovou hypotézu | Chyba II. druhu (beta) |
| H_0 zamítáme (např. účinnost byla prokázána) | Chyba I. druhu (alfa) | Správně „zamítáme“ nulovou hypotézu |

1.2.3 Přesnost a síla

U každé klinické studie je možné vyhodnotit její přesnost a sílu, což obojí souvisí s velikostí studie.

Obecně lze říci, že je potřeba velkého počtu subjektů, aby studie odhalila malý rozdíl mezi léky, a ještě větší počet subjektů, aby studie potvrdila, že srovnávané léky jsou stejně účinné. Díky většímu počtu subjektů se minimalizuje náhodná variace.

Plánovaný počet zařazených subjektů musí být vypočítán před samotným zahájením studie a uveden v protokolu (vypočítáno na základě power analýzy). Velikost vzorku ovlivňují zejména tyto 4 faktory, které jsou zohledněny při provedení power analýzy:

1. Velikost očekávaného rozdílu u primárního cíle (endpointu), který by měl být stanoven s ohledem na klinickou významnost.
2. Variabilita měření primárního endpointu daná standardní odchylkou.
3. Definování úrovně významnosti neboli rizika, které akceptujeme, že se může vyskytnout chyba I. typu. V klinických studiích je většinou nastavena na hodnotu 5 % či 1 %.
4. Síla neboli požadovaná pravděpodobnost zjištění požadovaného průměrného rozdílu mezi srovnávanými léčivy neboli riziko, že nastane chyba II. typu, které akceptujeme. Obvykle bývá nastaveno na úroveň 80–90 %.

Power analýza nám říká, kolik subjektů je potřeba zařadit do každé skupiny, aby bylo možné prokázat např. s 90% šancí 10% rozdíl v mortalitě vzhledem k očekávané míře úmrtí u všech subjektů. Pokud studie neprokáže rozdíl v počtu úmrtí mezi oběma skupinami, nelze tvrdit, že srovnávané léky jsou stejné. Správná interpretace zní, že studie neprokázala, že jeden lék snižuje úmrtí ve srovnání s druhým. Pokud je hypotéza nastavená jako potvrzení non-inferiority a výsledek studie toto nepotvrdí, nelze interpretovat závěr, že srovnávané léčivo je stejné jako kontrolní. Pokud konstatujeme, že jeden lék není horší než druhý, ještě to

neznamená, že oba léky jsou rovnocenné. K potvrzení, že oba léky jsou srovnatelné, je potřeba provést jinou studii o větším počtu subjektů s jinak nadefinovanou hypotézou.

Aplikační cvičení:

Po přečtení metodiky a výsledků rozhodněte, co je nesprávné na interpretaci výsledků, a navrhněte správný závěr:

[Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment \(INSIGHT\) – The Lancet](#)

Statistická analýza:

Studie byla navržena tak, aby měla statistickou sílu 90 % pro analýzu záměrné léčby k detekci 25% relativního rozdílu v primárním výsledku ve dvoustranném testu s 5% významností mezi nifedipinem a co-amilozidem. Primární výsledná proměnná byla složená z úmrtí z jakékoli kardiovaskulární nebo cerebrovaskulární příčiny spolu s nefatální cévní mozkovou příhodou, infarktem myokardu a srdečním selháním. Tři sekundární proměnné byly celková mortalita, úmrtí z vaskulární příčiny a nefatální cévní příhody včetně přechodných ischemických ataků, anginy pectoris (nové nebo zhoršující se) a selhání ledvin.

Interpretace v článku:

Nifedipin jednou denně a co-amilozid byly stejně účinné v prevenci celkových kardiovaskulárních nebo cerebrovaskulárních komplikací. O volbě léku může rozhodnout spíše snášenlivost a reakce na krevní tlak než dlouhodobá bezpečnost nebo účinnost.

Řešení, zpětná vazba:

Hypotéza studie byla navržena s cílem prokázat 25% rozdíl v primárním endpointu mezi nifedipinem a co-amilozidem, ale v článku bylo uvedeno, že oba léky jsou stejné. Správná interpretace by měla znít, že se nepovedlo prokázat 25% rozdíl v primárním endpointu mezi oběma léčivy.

Je rozdíl prokazovat, zda je něco stejné anebo prokazovat rozdíl. Pokud se rozdíl neprokáže, není to stejné jak tvrzení, že srovnávané léky jsou stejné, pouze se neprokázal očekávaný rozdíl.

1.2.4 Cílové parametry

Všechny statistické testy jsou postaveny na hodnocení vždy pouze jednoho výsledku. Pokud v klinické studii sledujeme více parametrů, je nutné jeden z nich označit jako primární a ostatní jako sekundární.

Cílové parametry testování hypotéz v klinických studiích:

- Primární cíl – hlavní cíl studie, který ovlivňuje design, randomizaci, velikost vzorku i formu statistického hodnocení.
- Sekundární cíl/cíle – další cíl/cíle studie, které jsou vyhodnocovány současně s primárním cílem, ale neovlivňují statistické aspekty studie.

Pokud by v klinické studii bylo současně hodnoceno více parametrů bez specifikace, který je primární, uměle by se tím zvyšovala šance na zjištění pozitivního výsledku z důvodu přirozené

náhodné variace všech výzkumných dat. Hrubou chybou bývá zaměňování sekundárních výsledků za primární při interpretaci výsledků. Aby bylo toto možné odhalit, je nutné mít k dispozici protokol studie, kde je uvedený primární endpoint a další sledované parametry.

V klinických studiích se lze také setkat s kompozitním výsledkem, kdy se skládá z více dílčích endpointů. Například endpoint definovaný jako významné kardiovaskulární příhody může být složený z úmrtí, srdečního infarktu či zhoršení u anginy pectoris, čímž může být významně nadhodnocen účinek léku, který má snižovat riziko vzniku kardiovaskulárních příhod. Po detailním průzkumu výsledků může být zjištěno, že většina příhod se týkala zhoršení anginy pectoris, nikoli závažnějšího stavu jako je srdeční infarkt či dokonce úmrtí.

1.2.5 Analýza výsledků

Existují dva hlavní přístupy analýzy výsledků klinických studií:

- Analýza dle protokolu, (per-protocol – PP).
- Analýza záměru léčit (intention-to-treat – ITT).

Analýza per protokol hodnotí pouze ty pacienty, kteří prošli celou studií bez odchylek od protokolu užívající celou dobu léky, který jim byl přiřazen randomizací.

Analýza záměru léčit hodnotí všechny subjekty, kteří se studie účastnili bez ohledu na to, zda předčasně ukončili studii, zda se u nich vyskytly odchylky od protokolu.

Po přečtení obou definic je zřejmé, že analýza per protokol významně nadhodnocuje účinky léku, a naopak analýza záměru léčit více odpovídá realitě a neignoruje ani ty pacienty, kteří přestali užívat hodnocený lék třeba proto, že jim způsoboval vedlejší účinky. Při interpretaci výsledků studie je vždy potřeba zvýšit pozornost, pokud je uvedena pouze analýza dle protokolu.

Validita výsledků odráží, jak moc lze rozdíly v účinnosti a bezpečnosti pozorované u srovnávaných skupin přisuzovat sledované intervenci a současně odráží zobecnitelnost výsledků na jinou populaci.

1.2.6 Relativní a absolutní riziko

Závěry klinických studií jsou obvykle prezentovány jako procento snížení nepříznivé události či procento zvýšení příznivé události udávané jako relativní riziko. Ve srovnání s absolutním rizikem, které udává počet pacientů s danou příhodou na 100 pacientů, působí relativní riziko mnohem naléhavěji, než je ve skutečnosti.

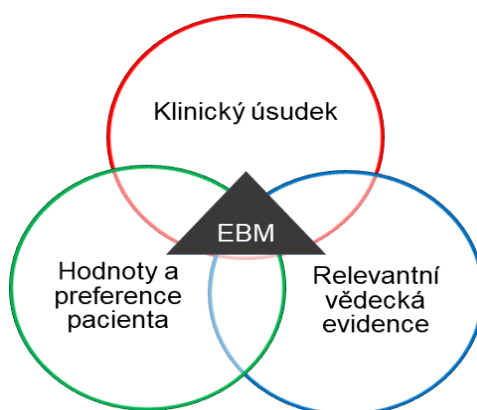
Pokud je absolutní riziko nízké, samotná hodnota relativního rizika může být zavádějící, protože nadhodnocuje účinky daného léku. Například snížení rizika z 2 % na 1 % je převedeno na relativní riziko snížení rizika o 50 %, ale v absolutním riziku je léčivo schopné snížit riziko u 1 pacienta ze 100 pacientů. Pokud je limit absolutního rizika vysoký například 40 % a díky novému léku dojde k 50% snížení relativního rizika na 20 %, lze pozorovat snížení rizika u 20 pacientů ze 100. Tedy u stejné hodnoty relativního rizika máme úplně jiné počty pacientů, u kterých se projevilo zlepšení léčbou.

1.3 EBM

Medicína založená na důkazech je proces systematického přezkoumávání, hodnocení a používání výsledků klinického výzkumu k podpoře poskytování optimální klinické péče pacientům.

Medicína založená na důkazech je kombinací několika principů a metod (Obrázek 1.2). Díky EBM je v praxi zajištěno, že lékařská rozhodnutí, pokyny a zásady jsou založeny na současných nejlepších důkazech o účincích různých forem léčby a zdravotní péče. Pokud jde o léčiva, EBM čerpá do značné míry z informací z klinických hodnocení účinnosti a bezpečnosti (hodnocení přínosů a rizik).

Dříve bylo lékařské rozhodnutí založeno pouze na vzdělání, klinické zkušenosti a četbě jednotlivých odborných článků, což ale vedlo k významně rozdílným přístupům jednotlivých lékařů v péči o pacienta. Dnes je EBM neoddiskutovatelnou součástí rozhodování většiny lékařů. Byl vytvořen základ pro implementaci systematických metod sběru, hodnocení a organizování výzkumných dat. Od svého zavedení je medicína založená na důkazech uznávána lékaři, farmaceutickými společnostmi, regulačními úřady i širokou veřejností.

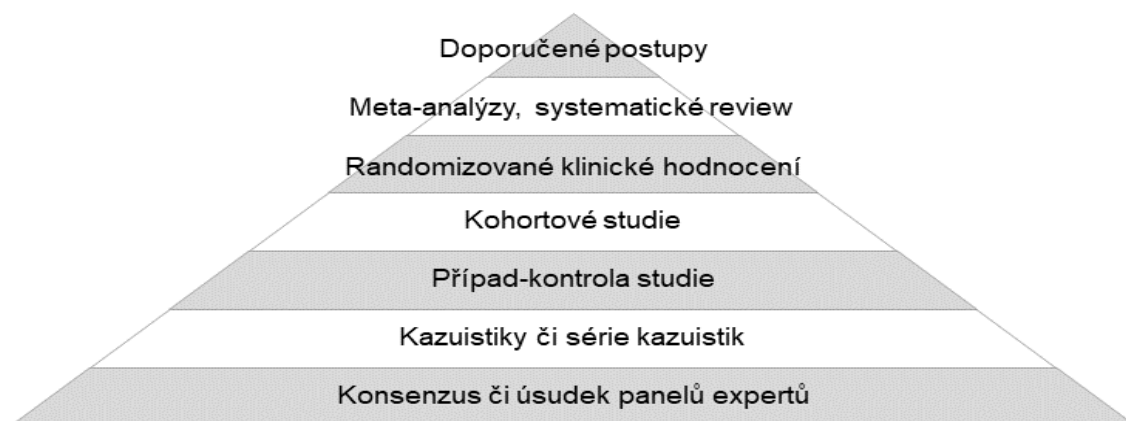


Obrázek 1.2: Základy EBM

Pětistupňový model EBM je založen na:

1. Definování klinicky relevantní otázky (lékař vyhledává informace k nalezení správné diagnózy).
2. Hledání nejlepších důkazů (lékař hledá důkazy na podporu zjištění z kroku 1).
3. Posouzení kvality důkazů (lékař zajišťuje vysokou kvalitu a spolehlivost).
4. Jednání na základě důkazů k vytvoření klinického rozhodnutí (na základě kroků 1–3, pacient a lékař společně učiní informované rozhodnutí o léčbě).
5. Vyhodnocení procesu (lékař a pacient posoudí, zda je dosaženo zamýšleného výsledku, a podle potřeby upraví rozhodnutí o léčbě).

Pro posouzení kvality důkazů jsou shromážděné informace seřazeny podle různých úrovní důkazů. Pyramida na Obrázku 1.3 ukazuje různé úrovně důkazů a jejich relativní pořadí.



Obrázek 1.3: Pyramida úrovně relevantnosti důkazů používané v EBM (zpracováno dle Dicenso A, et al. Evid Based Nurs. 2009;12(4):99–101.)

Konsenzus či úsudek panelů expertů jsou důkazy založené na názorech panelu odborníků, jejichž cílem je utvářet běžnou lékařskou praxi.

Kazuistika je podrobná zpráva o symptomech, příznacích, diagnóze, léčbě a sledování jednotlivého pacienta. Série kazuistik jsou deskriptivní studie sledující jednu malou skupinu lidí.

Případ-kontrola (Case-control) studie je observační retrospektivní studie (sledující historická data), která srovnává pacienty, kteří mají onemocnění, s pacienty, kteří toto onemocnění nemají. Typickým příkladem onemocnění, které se studuje pomocí tohoto designu studie, je rakovina plic. Skupina kuřáků (exponovaná skupina) a skupina nekuřáků (neexponovaná skupina) jsou sledovány v průběhu času. Poté jsou zdokumentovány rozdíly ve výskytu rakoviny plic mezi skupinami, což umožňuje posoudit „nezávislou proměnnou“ (v tomto případě kouření) jako příčinu „závislé proměnné“ (v tomto případě rakovina plic).

Kohortové studie slouží zejména k zodpovězení epidemiologické otázky. Obvykle se provádí na skupině lidí s definovanými charakteristikami, kteří jsou sledováni (retrospektivně či prospektivně) za účelem stanovení četnosti výskytu onemocnění. Příkladem kohortové studie je ISIC study (International Study of Inflammation in COVID-19), jejímž cílem, bylo zjistit, zda pacienti užívající ACE inhibitory/sartany mají horší průběh COVID-19, na základě předpokladu, že up-regulace ACE při užívání těchto léčiv by mohla zhoršit průběh COVID-19 infekce, což se nepotvrdilo a naopak vyvrátilo.

Kohorty jsou sledovány po stanovenou dobu, po jejímž uplynutí jsou vyhodnoceny rozdíly ve výskytu srdečních onemocnění mezi kohortami. Kohorty se shodují z hlediska mnoha dalších proměnných, jako například:

- Ekonomický status (například vzdělání, příjem a povolání);
- Zdravotní stav (například přítomnost jiných onemocnění).

Randomizované klinické hodnocení používá randomizaci při přidělování subjektů do různých ramen studie. To znamená, že léčebné skupiny jsou vybírány náhodně pomocí formálního systému a každý účastník má stejnou šanci, že bude vybrán do jednoho z ramen.

Meta-analýza, systematické review, je systematický, statisticky založený přehled dat, který kombinuje výsledky z různých, ale souvisejících studií, ve snaze identifikovat vzorce, neshody

a další vztahy napříč mnoha studii. Meta-analýza může podpořit silnější závěr než jakákoli jednotlivá studie, ale může být chybná kvůli publikační zaujatosti.

Doporučené postupy jsou vysoce odborná doporučení pro diagnostiku a terapii daného onemocnění. Jde nejčastěji o publikovaná odborná stanoviska vypracovaná akceptovanou autoritou – mezinárodní nebo národní odbornou společností.

1.4 Doporučení

Při čtení článků prezentujících výsledky klinických studií bychom si měli vždy najít odpovědi na tři základní dotazy:

1. **Proč** byla studie provedena? (např. Je výzkumná otázka/hypotéza jasně definovaná? Je klinicky relevantní?)
2. **Kdo** byl do studie zařazen? (např. Jsou zařazení pacienti správně vybráni, odpovídají reálným pacientům, kteří by měli hodnocenou léčbu dostat v klinické praxi? Jsou předpoklady pro výpočet power analýzy správně navrženy a jsou klinicky významné?)
3. **Jak** byla klinická studie provedena? (Může navržený design studie zodpovědět výzkumnou hypotézu? Jak je hodnocena účinnost a bezpečnost v průběhu studie?)

Případně se můžeme podívat, zda byla studie registrovaná v nějakém registru klinických studií, včetně celého protokolu:

- www.clinicaltrials.gov,
- [EU Clinical Trials Register – Update](#),
- [ISRCTN Registry](#).

2 Léková politika, účelná farmakoterapie

Lenka Součková

Předpokládané znalosti:

- Pojmy farmakoterapie, léčivý přípravek, nežádoucí účinky, základy předepisování léčiv, Zákon o léčivech, terapeutický index, mechanismy vzniku lékových interakcí.

Zkuste si zodpovědět následující otázky nebo odpovědi vyhledat:

1. Jaké jsou cíle lékové politiky?
2. Jaké zásady účelné farmakoterapie se uplatňují v klinické praxi?

2.1 Léková politika

Léková politika je jednou ze součástí **zdravotní politiky** státu. Zdravotní politiku státu lze chápat jako souhrn politických aktivit, které odrážejí zájem státu na zdravotním stavu obyvatel. V jednotlivých zemích se zdravotní politika liší, což souvisí s hodnotami a prioritami dané společnosti. Ideálem by mělo být dosažení co nejlepšího zdraví obyvatel země za ekonomicky přijatelných podmínek.

V ČR se zdravotní politikou zabývá stát, který se tak stává garantem dostupné a kvalitní zdravotní péče. Stát prostřednictvím zdravotní politiky reguluje ceny léčiv a zdravotnických prostředků, dohlíží na zdravotní pojišťovny a zdravotnická zařízení, přispívá do zdravotnického systému platbami z veřejného rozpočtu. Úkol státu je v této oblasti nelehký, protože musí skloubit jednak zájmy účastníků zdravotní péče a současně své finanční možnosti. Zdravotní politika významně ovlivňuje efektivitu zdravotnického systému. Ačkoli základním předpokladem ve zdravotní politice je právo občanů na zdraví jako jedno ze základních a občanských práv, současným zájmem státu je optimalizace nákladů ve zdravotnictví. Nemělo by docházet k plýtvání léky a zdravotní péče, ale ani ke zhoršování zdravotního stavu populace v důsledku neadekvátního nebo nemoderního léčení určitých onemocnění.

Jedním z klíčových faktorů ovlivňujících úspěch zdravotní politiky je **léková politika** (pro ČR například [zde](#)). Cílem lékové politiky je:

1. Zajištění účinných, bezpečných a kvalitních léčiv pro své občany.
2. Za limitovaný objem finančních prostředků zabezpečit maximální objem péče, od které lze očekávat zvyšování kvality života lidí.
3. Tuto péči poskytnout občanům, kteří ji skutečně potřebují.

Zásadní otázkou lékové politiky zůstává, jak sladit kvalitu, dostupnost a cenu zdravotní péče, což úzce souvisí s **farmakoekonomikou**¹. Z možných nástrojů lékové politiky můžeme uvést například podporu užívání levnějších generik, referenční ceny léčiv, tvorbu pozitivních a/nebo

¹ **Farmakoekonomika:** Interdisciplinární obor, který spojuje metody farmakologické, klinické, ekonomické a epidemiologické a má za cíl připravit podmínky pro nejracionálnější využití přirozeně omezených zdrojů ve zdravotnictví a zejména v lékové politice.

negativních listů, léčebná doporučení (guidelines) pro lékařskou praxi a mnoho dalších. V různých zemích jsou uplatňovány různé metody, jak regulovat cenu léků a výdajů za ně, např. ve Francii jsou generika využívána méně než z 10 % a naopak v Dánsku představují generika 60 % všech předepisovaných léčiv.²

Léková politika stojí na třech základních pilířích:

- Účelná farmakoterapie.
- Bezpečnost léčiv.
- Farmakoekonomika.

2.2 Účelná farmakoterapie

Účelná farmakoterapie³ je naprostým základem úspěšné komplexní léčby. Jedná se vlastně o způsob, jak přizpůsobit **farmakoterapii** na míru konkrétnímu pacientovi, a to i z hlediska jeho vnitřních faktorů, jako je zárodečný genom a pohlaví, věk, mikrobiom, infekce, imunitní stav, komorbidita, tak vnějších faktorů jako jsou životní styl, výživa.⁴ Zohlednit je třeba choroby pacienta stejně jako léky, které již pacient užívá.

Principy účelné terapie:

Účelná farmakoterapie představuje nástroj, jak poskytnout pacientům léčivé přípravky, které jim opravdu nejvíce prospějí. Každý lékař se snaží nastavit tu nejlepší terapii na základě své diagnózy, což je základ pro úspěšnou léčbu, ale stejně tak zásadní je zodpovězení 4 základních dotazů při nastavování farmakoterapie:

1. PROČ? – Proč chci předepsat daný lék?
2. CO? – Čeho chci lékem dosáhnout?
3. KDY? – Kdy je vhodná doba pro užití/podání léku? Jak často a jak dlouho jej pacient má užívat?
4. KOLIK? – Jaká je vhodná jednotlivá/denní dávka? Jaký je dávkovací režim? Budu dávku v průběhu léčby upravovat?

Kromě zajištění přístupu pacientů k léčivům (naplnění prvního cíle lékové politiky), je potřeba zabezpečit i správné používání samotných léčiv ve smyslu dodržení principů účelné farmakoterapie.

Existuje řada metod měření **adherence**⁵ a **compliance**⁶ pacientů, všechny mají své výhody a nevýhody:

² Tlustá E, et al. Remedica 2007; 17: 425–427.

³ **Farmakoterapie**: Léčba pomocí léčivých přípravků, jiné typy léčby jsou např. radioterapie, fototerapie, psychoterapie, balneoterapie...

⁴ Regina Demlová et al. European Journal of Surgical Oncology. 2018;44(9):1289-1294.

⁵ **Adherence**: Rozsah, ve kterém se pacientovo chování shoduje s radami zdravotníka.

⁶ **Compliance**: Soulad s pravidly, farmakologická compliance – schopnost správně užívat léky předepsané lékařem.

- kontrolní hladina léčiva – jednorázový odběr;
- elektronické monitorování užívání tablet či prosté počítání tablet;
- vyplňování diářů či dotazníků pacientem o užívání léčiv (např. validované dotazníky, které se často používají v klinické praxi, zahrnují Morinsky-Green a ARMS testy. Tyto testy se zaměřují mimo jiné na to, jakým způsobem užívají pacienti léky, tj. četnost dávkování, přizpůsobení dávek, dávkovací schéma anebo chybějící dávky).

Faktory, které ovlivňují adherenci, se dělí do 5 oblastí:

- socio-ekonomické faktory (cena, věk, vzdělanost, vzdálenost od zdravotnického zařízení),
- lékař/systém zdravotnictví (vztah lékař/pacient, kapacita systému, délka konzultací, distribuce léčiv),
- onemocnění (závažnost, stupeň progresu, komorbidita atd.),
- léčivo/terapie (dávkování, trvání léčby, vedlejší účinky apod.)
- pacient (motivace, zapomínání, očekávání, strach z terapie či z nežádoucích účinků).

Z provedených studií vyplývá, že non-compliance na počátku terapie je ve většině případů následována úplným ukončením užívání léčiva pacientem. Následkem non-compliance nemusí být jen neúčinnost léčby, ale např. withdrawal efekt (např. u SSRI) či vznik rezistence (např. u antibiotik). Non-compliance může také vést k nežádoucím účinkům, zvláště pokud non-compliance vede k předávkování.

2.2.1 Terapeutické monitorování léčiv

Terapeutické monitorování léčiv (**TDM**⁷) je jedním z nástrojů, jak dosáhnout účelné farmakoterapie, jejímž cílem je, aby byl správný lék podán správnému pacientovi ve správné dávce k navození požadovaného efektu, se záměrem zvýšení bezpečnosti léčby a redukce nežádoucích účinků.

TDM slouží k optimalizaci farmakoterapie u individuálního pacienta, které využívá vztahu farmakokinetických a farmakodynamických principů. Předpokladem pro TDM je interdisciplinární propojení různých medicínských odborností – klinickou farmakologií a klinickou farmacií, klinickou patologií, klinickou chemií, klinickou toxikologií, analytickou chemií a další příslušná odvětví medicíny.

V centru pozornosti TDM stojí pacient, nikoli samotné kvantitativní stanovení koncentrace léčiva. Je nutné mít na paměti, že neléčíme laboratorní číslo, ale pacienta. Neoddělitelnou součástí TDM tedy je jednak měření koncentrace léčiv a současně klinická interpretace výsledku, která vyžaduje znalost:

- farmakokinetiky,
- času odběru vzorku,

⁷ **TDM**: Terapeutické monitorování léčiv

- lékové anamnézy,
- klinického stavu pacienta,
- specifických laboratorních hodnot odpovídajících biomarkerů.

TDM můžeme chápat jako vyžádané konzilium, při kterém se měří koncentrace léčiva (příp. jeho metabolitů) v krevních vzorcích nemocného odebraných v definovaném časovém intervalu od poslední podané dávky léčiva. Na základě naměřených hodnot, při zvážení klinického stavu nemocného a s přihlédnutím k farmakokinetice léčiva se optimalizuje další dávkování léku tak, aby jeho účinnost a bezpečnost byla co nejvyšší.

TDM přispívá k zvýšení bezpečnosti farmakoterapie tím, že výrazně snižuje nebezpečí jak předávkování lékem (léky), tak také poddávkování, a tím může ve svém důsledku snižovat náklady na léčbu.

Indikace TDM

TDM není možné indikovat u všech léčiv. U některých monitoring hladiny nedává smysl, protože okamžitě po jejich podání můžeme vidět jejich účinek, např. noradrenalin, sukcinylcholin. U jiných léčiv není TDM možné z důvodů, že dosud nebyla nalezená vhodná validovaná analytická metoda nebo nebyla popsána korelace mezi plazmatickou koncentrací a účinkem léčiva. Někdy je léčivo (mateřské molekuly) metabolizováno na jeden nebo více aktivních metabolitů. Klinická interpretace TDM by pak byla v těchto případech náročná, protože je obtížné vyhodnotit, která část pozorovaného klinického účinku je způsobena lékem a která část je způsobena jeho metabolity. Pokud lze jinak jednoznačně odlišit a prokázat jasný vztah koncentrace-účinku pro lék a jeho metabolity, TDM může být užitečné pro pacienta.

Vezměte prosím na vědomí, že TDM vždy odkazuje na předem stanovený terapeutický rozsah/index, který je definován mezi dvěma hlavními koncentračními prahy: minimální účinná dávka a maximální tolerovaná dávka.

TDM také není možné provést tam, kde není stanoveno terapeutické rozmezí, např. u DOACs je obtížné interpretovat plazmatické koncentrace, protože je zde překryv plazmatických koncentrací u profylaktického a terapeutického užití.

Tam, kde existuje zavedená validovaná metoda kvantitativní analýzy, se doporučuje monitoring hladin zvláště u léčiv s úzkým terapeutickým indexem, kdy je tak možno předejít potenciálním toxickým koncentracím. Dalším vhodným typem léčiv pro monitoring hladin jsou ta, u nichž může dojít k selhání léčby v důsledku nedostatečné koncentrace, např. z důvodu intenzity eliminace (např. augmentovaná renální clearance, indukce enzymů jaterního metabolismu,...) nebo jiných změn v organismu.

TDM je úspěšně využíváno např. u následujících skupin léčiv:

- antibiotika a antimykotika (amikacin, gentamicin, vankomycin, vorikonazol, posakonazol),
- antidepresiva (lithium),
- antiepileptika (ethosuximid, fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, lamotrigin, levetiracetam, sulthiam, valproát),

- bronchodilatancia (theofylin),
- cytostatika (methotrexát, busulfan),
- imunosupresiva (cyklosporin, mykofenolát, sirolimus, takrolimus),
- kardiotonika (digoxin).

TDM má také význam pro nákladovou efektivitu. U pacientů, kde je prováděno TDM, se zkracuje délka hospitalizace a eliminují se výdaje vyvolané nežádoucím účinkem daného léku. TDM je také často využíváno u léků, kde je významná inter- a intraindividuální variabilita farmakokinetických parametrů, (např. při měnících se eliminačních funkcích v těžkých klinických stavech), často ovlivněná i lékovou formou. TDM se také využívá při managementu lékových interakcí.

Při léčbě epilepsie je často indikována polyterapie s vysokou pravděpodobností vzniku klinicky významné lékové interakce na úrovni metabolismu. Metabolismus je dynamický, s časem se měnící proces, který může ovlivnit i farmakodynamiku léčiva jako celku. Některá z antiepileptických léčiv mají nepředvídatelné farmakokinetické vlastnosti a nelineární farmakokinetiku. Velmi malá změna v dávce může znamenat nepredikovatelné změny v koncentraci. Typickým příkladem je fenytoin. Na začátku podávání sleduje kinetiku 1. řádu, která se však v průběhu terapie mění na kinetiku 0. řádu a původní predikce se stává irelevantní.

K dalším důvodům indikace TDM patří podezření na toxicitu daného léčiva a tzv. non-compliance a následná absence očekávaného účinku. Například některé léky (jako digoxin nebo fenytoin) mohou způsobit nežádoucí účinky, jako jsou arytmie nebo křeče. Arytmie a křeče však mohou být pozorovány také v případě jejich nízkých koncentrací a nedostatečného nebo neúplného terapeutického účinku. TDM může pomoci objasnit, zda je klinický obraz způsoben zvýšenými koncentracemi mimo terapeutické rozmezí (a vést k podezření na nežádoucí účinek léku), nebo spíše nízkými koncentracemi a nedostatečnou účinností.

Je vhodné rozlišovat, zda se jedná o toxikologické či terapeutické měření koncentrace. Byť existují shodné postupy, jako např. žádanka, použití kvalitativně kvantitativní analytické metody, ke zjištění přítomnosti a koncentrace léčiva, zásadní rozdíl spočívá v tom, že u toxikologického vyšetření někdy nevíme, čím je pacient předávkován či otráven, nemusí jít vždy jen o léky. Při toxikologické analýze určujeme aktuální koncentraci bez ohledu na to, zda je píková (vrcholová koncentrace, C_{MAX}) a údolní (trough koncentrace, C_{MIN}) a samozřejmě u řady toxických látek nejsou stanovena terapeutická rozmezí.

Základní kroky při TDM

1. Odběr vzorků:

- volba vhodného typu vzorku (plazma, sérum, krev, slina, moč, mozkomíšni mok, žluč nebo peritoneální tekutina/dialyzát);
- vhodné množství;
- načasování odběru: podle doby odběru vzorku od podání léku rozlišujeme:
 - údolní koncentrace (trough koncentrace, C_{MIN}) – vzorek odebraný bezprostředně před aplikací další dávky;

- píkóvá (vrcholová koncentrace, C_{MAX}) – vzorek odebraný půl hodiny až dvě hodiny po ukončení infuze nebo dvě až osm hodin po perorální aplikaci, podle doby potřebné k distribuci; tři až čtyři hodiny po s.c. aplikaci (typicky u LMWH);
- random – vzorek odebraný kdykoliv (často naléhavý – k odhalení toxicity či non-compliance).

2. Biologická a klinická validace výsledků.
3. Interpretace výsledků.
4. Doporučení.

Nejčastěji se k posouzení účinku léčiva či jeho toxicity používá údolní nebo píkóvá koncentrace. To, zda o účinku/toxicitě daného léčiva vypovídá právě údolní nebo píkóvá koncentrace, závisí na konkrétním léčivu a je třeba tyto koncentrace vždy interpretovat podle farmakokineticko-farmakodynamických (PK/PD) vlastností konkrétního léčiva.

- Například u aminoglykosidových antibiotik je píkóvá koncentrace ukazatelem účinku (antibiotika s účinkem závislým na koncentraci; viz kapitola 7), zatímco údolní koncentrace pomáhá odhadnout, zda dochází či nedochází ke kumulaci, a její sledování umožňuje preventovat případný rozvoj toxicity.
- Jiným příkladem by mohl být novorozenec, který demonstruje tachykardii po každé dávce theofylinu a je dále bez problémů. V takovém případě může být lépe léčen menší dávkou theofylinu v kratším intervalu. Současně normální údolní koncentrace neznamená, že pacient je v bezpečí (je ohrožen v průběhu vyšší píkóvé koncentrace).

U léčiv, která jsou podávána kontinuální infúzí (např. vankomycin) lze odběr pro kontrolu ustálené hladiny provést kdykoli, protože hladina by měla být v čase konstantní. Více k TDM vankomycinu je součástí kapitoly 7 věnované antibiotikům.

Za zmínku jistě stojí i otázka, kdy po začátku terapie je nejdříve racionální změřit plazmatickou koncentraci léčiva. Obecnou odpovědí může být „po dosažení ustáleného stavu (steady-state)“. Tato úvaha je do jisté míry správná, nicméně existují situace, kdy je třeba modifikovaný postup – například u pacientů s renální insuficiencí dochází logicky k prodloužení biologického poločasu renálně eliminovaných léčiv (typickým příkladem je digoxin), a tedy i k opoždění dosažení ustáleného stavu, ale současně i větší kumulaci léčiva. Dřívější měření s vědomím, že ustálený stav ještě nebyl dosažen a další změnu plazmatické koncentrace lze ještě očekávat, může být pro pacienta přínosem ve smyslu prevence zbytečného předávkování. Součástí interpretace výsledků TDM by mělo být standardně nastaveno zodpovězení následujících dotazů:

- S jakým cílem se daný odběr prováděl?
- Nachází se výsledek v referenčních mezích?
- Jaký je vývoj hodnot oproti předchozím výsledkům?
- Je výsledek v souladu s klinickým nálezem pacienta?
- Jaká doporučení jsou relevantní pro další postup k dosažení cíle?

Je třeba si uvědomit, že tzv. terapeutická rozmezí (rozmezí mezi minimální účinnou a potenciálně toxickou koncentrací) jsou pouze orientační a nelze je považovat za neměnná (viz Tabulka 2.1). Je důležité zdůraznit, že léčíme pacienta jako celek, nikoliv laboratorní hodnoty, případně koncentrace. Kromě toho je třeba také vzít v úvahu, že terapeutická rozmezí jsou hodnoty založené na populaci, které mohou být podrobeny intraindividuální a interindividuální variabilitě.

Tabulka 2.1: Orientační referenční hodnoty některých často monitorovaných léků (upraveno dle Tesfaye, et al.)

| Lék | Předpokládaný čas steady state (dny) | Doporučený čas k odběru vzorku | Cílová rozmezí plazmatických koncentrací ⁸ |
|-------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|---|
| karbamazepin | 2–4 | Na konci dávkovacího intervalu | 4–12 mg/l |
| digoxin | 5–7 | 6–24 ho po dávce | 0,5–1,5 µg/l |
| ethosuximid | 7–14 | Na konci dávkovacího intervalu | 40–100 mg/l |
| gabapentin | 1–2 | | 2–20 mg/l |
| lamotrigin | 4–6 | | 1–4 mg/l |
| fenobarbital | 10–20 | | 15–40 mg/l |
| fenytoin | 7–35 | | 10–20 mg/l |
| theofylin – dospělí | 2 | 2–4 hod po dávce | 10–20 mg/l |
| theofylin – novorozenci | 2 | 2–4 hod po dávce | 5–10 mg/l |
| valproát | 2–3 | Na konci dávkovacího intervalu | ≤100 mg/l |
| vigabatrin | 5–10 | | 5–35 µg/l |

Konziliární závěr vycházející z TDM by měl pro ošetřujícího lékaře obsahovat nejlépe tyto údaje:

- zda je dosavadní dávkování léku optimální, či nikoli,
- jaká jsou doporučení pro úpravu dávky v případě, že dosavadní dávka léku nepostačuje, nebo je příliš vysoká,
- jaký doporučujeme dávkovací interval,
- kdy v případě nutnosti provést další odběr vzorku ke kontrole hladin léčiva.

⁸ Terapeutická rozmezí jsou orientační, v čase se mohou měnit, jsou jiná pro různá onemocnění, interpretace musí být přísně individuální v kontext s aktuálním stavem pacienta a dalšími okolnostmi.

Aplikační cvičení:

Část 1: 42leté ženě, 73 kg, vstupní sérový kreatinin 50 $\mu\text{mol/l}$, dg. sepse, v hemokultuře předběžný nález *Staphylococcus aureus* (citlivost prozatím nestanovena); byl nasazen vankomycin v kontinuální infuzi v dávce 2000 mg/24 hod, které předcházela úvodní bolusová dávka 1000 mg podána po dobu 1 hodiny.

Kdy byste provedli kontrolní odběr za účelem TDM?

Řešení

Druhý den kdykoli; vankomycin je podáván kontinuální infúzí, údolní a píkové koncentrace nsjou aplikovatelné. V úvodu byla podána bolusová nasycovací dávka, díky čemuž již druhý den léčby můžeme mít jasnou představu o dosažených plazmatických koncentracích.

Část 2: Lékařem byl tedy indikován odběr krve za účelem zjištění plazmatické koncentrace vankomycinu. Byla naměřena hladina pod dolní hranicí terapeutického rozmezí (8,7 mg/l; cílové rozmezí v tomto případě 20–25 mg/l), což bylo laboratoří interpretováno jako poddávkování.

Jaký postup zvolíme, pokud z laboratoře obdržíme neočekávaný výsledek?

Řešení

Ověříme, zda nedošlo k záměně vzorku, zda byl vzorek odebrán správně a správně manipulován, zda nedošlo k laboratorní chybě. Dále ověříme dávku léku a čas odběru.

Část 3: Lékař před úpravou dávky ověřil všechny výše zmíněné okolnosti odběru. Bylo zjištěno, že odběr byl proveden nesprávně – pravděpodobně došlo k naředění vzorku proplachovým roztokem.

Lékař indikoval nový odběr. Ještě ten den byla naměřena hladina vyšší, ale stále pod dolní hranicí terapeutického rozmezí (15,5 mg/l); spolu s tím bylo vydáno doporučení zvýšit dávku na 3 000 mg/24 hod v kontinuální infuzi a kontrolní odběr za 2 dny. Po zvýšení dávky na doporučovanou dávku 3 000 mg/24 hod v kontinuální infuzi byla stanovena hladina vankomycinu v terapeutickém rozmezí (23,8 mg/l). Během aplikace vankomycinu nedošlo ke změně renálních funkcí, po antibiotické terapii byly kontrolní odběry na MRSA opakovaně negativní.

2.3 Bezpečnost léčiv

Současně je nutné se zaměřit i na léky, které pacient již užívá. Zároveň je nutné získat i informace, co všechno pacient současně s léky užívá. Celkově se doporučuje v anamnéze zaměřit na životosprávu, kdy různé diety, kouření, alkohol ale i potravinové doplňky, mohou mít vliv na účinnost a bezpečnost současně užívaných léčiv. Volně prodejné léky (OTC) jsou léky prodávané přímo pacientovi bez nutnosti lékařského předpisu. Během klinické anamnézy je také důležité získat informace o volně prodejných léčivech.

2.3.1 Polypragmazie

Pro pacienta představuje riziko i jeden lék, který není indikovaný. Takový stav je označován za **polypragmazi**⁹. Termín polypragmazie není vhodné zaměňovat s pojmy „Polyterapie“ a „Polyfarmacie“, což jsou sice také stavy, kdy pacient užívá větší počet léčivých přípravků současně, ale na rozdíl od polypragmazie jsou všechny léky indikované. U pacientů, kteří užívají současně větší množství léků, existuje riziko nesprávného užívání (např. vynechání dávky, zdvojení dávky, nepravidelné užívání). Polypragmazie může mít za následek sníženou účinnost farmakoterapie, závažné nežádoucí účinky léků a zvýšení nákladů na zdravotní péči. Proto je třeba se této praxi vyhnout, zvláště u starších a senilních pacientů, kteří jsou náchylnější k polypragmázii. K řešení tohoto problému mají přispět inovované léčivé přípravky, které jsou polykomponentní a obsahují více účinných látek v jedné lékové formě. Tyto inovované léčivé přípravky mají zvýšit adherenci pacienta a bezpečnost užívaných léčiv. Na druhou stranu se staly také příčinou častých duplicit, kdy je pacientovi stejná účinná látka předepsána samostatně a dále i v polykomponentním přípravku, u kterého si lékař neuvědomí, že je stejné léčivo součástí daného přípravku. Tím se tedy naopak zvyšuje riziko pro pacienta z důvodu překročení jednotlivé či denní dávky.

Ve chvíli, kdy se jen jeden jediný lék stane zbytným, pak mluvíme o polypragmázii a tento stav je pro pacienta rizikový z různých důvodů:

Tento léčivý přípravek může způsobovat sám o sobě či v kombinaci s další léčbou **nežádoucí účinky**¹⁰, kterými by pacient vůbec nemusel trpět, kdyby daný lék neužíval. Zbytný lék může způsobovat **lékové interakce**¹¹, a tím ovlivňovat účinnost či bezpečnost dalších léků.

2.3.2 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinek je nezamýšlená nebo nepříznivá reakce po podání jednoho nebo více léčivých přípravků při normálních podmínkách použití, a to i když přípravek nebyl použit v souladu se souhrnem údajů o přípravku, a u níž je podezření, že vznikla v souvislosti s podáním léku. Nežádoucí účinek se může projevit, i pokud nebyla použita terapeutická dávka, např. alergická reakce typu I, při desenzibilizaci penicilinovým antibiotikem při podání subterapeutické dávky. Je nutné si uvědomit, že u všech léčiv, která mají farmakologický účinek, se mohou objevit nežádoucí účinky.

⁹ **Polypragmazie:** Stav, kdy je pacient léčen buď i jedním, ale neindikovaným léčivým přípravkem.

¹⁰ **Nežádoucí účinek:** Odezva na léčivý přípravek, která je nepříznivá a nezamýšlená.

¹¹ **Léková interakce:** Vzájemné působení dvou nebo více různých léčiv, které ovlivní působení a účinky alespoň jednoho z nich.

Nežádoucí účinky představují velmi heterogenní skupinu reakcí a mohou být klasifikovány dle různých kritérií:

- očekávanosti,
- závažnosti,
- prevence,
- frekvence výskytu (Tabulka 2.2),
- mechanismu vzniku (Tabulka 2.3).

I. Dělení dle očekávanosti

- a. **Neočekávaný** nežádoucí účinek je takový nežádoucí účinek, jehož povaha, závažnost nebo důsledek nejsou uvedeny v souhrnu údajů o přípravku (SPC)¹².
- b. **Očekávaný** nežádoucí účinek je uveden v SPC.

II. Dělení dle závažnosti

- a. **Závažný** nežádoucí účinek je každý nežádoucí účinek, který má za následek:
 - i. úmrtí pacienta,
 - ii. ohrožení života,
 - iii. vážné poškození zdraví,
 - iv. trvalé následky,
 - v. hospitalizaci nebo její prodloužení,
 - vi. vrozenou anomálii u potomků,
 - vii. jakékoli jiné zdravotní důsledky, které hlásící lékař považuje za závažné, např. významné omezení schopností pacienta. To se týká nežádoucích účinků uvedených v SPC ale i nových nežádoucích účinků neuvedených a dříve neznámých.
- b. Za **nezávažný** nežádoucí účinek jsou považovány všechny ostatní vyjma výše uvedených.

III. Dělení dle prevence

Prevencí je možné zabránit vzniku nežádoucích účinků léčiv v klinické praxi. Prevenci nežádoucích účinků lze měřit pomocí Schumockových a Thorntonových kritérií. Skóre má tři části: předejít, pravděpodobně předejít a nezabránit. Všechny odpovědi jsou kategorizovány jako „Ano“ nebo „Ne“. Nežádoucí účinky léku jsou považovány za „určité, kterým lze předejít“, pokud je odpověď „ano“ na jednu nebo více otázek v části A. Pokud byly všechny odpovědi negativní, pokračovali jsme k části B. Nežádoucí účinky lze „pravděpodobně předejít“, pokud je odpověď „ano“ na jednu nebo více otázek v sekci B. Pokud jsou všechny odpovědi záporné, pak jsme přešli k části C, což znamená, že reakci pravděpodobně nelze zabránit.

¹² **SPC**: Souhrn údajů u přípravku – písemné shrnutí informací o léčivém přípravku, které je součástí rozhodnutí o registraci léčivého přípravku a obsahuje informace podstatné pro jeho správné používání. (§3 odst.1)

U léčivých přípravků registrovaných v ČR jsou SPC k dispozici na webových stránkách www.sukl.cz v oddíle Léčiva nebo na webové stránce Evropské lékové agentury www.emea.europa.eu v oddíle Product information/Human medicines (texty i v češtině).

Kritéria Schumocka a Thorntona:

Část A: Rozhodně se tomu dá předejít

- Byla v anamnéze alergie nebo předchozí reakce na lék?
- Byl použitý lék nevhodný pro klinický stav pacienta?
- Byla dávka, cesta nebo frekvence podávání nepřiměřená věku, hmotnosti nebo chorobnému stavu pacienta?
- Byla zdokumentována koncentrace toxického sérového léku nebo laboratorní monitorovací test?
- Byla známa léčba nežádoucích účinků léků?

Část B: Pravděpodobně se dá předejít

- Nebylo provedeno terapeutické monitorování léků nebo jiný nezbytný laboratorní test?
- Byla léková interakce zapojena do lékové reakce?
- Byla v reakci na lék zahrnuta špatná compliance?
- Nebyla pacientovi předepsána nebo podávána preventivní opatření?

Oddíl C: Nelze předcházet

- Pokud nejsou splněna všechna výše uvedená kritéria.

Vezměte prosím na vědomí, že v **Schumock-Thorntonových kritériích** se bere v úvahu mnoho dříve vysvětlených konceptů.

Prevenci nežádoucích účinků léků lze využít k posouzení a navržení potenciálních opatření ke zlepšení, která lze implementovat na úrovni klinického centra k optimalizaci řízení bezpečnosti a kvality léčby pacienta. Například nárůst alergických nežádoucích reakcí na léky, kterým lze předejít, by mohl vyvolat hodnocení toho, jak jsou výstrahy vyhodnocovány ve zdravotních záznamech pacienta a jak jsou tyto výstrahy posuzovány při předepisování.

IV. Dělení dle frekvence výskytu

Tabulka 2.2: Klasifikace NÚ dle frekvence výskytu

| Četnost NÚ | Počet případů na pacienta |
|--------------|-------------------------------|
| Velmi časté | více než 1/10 pacientů |
| Časté | více než 1/100 pacientů |
| Méně časté | 1/100 až 1/1 000 pacientů |
| Vzácné | 1/1 000 až 1/10 000 pacientů |
| Velmi vzácné | 1 na více než 10 000 pacientů |

V. Dělení dle mechanismu vzniku

Tabulka 2.3: Klasifikace NÚ dle mechanismu vzniku

| Typ | Popis | Příklad |
|-----------------------|---|---|
| A – augmented | vyvolané stejným mechanismem jako účinky terapeutické | Insulin → hypoglykémie antikoagulancia → krvácení |
| B – bizarre | jsou vyvolány genetickým mechanismem (idiosynkrazie) nebo imunologickým mechanismem (alergie) | anafylaktická reakce na podání penicilinového antibiotika plicní fibróza při terapii amiodaronem – alergická reakce typu III |
| C – chronic | jsou vyvolány dlouhodobým užíváním | prednison → iatrogenní Cushingův syndrom; laxativa → dysfunkce tráv. traktu |
| D – delayed | projevují se po delší době latence | mutageneze – cytostatika ze skupiny alkylujících látek. teratogeneze – thalidomid, 1960 → fokomélie kancerogeneze – cyklofosfamid |
| E – end-of-use | syndrom z vysazení léčby | tachykardie po vysazení betablokátorů adrenokortikální insuficience po vysazení glukokortikoidů |

Celkově sledování nežádoucích účinků léku zahrnuje několik kroků:

1. Identifikace nežádoucích účinků léku.
2. Posouzení kauzality mezi léčivem a podezřelou reakcí pomocí algoritmů kauzality.
3. Dokumentace nežádoucího účinku léku ve zdravotnické dokumentaci pacienta.
4. Hlášení závažných nežádoucích účinků léku střediskům farmakovigilance/regulačním orgánům.

Existuje několik kauzálních algoritmů. Nejznámější z nich je Naranjův algoritmus. Mezi další algoritmy patří Karsch a Lasagna, WHO-Uppsala. Kromě toho existují specifické algoritmy, jako je Rumackův algoritmus pro jaterní toxicitu. Všechny algoritmy jsou založeny na těchto jednoduchých principech: chronologie, dříve publikované studie/kazuistiky, reakce na přerušení léčby, reakce na znovuzavedení medikace, alternativní vysvětlující příčiny.

Zákon o léčivech klade povinnost lékařům a ostatním zdravotnickým pracovníkům hlásit všechny neočekávané a závažné nežádoucích účinky, dokonce i pouhé podezření na ně. Kromě podezření na závažné nebo neočekávané nežádoucí účinky je nutné hlásit i jiné skutečnosti související s použitím léčivého přípravku, které jsou závažné pro zdraví pacientů. Jinými skutečnostmi jsou myšleny například případy předávkování, zneužití nebo nesprávného užití, ať úmyslného či neúmyslného, lékové interakce. V takovém případě je nutné nasbírat co nejvíce informací, aby bylo možno chybnému užívání léčivých přípravků a jeho důsledkům předcházet. Také je třeba v opodstatněných a závažných případech hlásit neúčinnost léčivých přípravků, což se týká především vakcín a hormonální antikoncepce. Mezi skutečnosti, které je třeba hlásit, spadají i podezření na závady v jakosti léčivých přípravků, které se projeví nežádoucím účinkem.



V současnosti existuje několik možností, jak nahlásit nežádoucí účinky Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv. Pro hlášení podezření na nežádoucí účinek slouží formulář CIOMS, který je ke stažení na www.sukl.cz, sekce Léčiva, oddíl Farmakovigilance, pododdíl Formuláře pro hlášení nežádoucích účinků, nebo jej na vyžádání zašle oddělení farmakovigilance SÚKL (farmakovigilance@sukl.cz) nebo je možné hlásit přes [elektronický formulář](#) nebo [papírovým formulářem](#) nebo jiným způsobem kontaktování Státního ústavu pro kontrolu léčiv.

Součástí hlášení je povinnost lékařů poskytnout součinnost při ověřování skutečností souvisejících s podezřením na nežádoucí účinek a na vyžádání zpřístupnit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv dokumentaci, včetně dokumentace obsahující osobní údaje.

Hlášení od zdravotníků jsou označována jako spontánní hlášení. Dalším typem hlášení, které SÚKL dostává a která jsou vyhodnocována, jsou hlášení od držitelů rozhodnutí o registraci, kteří mají povinnost hlásit tyto nežádoucí účinky.

Hlášení o podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků představují jeden ze základních nástrojů **farmakovigilance**¹³.

Farmakovigilanční systém se skládá ze tří na sebe navazujících kroků:

1. Sledování užívání léčivých přípravků v každodenní klinické praxi tak, aby bylo možné rozpoznat dříve nerozpoznané nežádoucí účinky nebo změnu charakteru nežádoucích účinků.
2. Zhodnocení poměru rizik a přínosů léčivých přípravků, které slouží pro rozhodnutí, jaká akce, pokud je nutná, je nezbytná k bezpečnějšímu používání léčivých přípravků.
3. Poskytování informací zdravotnickým pracovníkům a pacientům pro zlepšení bezpečného a efektivního používání léčivých přípravků.

K samotnému zhodnocení rizika a přínosů u konkrétního léčiva jsou využívány různé zdroje informací:

- Spontánní hlášení nežádoucích účinků od zdravotnických pracovníků a pacientů.
- Klinická hodnocení a epidemiologické studie.
- Publikovaná světová medicínská literatura.
- Farmaceutické společnosti.
- Zdravotnické a populační statistiky.

¹³ **Farmakovigilance:** Je vědní obor zabývající se odhalováním a hodnocením nežádoucích účinků a rizik spojených s užíváním léčivých přípravků před a po jejich uvedení na trh a provádění bezpečnostních opatření s cílem zamezit těmto rizikům. Jendá se o dohled nad léčivými přípravky směřující k zajištění bezpečnosti a co nejpříznivějšího poměru rizika a prospěšnosti léčivého přípravku.

- Informace o spotřebách léčivých přípravků.

Farmakovigilance kombinuje všechny výše uvedené, aby bylo možné rozhodnout, zda daný léčivý přípravek získá povolení k registraci nebo naopak bude léčivo staženo z trhu z důvodu nedostatečné bezpečnosti. Na vyhodnocení farmakovigilačních výsledků navazují regulační opatření, která mohou mít různý charakter v důsledku závažnosti zjištění. Může jít o:

- Úpravu textů provázejících léčivé přípravky (SPC a příbalový leták) – doplnění upozornění na nežádoucí účinky a případně na možnost jejich prevence; zavedení patientských karet, změnu primárního a sekundárního obalu.
- Omezení indikací pro použití léčivého přípravku.
- Změna dávkování.
- Změna výdeje (např. volně prodejný přípravek na přípravek vydávaný pouze na lékařský předpis, ale i naopak).
- Stažení léčivého přípravku z trhu a odejmutí jeho registrace (např. rofekoxib).

Farmakovigilance je jedinou možností, jak zajistit v klinické praxi bezpečná a účinná léčiva. Ačkoli jsou léčivé přípravky před jejich registrací přísně hodnoceny z hlediska bezpečnosti ve všech fázích klinických hodnocení, jsou tato data omezena. Podmínky, za kterých jsou léky v klinických hodnoceních studovány a podmínky, za kterých jsou pacienti zařazováni, nemusí nutně odpovídat způsobu, jak jsou léky používány v klinické praxi po uvedení na trh. V době udělení registrace je přípravku vystaven relativně nízký počet pacientů po omezenou dobu. Na tento fakt je potřeba myslet vždy, když je předepisován nový lék, kterému byla právě udělena registrace, a zvláště se zaměřit na sledování jeho bezpečnostního profilu v reálné klinické praxi.

2.3.3 Lékové interakce

O lékové interakci mluvíme v samostatné kapitole 3.

2.3.4 Role klinického farmakologa/farmaceuta v multidisciplinárním týmu

Aby se předešlo vzniku nežádoucích účinků a lékových interakcí anebo se minimalizoval jejich dopad na pacienta, je nutné pravidelně revidovat a opakovaně hodnotit nastavenou léčbu s tím, zda užívané léky pacient stále potřebuje a zda se farmakoterapie nedostala do začarovaného kruhu, kdy se nežádoucí účinek jednoho léku řeší podáním druhého léku, který způsobí další nežádoucí účinek, který je opět řešen nasazením třetího léku, až do fáze, kdy ani lékař ani pacient nevědí, proč užívá konkrétní léky. Snahou by mělo být jednak získat kompletní informace o všech lécích a potravinových doplncích, které pacient užívá a zhodnotit je např. ve spolupráci s klinickým farmaceutem či farmakologem, který může objektivně posoudit potřebnost všech léků a riziko vzniku lékových interakcí, nežádoucích účinků apod.

Rozdíl mezi klinickým farmaceutem a klinickým farmakologem je jednak v typu vysokoškolského vzdělání, kdy klinický farmaceut je absolvent farmaceutické fakulty, za to klinický farmakolog je absolventem lékařské fakulty. Dále jsou rozdíly v právech, kdy klinický farmakolog lékař může vystavovat recepty, ale klinický farmaceut nikoli. Zásadním rozdílem je také nastavení zodpovědností, které vychází z aktuálně platné legislativy, kdy lékař je zodpovědný za léčbu pacienta, kdežto farmaceut má roli poradní, je zodpovědný za svá

doporučení, nikoli však za farmakoterapii samotného pacienta. V samotné náplni práce zásadní rozdíly nejsou. Úkolem klinického farmaceuta/farmakologa je:

- posouzení farmakoterapie hospitalizovaných či ambulantních pacientů z různých hledisek:
 - indikace, kontraindikace, duplicity, zvolené dávky,
 - rizika lékových a potravinových interakcí a posouzení jejich klinické významnosti, prevence nežádoucích účinků léčiv a jejich monitorování,
 - vhodnost podávaného léčiva vzhledem ke komorbiditám pacienta, absence léčiva s ohledem na komorbidity pacienta,
- konzultace indikace léčiv s ošetřujícím lékařem,
- sledování medikace pacienta a posuzování příčinné souvislosti mezi změnami v průběhu onemocnění a současnou medikací,
- návrhy úprav dávkování vybraných léčiv na základě stanovených plazmatických hladin a na základě farmakokinetických parametrů pacienta ve spolupráci s biochemiky a mikrobiology,
- revize a optimalizace farmakoterapeutických doporučených postupů a standardů lůžkových oddělení, související s bezpečným podáváním a užíváním léčiv na lůžkových odděleních,
- spolupráce na lékové politice může pozitivně přispívat k ušetření nákladů za léky tím, že bude využívat principy farmakoekonomiky při své denní práci.

Aplikační cvičení:

Část 1: Pacientka 49 let s anamnézou epilepsie, byla přijata na urgentní příjem pro třes, ataxii, bolest hlavy, poruchu vnímání a zvýšenou křečovou aktivitu. Pacientka dlouhodobě užívá fenytoin 300 mg denně, klonazepam 6 mg večer a imipramin 50 mg ráno a večer. Imipramin byl nasazen před 14 dny.

Jak byste postupovali při léčbě této pacientky?

Řešení

Pravděpodobně se jedná o toxicitu fenytoinu, protože popsané nežádoucí účinky odpovídají předávkování. Proto je namístě:

- Odběr vzorku pro TDM ke zjištění aktuální hladiny fenytoinu.
- Dočasné přerušení podávání fenytoinu.
- Případné nasazení jiného antikonvulziva dle klinického stavu (např. levetiracetam, valproát), které dosahuje ihned terapeutické koncentrace.

O jaký typ nežádoucího účinku fenytoinu se jedná – Ne/očekávatelný, ne/závažný?

Řešení

Třes, ataxie, bolest hlavy, poruchu vnímání a zvýšená křečová aktivita – jsou nežádoucí účinky popsané v SPC – tedy očekávatelné, ale závažné – protože vedly k hospitalizaci pacientky. Z tohoto důvodu by měly být NÚ nahlášené na SÚKL.

O jaký účinek jde dle mechanismu vzniku?

Řešení

A – Augmented – v závislosti na dávce, projev na CNS.

Část 2: Hladina celkového fenytoinu byla 40 mg/l (volná frakce v tomto zdravotnickém zařízení není stanovována).

Jak byste interpretovali výsledky TDM?

Řešení

- Aktuální hladina je mimo referenční meze terapeutické hladiny (10–20 mg/l).
- Hladina fenytoinu při poslední návštěvě (před 3 měsíci) byla 12 mg/l.
- Dotaz na pacientku, zda neužívala větší množství fenytoinu.

Část 3: Pacientka udává, že dávku nezvýšila ani neužívala lék častěji.

Jaký je důvod zvýšené hladiny fenytoinu?

Řešení

Pravděpodobně se jedná o lékovou interakci, kdy imipramin je inhibitorem jaterního CYP450 isoenzymu CYP2D6 a 2C19 a fenytoin je substrátem. Inhibicí metabolismu fenytoinu může docházet ke zvýšení plazmatických hladin fenytoinu.

Kde si mohu ověřit příčinu výše popsané lékové interakce?

Řešení

- Kontaktuji klinického farmaceuta/farmakologa.
- Použiji dostupnou důvěryhodnou lékovou databázi – Micromedex, Lexicomp, web drugs.com, AISLP,...
- Ověřím v nějakém odborném článku.

Toto tvrzení podporuje klinická zkušenost, kdy při současné terapii fenytoinu a fluoxetinu může dojít k lékové interakci od 1–42 dnů od současného podání viz [zde](#), [zde](#) a [zde](#).

Jaká preventivní opatření navrhu?

Řešení

- Pacientku upozorním, že při jakékoli změně farmakoterapie by měla kontaktovat svého ošetřujícího lékaře, neurologa a požádat o častější monitoring.
- Pacientku upozorním na případné potravinové a nápojové lékové interakce s fenytoinem:

Fenytoin by měla užívat na lačno, během léčby se nesmí užívat jakékoli alkoholické nápoje.

Část 4: Možný závěr kazuistiky

Fenytoin bude vysazen, odhad délky vysazení či termín kontrolního odběru může být konzultován s KF/F, poté bude terapie fenytoinem pokračovat pravděpodobně ve sníženém dávkování (nikoli 300 mg/den, ale dle kvantifikace interakce), s ohledem na nelineární kinetiku ale ani KF/F nedokáže přesně stanovit, proto je třeba opakované odběry do dosažení steady state.

Dále bychom mohli doporučit s ohledem na očividně dlouhodobější terapii fenytoinem a věk prevenci osteoporózy substitucí vápníku a vit.D.

Ke zvážení dále zůstává volba antidepresiva u epileptické pacientky, vzhledem k epileptogennímu potenciálu imipraminu. Je možné navrhnout změnu antidepresiva za léčivo s menším interakčním potenciálem např. ze skupiny SSRI (citalopram) – více [zde](#). Dále se zde otevírá otázka převodu jednoho antidepresiva na druhé.

POZNÁMKA: Mezi další interakční databáze související s COVID-19 patří například [tato](#).

2.4 Použití léčiv v režimu off-label

Zákon o léčivech č. 378/2007 Sb. § 8 odst. 4 umožňuje lékařům ve výjimečných případech, aby použil lék způsobem, který není schválen v rámci registračního procesu, mimo SPC.

Rozdíl oproti SPC může být v:

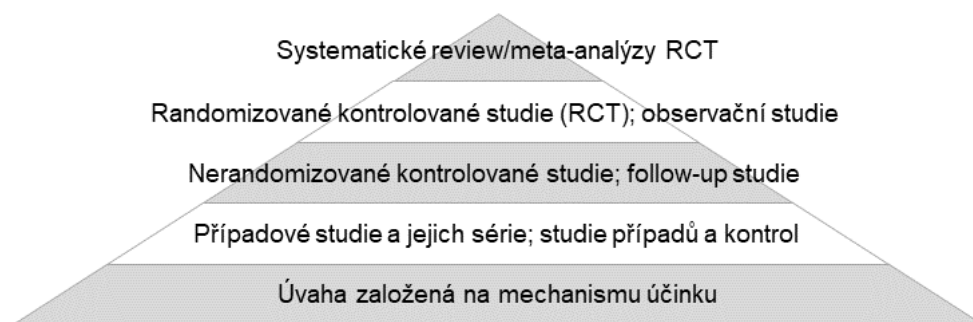
- Indikaci.
- Dávkování.
- Populaci.
- Kombinaci s jinými LP.
- Aplikaci.
- Zacházení.

Jedná se o použití léčiva v režimu off-label a tento postup musí být vždy odůvodněný a nesmí se jednat o non-lege artis léčbu. Pacient, případně zákonný zástupce, musí být s tímto postupem off-label léčby seznámen a musí s ním souhlasit, což se dokládá informovaným souhlasem. Doklad o souhlasu pacienta s užitím off-label léčby musí být evidován ve zdravotních záznamech.

Situace, kdy může být lék použitý off-label:

- registrovaný lék potřebných terapeutických vlastností není distribuován nebo není dostupný a zároveň tento způsob použití je dostatečně odůvodněn vědeckými poznatky.

Lékař vypracovává odůvodnění pro použití léku off label, které je dostatečně vědecky podloženo, k čemuž nejčastěji využívá tyto typy informací (viz Obrázek 2.1):



Obrázek 2.1: Typy informací dle úrovně vědeckého podkladu. Přepřacováno dle Dicenso A, et al. Evid Based Nurs. 2009;12(4):99–101.

Dále jsou využívány doporučené postupy či stanoviska odborných společností, ideálně podložené klinickou evidencí. Roste tak důležitost medicíny založené na důkazech (EBM) a role léčebných postupů odborných společností. Při využívání dat z klinických studií je nutné mít na paměti rozdíly mezi klinickými studiemi a klinickou praxí. Kontrolované klinické studie probíhají po omezenou dobu a většinou zahrnují vybranou skupinu pacientů, která se může značně lišit od pacientů v klinické praxi. Zavádějící pak mohou být nerandomizované studie či studie s nevhodně zvoleným dávkováním.

Na základě žádosti může SÚKL stanovit úhradu u registrovaného léčivého přípravku, když je použitý off-label, pouze pokud je používán v ambulantní péči a pokud:

1. Je použití dostatečně odůvodněno současným vědeckým poznáním
a zároveň
- 2a. je použití LP jedinou možností léčby,
nebo
- 2b. je nákladově efektivní ve srovnání se stávající léčbou.

Žádost se podává na základě § 16 zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů. Lékař či samotný pojištěnec žádá prostřednictvím příslušného formuláře Žádanka o schválení (povolení) léčivého přípravku – ZP-výkonu-ostatní (tiskopis VZP-21) – [zde](#), společně s žádostí zašle aktuální lékařskou zprávu, zdůvodnění žádosti a předběžnou cenovou kalkulaci, kterou poskytne lékárna, která léčivý přípravek v případě schválení žádosti vydá (ať už formou receptu pacientovi, nebo formou žádanky přímo do ordinace lékaři). Pro pacienty neexistuje předepsaný formulář, případná žádost může být formou dopisu, s přiloženou aktuální lékařskou zprávu. Chybějící náležitosti si zdravotní pojišťovna vyžádá přímo od ošetřujícího lékaře.

Stanovení úhrady pro off label použití léčiva může probíhat na SÚKLu ve 2 režimech, buď v individuálním správním řízení, nebo revizním správním řízení. Vždy jsou posuzována následující hlediska:

- Závažnost onemocnění.
- Terapeutická účinnost a bezpečnost.
- Postavení v klinické praxi.
- Srovnání se stávající terapií (může být i „best supportive care“, nefarmakologické postupy atd.).
- Nahraditelnost jinou terapií.
- Analýza nákladové efektivity (NEF) a analýza dopadu do rozpočtu (BIA).

Pokud při léčbě off-label, vznikne pacientovi škoda na zdraví, zodpovědnost nese zdravotnické zařízení.

Nejčastějšími obory medicíny, kde jsou léčiva předepisována off-label je intenzivní medicína a pediatrie, zejména pak dětská onkologie, kdy nádory u dětí nejsou ve většině totožné s nádory dospělých a vyžadují personalizovanou léčbu. Komerční studie nových léků nebyly v dětské onkologii v minulosti prováděny. Doporučené postupy jsou založeny na výsledcích nekomerčních klinických studií, prováděných v dětské onkologii od šedesátých let. Regulačními úřady jsou vyvíjeny tlaky na výrobce léčiv, aby prováděli registrační studie také na pediatrické populaci, ale zlepšení se dostavuje jen velmi pomalu. Lékaři tedy nemají jinou možnost než předepisovat léky off label. V pediatrii je pak samostatným úkolem odvozování dávek pro děti ze studií s dospělými pacienty bez znalostí farmakokinetiky konkrétního léku v dětském věku, která může být odlišná. Tyto otázky pak v praxi pomáhá řešit klinický farmaceut/farmakolog.

Na druhou stranu je nutné si přiznat, že použití některých léčiv, užívaných v off-label indikacích, není dostatečně vědecky zdůvodněno a chybí evidence o jejich prospěšnosti. Vystávají tak otázky o dostatečné účinnosti a bezpečnosti, a také je to důvodem zdráhání revizních lékařů a pojišťoven dané léky uhradit.

Použití ze soucitu:

Použití ze soucitu je léčebná možnost, která umožňuje použití neregistrovaného léku. Za přísných podmínek mohou být léčiva ve vývoji zpřístupněny skupinám pacientů, kteří trpí onemocněním bez uspokojivých výsledků aktuálně registrovaných léčivých přípravků a kteří nejsou způsobilí pro klinické studie.

3 Lékové interakce

Lenka Součková

Lékové interakce jsou při dnešním přístupu k farmakoterapii všudypřítomné. To ovšem neznamená, že se vždy jedná o negativní jev. Naopak, lékových interakcí často využíváme při kombinační terapii ke snížení dávek jednotlivých léčiv, a tím i snížení potenciálních nežádoucích účinků. V rámci tohoto studijního materiálu se zaměříme na klasifikaci a dělení lékových interakcí, v komplementární přednášce pak budeme řešit management různých typů lékových interakcí a doporučení pro praxi.

Předpokládané znalosti:

- Pojmy lékové interakce, farmaceutická inkompatibilita, mechanismy vzniku lékových interakcí, nežádoucí účinky léčiv, klasifikace lékových interakcí – dle závažnosti, rozdělení léčiv ve vztahu k cytochromu P450 a P-glykoproteinu, lékové interakce s potravinami, nápoji a doplňky stravy.

Zkuste si zodpovědět následující otázky či odpovědi vyhledejte:

1. Jak mohou vypadat projevy lékových interakcí?
2. Jaké léky patří mezi inhibitory, induktory, substráty cytochromu P450 a jeho forem?
3. U jakých léků dochází k enterohepatální cirkulaci a jaký důsledek můžeme očekávat při narušení enterohepatální recirkulace léky?

3.1 Lékové interakce – definice, rozdělení, význam

Definice lékové interakce:

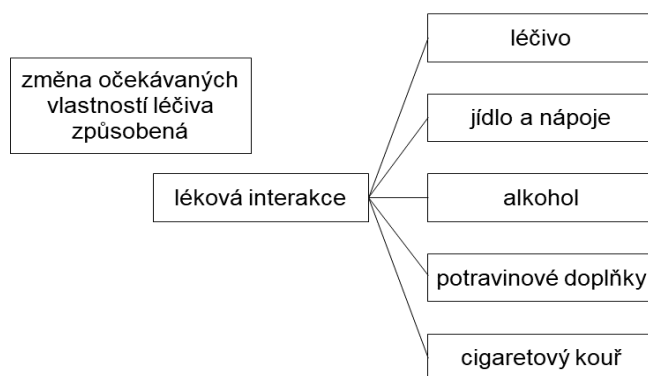
stav, kdy dochází k ovlivnění farmakokinetických či farmakodynamických vlastností jednoho léčiva druhým léčivem, obsahovou látkou potravin a nápojů, či doplňku stravy.

Na základě výše uvedené definice bychom se mohli domnívat, že léková interakce má pouze jednosměrný charakter – tedy, že první léčivo ovlivní druhé, ale druhé nemá žádný vliv na první (např. levodopa a karbidopa). V praxi se ale můžeme setkat se situacemi, kdy na sebe léčiva působí vzájemně, obousměrně (např. sulfamethoxazol a trimetoprim).

V širším pojetí (Obrázek 3.1) můžeme vnímat lékové interakce nejen mezi dvěma či více léčivy, ale také jako interakci mezi léčivem a stravou, alkoholem, kouřením. Lékové interakce mohou vznikat i při kombinaci léčiv s doplňky stravy. V souvislosti s rostoucí preskripcí, četnější polymorbiditou a vyšší spotřebou doplňků stravy, představují lékové interakce významné riziko pro pacienta, které by nemělo být podceněno. Jejich opomíjení může vyústit až v reálné poškození zdraví pacienta. Je proto nezbytné se při odběru farmakologické anamnézy zaměřit i na specifika stravy a užívání rozličných doplňků stravy či samoléčbu léčivými rostlinami.

Nejvíce rizikový moment pro vznik lékových interakcí nastává, pokud se do chronické farmakoterapie nasazují nová léčiva. Mezi další rizikové faktory řadíme věk pacienta, polymorbiditu, sníženou funkci eliminačních/metabolizačních orgánů, genetický polymorfismus.

Prevalence lékových interakcí se v rámci klinických studií liší. Někteří autoři zjistili v souvislosti s daným nastavením klinické studie prevalenci více než 40 % (Cruciol-Souza JM, et al. J Pharm Pharm Sci. 2006;9(3):427–33), zatímco jiní autoři zjistili prevalenci v rozmezí od 8,34 % do 100 % a 80,5 % až 90,5 % u starších pacientů (de Oliveira LM, et al. Eur J Hosp Pharm. 2021;28(1):4–9). Jde tedy o závažný problém a je třeba jej vždy brát v úvahu. Jedním ze způsobů, jak se vyhnout přehlížení lékových interakcí, je například vzít v úvahu tuto potenciální diagnózu při provádění diferenciální diagnózy klinického obrazu (tj. může léková interakce vysvětlit tento klinický obraz?)



Obrázek 3.1: Možnosti vzniku lékových interakcí mezi léčivem a dalšími interagujícími látkami

Dělení lékových interakcí může být založeno na různých klasifikačních hlediscích. Pro lepší orientaci v následujícím textu uvádíme nejprve klasifikaci dle obecného farmakologického principu, dále dle klinického důsledku, závažnosti a naposled dle mechanismu ve vztahu k organismu. Jednotlivá dělení se samozřejmě prolínají. Dalším způsobem je již zmíněné dělení dle charakteru produktu obsahujícího interagující prvek. Byť se na první dojem může jevit dělení lékových interakcí příliš teoretické, jeho znalost a pochopení vzniku lékových interakcí nám může napomoci při jejich identifikaci, ale hlavně prevenci interakcí či využití interakcí v pozitivním smyslu.

3.1.1 Rozdělení lékových interakcí dle farmakologického principu:

Lékové interakce se mohou projevovat synergistickým anebo antagonistickým účinkem nebo se účinek interagujících léčiv může kvalitativně modifikovat.

Prvním typem projevu lékové interakce je **synergismus**, kdy dochází k souhlasnému působení dvou i více látek, které mají podobný účinek. Dochází k zesilování účinku dvou i více látek současně podávaných:

- **Adice** je stav, kdy výsledný účinek odpovídá součtu účinků obou látek. Někdy také nazývaný **sumace**. Příkladem může být kombinace penicilinového antibiotika amoxicilinu a klavulanové kyseliny jako inhibitoru betalaktamázy. Díky této fixní kombinaci se dosahuje vyšší stability a tím i účinnosti ve srovnání se situací, kdy je amoxicillin podáván sám.
- **Potenciace** je stav, kdy výsledný účinek odpovídá násobku účinků jednotlivých léčiv. Dochází k mnohonásobnému zvětšení efektů. Díky potenciaci je možné v praxi snížit dávky jednoho nebo obou léčiv, protože se díky kombinaci násobně zvyšuje účinek. Například v praxi běžné kombinace protinádorových léčiv s různými mechanismy

účinku, umožňují celkově nižší dávky jednotlivých léčiv a současně tyto kombinace vedou k lepšímu efektu ve srovnání s monoterapií vyššími dávkami. Dalším příkladem je kombinace paracetamolu s dalšími analgetiky (tramadol) či ko-analgetiky (kofein), kdy díky nižším dávkám paracetamolu snižujeme riziko vzniku hepatotoxicity a současně dosahujeme lepšího analgetického účinku. Velmi často využíváme potenciace v léčbě infekcí, kdy kombinujeme různá antibiotika, např. kombinace bakteriostatického sulfametoxazolu s bakteriostatickým trimetoprimem mění jejich společné působení na baktericidní. V praxi je zavedená opět fixní kombinace kotrimoxazol.

Antagonismus je protichůdné působení dvou či více léčiv. Přidáním antagonisty se účinek agonisty potlačí (oslabí) eventuálně úplně zvrátí. Příkladem nekompetitivního antagonismu je kombinace NSAIDs a ACEI nebo heparinu a protaminu. Receptorový antagonismus je pak zaměřen na kompetici o obsazení receptoru – např. naloxon a fentanyl či atropin s fyzostigminem. Jaký účinek, kterého léčiva převáží, záleží na více faktorech: afinita k receptoru, koncentrace léčiva a s tím související kompetice, reverzní či ireverzibilní vazba na receptoru.

3.1.2 Rozdělení lékových interakcí dle klinického důsledku:

Z definice lékové interakce, která hovoří o vzájemném ovlivnění farmakodynamických a/nebo farmakokinetických vlastností léčiv, vyplývá, že lékové interakce mohou mít dopad na pacienta **příznivý** či **nežádoucí**.

V praxi lze lékových interakcí **v pozitivním smyslu** využít ke **snížení výskytu nežádoucích účinků** spojených s farmakoterapií (např. díky potenciaci, znásobení účinků, si v některých případech můžeme dovolit snížit dávku léku, a tím předejít toxicitám souvisejícím s koncentrací), případně lze využít **antagonistického působení k zmírnění projevů toxicity** (např. u kombinace metotrexátu a leukovorinu, kombinace protaminu při toxicitě a ke zvrácení účinku heparinu) či při terapii otrav podáním antidota – viz Tabulka 3.1.

Tabulka 3.1: Příklady pozitivních interakcí ve smyslu antidot při intoxikaci

| Toxická látka | Antidotum |
|--|--|
| Amanita phalloides, tetrachlormetan, paracetamol | silibin, N-acetylcystein |
| opioidy | naloxon |
| atropin | fysostigmin |
| benzodiazepiny, zolpidem | flumazenil |
| digoxin | specifická protilátka proti digoxinu (DigiFab) |
| glykoly, methanol | etanol, fomepizol |
| anticholinesterázová otrava (estery kyseliny fosforečné, organofosfáty, karbamáty) | atropin |
| warfarin, antikoagulační rodenticidy | vitamin K |
| nefrakcionovaný heparin, LMWH | protamin |
| organofosfáty | atropin, oximy |
| deriváty sulfonylurey | glukóza |

Aplikační cvičení:

Vyjmenujte indikace, ve kterých se často využívají v pozitivním slova smyslu lékové interakce a využívá se tak synergický účinek současně podávaných léků.

Řešení

Četných lékových kombinací se využívá v protinádorové léčbě, léčbě hypertenze, bolesti či astmatu. Velmi časté vzájemně výhodné kombinace léků jsou v léčbě infekcí.

Mnohem častější je ale obecné vnímání lékových interakcí **v negativním smyslu**, kdy jsou brány na zřetel jako nežádoucí stav, který může ohrozit zdraví pacienta (lékové interakce mohou být příčinou hospitalizace, mohou ji prodloužit a mohou mít i fatální důsledky) a kterému chceme předcházet. Lékové interakce pak logicky souvisí s počtem léčiv – se zvyšujícím se počtem současně podávaných léčiv se zvyšuje procento výskytu lékových interakcí a zvyšuje se i procento výskytu s nimi souvisejících nežádoucích účinků. Pravděpodobnost interakcí narůstá s počtem podaných léčiv exponenciálně; riziko vzniku lékových interakcí je více než 40 %, pokud je podáno za den více jak 8 léčiv. Interakce jsou pravděpodobnější u léků, které se metabolizují přes cytochrom P450, jsou substrátem transportérů a navazující nežádoucí účinky jsou pravděpodobnější u léčiv, která mají úzkou terapeutickou šíři. K popisu této situace se často používá termín „lékové interakce“ nebo DDI (Drug-Drug Interaction).

Aplikační cvičení:

Definujte terapeutickou šíři. Vyjmenujte alespoň 3 léčiva s úzkou terapeutickou šíří?

Řešení

Terapeutická šíře se vyjadřuje rozdílem mezi dávkou toxickou a efektivní (TR50 – ED50, koncentrace, které vyvolávají toxicitu nebo účinnost u 50 % léčených subjektů, v daném pořadí). Jde např. o digoxin, warfarin, heparin, enoxaparin, vankomycin, fenytoin, valproát, takrolimus, mykofenolát mofetil.

3.1.3 Rozdělení lékových interakcí dle závažnosti:

Výše uvedená závislost počtu lékových interakcí, potažmo nežádoucích účinků, na počtu užívaných léčiv má samozřejmě jednu velkou mezeru, a to je závažnost lékové interakce. Ne každá léková interakce je klinicky významná. Řada lékových interakcí uváděných v literatuře je zmíněna na teoretickém podkladu, ale v praxi nemají klinickou relevantnost. Ve většině případů je dostatečné lékové interakce, resp. jejich případný projev monitorovat. Důležité je vědět o případné lékové interakci. Pro praxi je zásadní věnovat pozornost zejména těm lékovým interakcím, které jsou klinicky významné. Skutečně kontraindikovaných kombinací léčiv je v důsledku jen několik. Je vhodné se zaměřit právě na léky s úzkou terapeutickou šíří, u kterých změna v účinku v důsledku lékové interakce má zásadní dopad na zdraví pacienta, ať už ve smyslu závažných NÚ (krvácení po warfarinu) či selhání farmakologického účinku (např. selhání protinádorové léčby u tyrozinkinázových inhibitorů).

Existuje řada systémů, jak lékové interakce klasifikovat z hlediska závažnosti. V řadě informačních zdrojů se setkáte s pětistupňovou klasifikační škálou, která využívá buď

označení číslem 1–5 či písmeny A, B, C, D, X spolu se slovním hodnocením: 1 – nezávažná; 2 – málo závažná; 3 – středně závažná; 4 – závažná; 5 – velmi závažná). Podrobněji v Tabulce 3.2:

Tabulka 3.2: Klasifikace nežádoucích lékových interakcí z hlediska závažnosti

| Hodnocení rizika | Popis | Management |
|------------------|---|--------------------------|
| A | Dosavadní informace neprokazují ani farmakokinetické ani farmakodynamické lékové interakce mezi danými léčivy | Žádná interakce |
| B | Konkrétní léčiva se mohou vzájemně ovlivňovat, ale na základě nízké či žádné evidence tato kombinace nevede ke klinicky významným interakcím | Není potřeba žádné akce |
| C | Kombinace léčiv může vést ke klinicky významným interakcím. Lze ponechat pouze pokud výhody dané kombinace léčiv převyšuje nad jejími riziky | Monitorace léčby |
| D | Je nutné provést vyšetření pacienta k potvrzení, zda u dané kombinace léčiv převyšují výhody nad rizika, v opačném případě je nutné terapii upravit | Upravit léčebný režim |
| X | Rizika spojená s danou kombinací léčiv obvykle převyšují nad výhodami. | Zabránit kombinaci léčiv |

V některých případech je podání dvou léčiv tak nebezpečné, že výrobce jednoho nebo obou léčiv považuje tuto kombinaci za kontraindikovanou (např. ticagrelor a klaritromycin). V jiných případech je uvedeno, že "lékař musí zvážit přínosy a rizika léčby u konkrétního pacienta". Aby tak mohl odpovědně učinit, musí lékař podrobně znát nejen konkrétního pacienta, ale i konkrétní lékovou interakci. V tom případě by se měl opírat o zjištění, co se přihodilo jiným pacientům v podobné situaci, tedy by měl prostudovat odborné publikace popisující výsledky klinických studií a kazuistiky popsané v odborné literatuře. Další možností je využít konziliární služby klinického farmakologa či klinického farmaceuta.

Aplikační cvičení:

Pacientka, 57 let, chronicky 3 roky užívá warfarin 3 mg 1× denně 5 dní a 2 dny pauza. Při kontrole dochází k prodloužení INR na 3,8. Z farmakologické anamnézy vyplynulo, že pacientka začala před 2 týdny užívat glukosamin na bolestivé kolenní klouby.

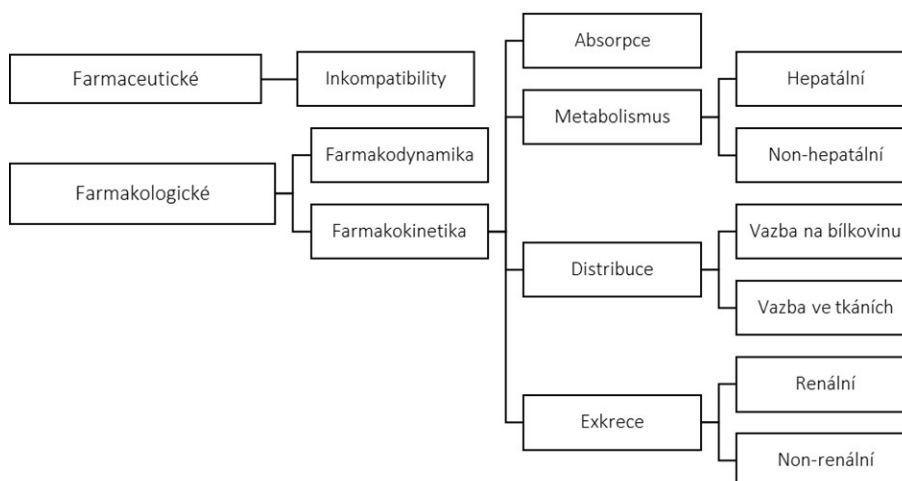
1. Je možné, že zvýšení INR způsobil glukosamin?
2. Měla by tato reakce být hlášena na SÚKL jako součást farmakovigilančního hlášení?
3. Jak byste situaci řešili?

Řešení

1. Pravděpodobnost této interakce je velmi nízká, ač časově by souvislost dávala smysl. Glukosamin velice často užívaný potravinový doplněk na bolest kloubů a existují publikované kazuistiky jednotlivých pacientů, kterým užívání glukosaminu v kombinaci s warfarinem způsobilo krvácení, nicméně je třeba brát v potaz řadu dalších faktorů, které za fluktuací INR mohou stát. A vliv těchto faktorů vyloučit před přisouzením elevace INR na vrub glukosaminu.
2. Tato reakce nepatří do kategorie závažných nebo neočekávaných, tzn. není zde povinnost hlásit tuto nežádoucí příhodu. Na druhou stranu díky nahlášení se zlepší evidence.
3. Pacientce je doporučeno vysazení glukosaminu a je odeslána na revmatologickou ambulanci k došetření bolesti kolenních kloubů.

3.1.4 Rozdělení lékových interakcí dle mechanismu vzniku:

Podle mechanismu vzniku se dělí lékové interakce do tří skupin: farmaceutické, farmakodynamické a farmakokinetické (viz Obrázek 3.2).



Obrázek 3.2: Klasifikace lékových interakcí podle mechanismu vzniku

V případě **farmaceutických lékových interakcí** se nejedná o pravou lékovou interakci, protože k ní dochází ještě před podáním pacientovi (např. v infuzní láhvi). Hovoříme tedy také o farmaceutických inkompatibilitách. Farmaceutické lékové interakce jsou tedy především polem působnosti pro farmaceuty.

Farmakodynamické interakce probíhají většinou na receptorových úrovních, kdy účinek jednoho léku je změněn přítomností dalšího v místě jeho účinku buď **přímo na receptorech** nebo **nepřímo** interferuje s fyziologickým mechanismem.

K **farmakokinetickým interakcím** dochází na úrovni absorpce, biodistribuce, biotransformace a exkrece léků.

Mezi jednotlivými úrovněmi může samozřejmě docházet k překrývání (např. tvorba nerozpustných komplexů tetracyklinových antibiotik v žaludku při současném p.o. podání dvojmocných či trojmocných iontů obsažených v antacidních směsích, tedy interakce v přírodních cestách při jejich podání do organismu, může být na pomezí farmaceutické a farmakokinetické interakce).

Aplikační cvičení:

V Tabulce 3.1 výše určete, o jaký typ lékové interakce se jedná? Na výběr – farmaceutická, farmakokinetická (A/D/M/E) a farmakodynamická (přímá/nepřímá). V některých případech je možné vícero možností.

Řešení

| Toxická látka | Antidotum | Typ lékové interakce |
|--|--|-------------------------------|
| Amanita phalloides, tetrachlormetan, paracetamol | silibin, N-acetylcystein | FK – metabolismus, distribuce |
| opioidy | naloxon | FD – přímá |
| atropin | fysostigmin | FD – přímá |
| benzodiazepiny, zolpidem | flumazenil | FD – přímá |
| digoxin | specifická protilátka proti digoxinu (DigiFab) | FK – distribuce |
| glykoly, methanol | etanol, fomepizol | FK – metabolismus |
| anticholinesterázová otrava (estery kyseliny fosforečné, organofosfáty, karbamáty) | atropin | FD – přímá |
| warfarin, antikoagulační rodenticidy | vitamin K | FD – nepřímá |
| nefrakcionovaný heparin, LMWH | protamin | FK – distribuce |
| organofosfáty | atropin, oximy | FD – přímá |
| deriváty sulfonylurey | glukóza | FD – nepřímá |

3.2 Farmakokinetické lékové interakce – příklady

3.2.1 Absorpce

Při perorálním podání, závisí absorpce léku na charakteru lékové formy, liposolibilitě a molekulové hmotnosti léčiva, pH v jednotlivých segmentech gastrointestinálního traktu (GIT), na motilitě, střevní bakteriální flóře, gastrointestinální biotransformační kapacitě a průtoku krve v mezenterální oblasti.

Absorpce léčiv může být výrazně změněna:

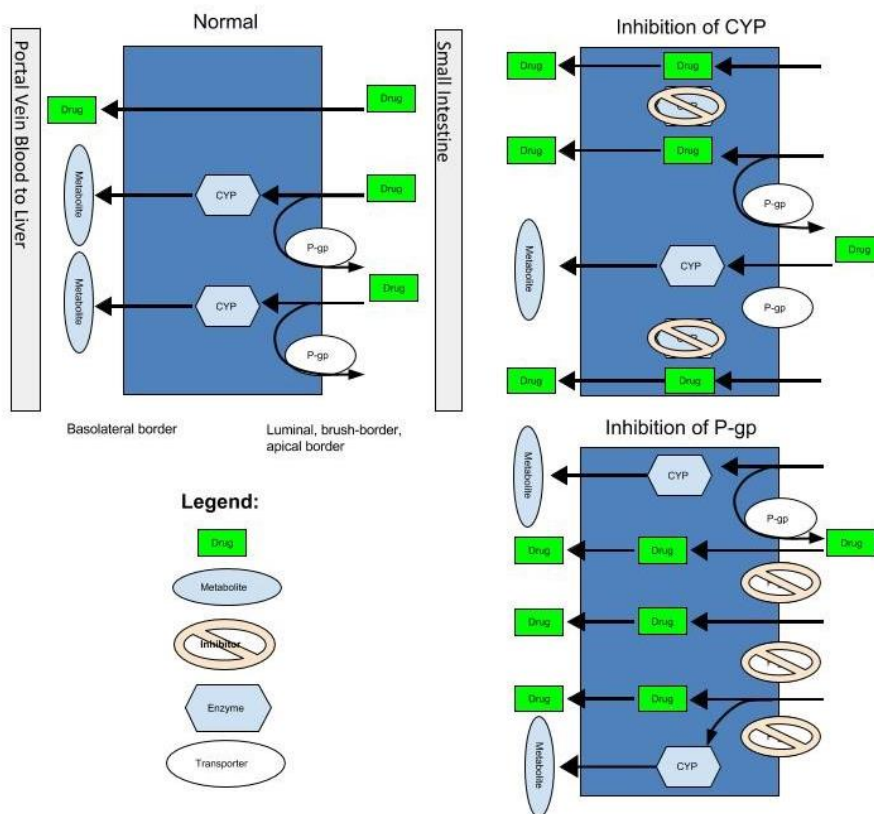
- **tvorbou neabsorbovatelných molekul:** např. carbo medicinalis, diosmektit či pryskyřice typu cholestyraminu mají velkou adsorpční kapacitu, a tím brzdí absorpci léčiv, čehož se využívá především při intoxikacích. Problematická může být narušená absorpce chronicky užívaných léčiv při užití diosmektitu či carbo medicinalis v terapii průjmu.
- **tvorbou nerozpustných chelátů,** které nemohou být vstřebány: např. Fe^{2+} , antacidní soli Al^{3+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} v kombinaci s ciprofloxacinem či doxycyklinem. Opačným případem je vytvoření solubilnějšího komplexu, což má za následek rychlejší vstřebávání, např. kofein v kombinaci s ergotaminem.

- **změnou pH v GIT:** absorpce léčiv závisí na množství jejich neionizované frakce, a tedy na pKa léčiva a na pH v konkrétní části GIT např. kyselina acetylsalicylová jako slabá kyselina se vstřebává v žaludku; antagonisté H₂ receptorů, antacida nebo inhibitory protonové pumpy ovlivňující pH žaludku mohou její absorpci snižovat; podobně mohou PPI negativně ovlivnit absorpci itakonazolu; v návaznosti na změnu pH v GIT je u některých léčiv definován požadavek na užití ve vazbě na jídlo (např. nalačno);
- **změnou střevního mikrobiomu:** u léčiv s významným enterohepatálním oběhem (např. digoxin, perorální kontraceptiva) může dojít narušením mikrobiomu k **narušení enterohepatální recirkulace** a zkrácení biologického poločasu
- **malabsorpčním syndromem** a s ním spojenou omezenou vstřebávací kapacitou střevní sliznice (např. toxický účinek na gastrointestinální trakt vyvolaný např. kolchicinem ve vysokých dávkách, cytostatiky).
- **změnou rychlosti vyprazdňování žaludku** (např. levodopa, která je biotransformována v žaludečním segmentu, se při zpomaleném žaludečním vyprazdňování dostane v menší míře v nezměněné formě do střeva, kde dochází k jejímu vstřebávání).

3.2.2 Distribuce

Mechanismy, kterými v důsledku lékových interakcí dochází ke změnám v distribuci léčiv jsou zejména:

- **kompetice o vazbu na plazmatické bílkoviny a vytěsnění z vazebných míst ve tkáni.** Na plazmatický **albumin** se vážou především léčiva typu slabých kyselin (např. kyselina acetylsalicylová, nesteroidní antiflogistika), slabé báze se často vážou na **kyselý alfa1 glykoprotein** (např. tricyklická antidepresiva, disopyramid). Tím, že se některá léčiva vážou na stejná vazebná místa, mohou se z vazby vzájemně vytěsňovat, zvýšit tak koncentraci volných frakcí a následně i farmakologickou účinnost (např. u warfarinu snížení plazmatické vazby z 99 % na 95 % způsobí pětinasobné zvýšení účinku).
- rozsah vazebnosti léčiv (nízká, střední, vysoká vazba) je jedním z faktorů ovlivňujících případné lékové interakce, ale je potřeba zvážit i samotnou **afinitu léčiva k této vazbě**. Některá léčiva mají vazebnost velmi vysokou, ale jsou snadno z vazebných míst vytěsněna (např. warfarin), jiná mohou mít vazebnost sice menší, avšak jsou obtížněji vytěsnitelná (např. diazepam).
- **transportní proteiny**, které přenášejí léčivo přes biologické membrány (ev. i do jiných kompartmentů). P-glykoprotein je transportním proteinem lokalizovaným kromě jiných tkání v buňkách střevního endotelu a v oblasti hematoencefalické bariéry. Léčiva můžeme rozdělit na **substráty, induktory a inhibitory P-glykoproteinu**. Při posuzování lékové interakce je třeba vzít v úvahu směr, jakým P-glykoprotein svůj substrát přenáší, a inhibiční či indukční vliv dalšího léčiva (např. rifampicin stimuluje aktivitu P-glykoproteinu; digoxin jako substrát je silněji vylučován zpět do střeva, tudíž jeho plazmatické koncentrace klesají). Lékové interakce na úrovni P-glykoproteinu schematicky zobrazuje Obrázek 3.3.



Obrázek 3.3: Mechanismus lékových interakcí na úrovni enterocytu (dostupné [zde](#)).

V Tabulce 3.3 jsou uvedeny léky dle vztahu k P-glykoproteinu: substráty – přenášené P-glykoproteinem, inhibitory – inhibující účinek P-glykoproteinu, a tak zvyšují prostupnost některých léčiv do organismu a indukory – zvyšující eflux P-glykoproteinu vedoucí k nižším plazmatickým koncentracím.

P-glykoprotein pracuje v tandemu s cytochromem P450. Většina léčiv, která jsou řazena mezi inhibitory cytochromu jsou současně inhibitory P-glykoproteinu.

Tabulka 3.3: Rozdělení vybraných léčiv ve vztahu k P-glykoproteinu (dostupné [zde](#)):

| Substráty | Inhibitory | Induktory |
|------------------|---------------|--------------------|
| Aldosteron | Amiodaron | Dexametazon |
| Amytriptylin | Cyklosporin | Doxorubicin |
| Aktinomycin D | Fluoxetin | Fenobarbital |
| Cyklosporin | Grepová šťáva | Fenytoin |
| Dexametazon | Karvediol | Karbamazepin |
| Digoxin | Ketokonazol | Rifampicin |
| Diltiazem | Metadon | Tenofovir |
| Doxorubicin | Paroxetin | Trazodon |
| Doxycyklin | Pentazocin | Třezalka tečkovaná |
| Etoposid | Tamoxifen | |
| Itrakonazol | Takrolimus | |
| Levofloxacin | Verapamil | |
| Loperamid | | |
| Metylprednisolon | | |
| Morfin | | |
| Ondasetron | | |
| Takrolimus | | |
| Verapamil | | |
| Vinkristin | | |
| Vinblastin | | |

3.2.3 Metabolismus

Jedním z mechanismů interakcí na úrovni metabolismu je **inhibice enzymů** zajišťujících biotransformaci léčiva-substrátu. Inhibice může vyústit ve zvýšenou nebo prolongovanou expozici substrátu. Významné inhibitory uvádí Tabulka 3.4:

Tabulka 3.4: Vybraná léčiva ze skupiny inhibitorů CYP 450

| CYP1A2 | CYP2C19 | CYP2C9 | CYP2D6 | CYP2E1 | CYP3A4 |
|---------------|-------------|--------------|-------------|------------|------------------------------|
| Ciprofloxacin | Fluoxetin | Amiodaron | Amiodaron | Disulfiram | Amiodaron |
| Citalopram | Lanzoprazol | Flukonazol | Fluoxetin | | Cyklosporin |
| Fluvoxamin | Omeprazol | Fluoxetin | Haloperidol | | Diltiazem |
| Ofloxacin | Paroxetin | Metronidazol | Indinavir | | Flukonazol |
| Tiklodipin | Tiklodipin | Paroxetin | Paroxetin | | Grepová šťáva |
| | | Kotrimoxazol | Propafenon | | Ketokonazol |
| | | Tiklodipin | Ritonavir | | Makrolidy vyjma azitromycinu |
| | | | Sertralin | | Omperazol |
| | | | Tiklodipin | | Verapamil |

V rámci jedné lékové skupiny lze pozorovat různý interakční potenciál u jednotlivých zástupců, čehož lze využít v klinické praxi při předcházení či managementu lékových interakcí – jistě si pamatujete rozdílný inhibiční vliv omeprazolu a pantoprazolu na CYP2C19, nebo rozdílný inhibiční vliv azolových antimykotik; podobné rozdíly nacházíme i na úrovni substrátů – např. simvastatin je velmi citlivý k inhibici CYP3A4, zatímco při použití fluvastatinu se lékovým interakcím s inhibitory CYP3A4 můžeme prakticky vyhnout. Stejný případ můžeme pozorovat u benzodiazepinů.

Dalším typem lékové interakce na úrovni metabolismu je **indukce** s rizikem dosažení subterapeutických koncentrací. Na druhé straně v případě prolečiv (**prodrug**) může dojít při enzymatické indukci k projevům zvýšeného farmakologického účinku a eventuálně až k intoxikaci (např. kombinace paracetamolu a alkoholu, karbamazepinu a kyseliny valproové). Významné lékové induktory cytochromu P450 uvádí Tabulka 3.5.

Tabulka 3.5: Vybraná léčiva ze skupiny induktorů CYP 450

| CYP1A2 | CYP2C19 | CYP2C9 | CYP2D6 | CYP2E1 | CYP3A4 |
|---------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------------|---------------------------------|--------------------|
| Karbamazepin | Karbamazepin | Fenobarbital | není náchylný k indukci | Chronicky užívaný alkohol | Dexametazon |
| Tabákový kouř | Třezalka tečkovaná | Rifampicin | | Tabákový kouř | Fenobarbital |
| | | Třezalka tečkovaná | | | Fenytoin |
| | | | | | Karbamazepin |
| | | | | | Rifampicin |
| | | | | | Ritonavir |
| | | | | | Troglitazon |
| | | | | | Třezalka tečkovaná |

Typickým příkladem farmakokinetické interakce na úrovni metabolismu je interakce pozorovaná u mnoha antiretrovirových léků předepisovaných **k léčbě** HIV. Například ritonavir je induktor CYP3A4, jak je uvedeno v Tabulce 3.5.

3.2.4 Eliminace

Posledním typem farmakokinetických lékových interakcí jsou interakce na úrovni eliminace. Prostřednictvím lékových interakcí na úrovni exkrece může docházet k ovlivnění míry a rychlosti vylučování léčiv:

- **změnou pH moče**, která je vyvolaná jiným lékem, může změnit rozsah vylučování jiného léku. Pokud je léčivo charakteru slabé kyseliny (např. barbiturát) v kyselé moči, vzroste podíl jeho neionizované složky a dojde k jeho reabsorpci. Naopak, v alkalické moči bude tato látka ionizována více a rychleji se močí vyloučí. Léčiva charakteru slabé báze se budou chovat obráceně. Například slabé zásady, jako jsou amfetaminy nebo chinidin, budou ionizovány v kyselé moči, a proto budou snadněji vylučovány. Farmakokinetika těchto léčiv může být tedy ovlivněna jak okamžitou dietou, tak léčivými měnícími pH moči, např. vysoce dávkovanou C-vitaminovou terapií. Tento typ farmakokinetické interakce může být klinicky přínosný při intoxikacích, například intoxikacích barbituráty, salicyláty nebo amfetaminy.
- pokud jsou současně podána léčiva, která se vylučují primárně biliární exkrecí. Klinicky závažnou lékovou interakcí je **kompetice** paklitaxelu s doxorubicinem **o stejný biliární exkretční mechanismus**, jehož důsledkem je snížení clearance doxorubicinu o 30 % a zvýšení incidence jeho nežádoucích účinků. Je-li kombinace paklitaxelu a antracyklinu indikována, lze zvýšení toxicity antracyklinu předejít intravenózním podáním antracyklinu před podáním paklitaxelu.
- **kompetici látek o transportní přenašeče**. Kvůli kompetici thiazidů a kyseliny močové na této úrovni může dojít u nemocných se dnou k rozvoji akutního záchvatu.

Kvůli kompetici o aktivní transportní, „carrierový“ systém zvyšují nesteroidní antiflogistika toxicitu metotrexátu a amiodaron s verapamilem snižují renální clearance digoxinu.

- **lékovým poškozením renálních funkcí** vedoucí ke zhoršení vylučování dalších léčiv: aminoglykosidy tak mohou snížit exkreci digoxinu a cyklosporinu A exkreci aminoglykosidů. Je důležité poznamenat, že porucha funkce ledvin je jedním z nejčastějších a známých vedlejších účinků aminoglykosidů. Je také důležité pamatovat na to, že chronicky nemocní a polymorbidní pacienti mohou být léčeni kombinací těchto léků současně (např. transplantovaný pacient v imunosupresi cyklosporinem A, který potřebuje akutní léčbu aminoglykosidem kvůli infekci; tento pacient může být také léčen digoxinem kvůli supraventrikulární arytmií).

Aplikační cvičení:

Co může nastat, když pacient na léčbě vysokodávkovým metotrexátem (slabá kyselina) užil vitamin C?

Čím byste případně alkalizovali moč? Jakou cestou byste dané léčivo podali?

Řešení

Dojde k okyselení moči a zvýšené reabsorpci metotrexátu, což může být spojeno s výskytem nežádoucích účinků.

Parenterálně, roztokem hydrogenuhličitanu sodného 8,4%. K alkalizaci moči se dávka upravuje podle požadovaného pH moči a podávání musí být doprovázeno sledováním acidobazické, vodní a elektrolytové rovnováhy.

Dalším typem lékové interakce na úrovni exkrece je kompetice léčiv na úrovni tubulární exkrece léčiv např. kyselina acetylsalicylová snižuje vylučování methotrexátu.

3.3 Farmakodynamické lékové interakce – příklady

Farmakodynamické lékové interakce jsou častější než farmakokinetické a díky znalosti farmakologie jsou obvykle lépe předvídatelné, na druhou stranu jejich projev nemůžeme pozorovat ve změně plazmatických koncentrací jako je tomu u lékových interakcí farmakokinetických. Vybrané farmakodynamické lékové interakce uvádí Tabulka 3.6.

Tabulka 3.6. Vybrané příklady farmakodynamických lékových interakcí

| Léčivo | Interagující léčivo | Typ interakce |
|----------------|----------------------------|--------------------------|
| Sufentanyl | Naloxon | Receptorový antagonismus |
| Diazepam | Flumazenil | Receptorový antagonismus |
| Tubokurarin | Neostigmin | Nepřímý antagonismus |
| Sukcinylcholin | Neostigmin | Potenciace |
| Warfarin | Vitamin K | Nepřímý antagonismus |
| Vitamin K | Anabolické steroidy | Potenciace |

Velmi riziková může být kombinace více léčiv se stejným účinkem, např. po současném podání dvou či více léčiv s tlumivým účinkem na CNS může dojít k významnému útlumu CNS

včetně útlumu dechového centra. Obecně známá je léková interakce digoxinu a léků snižujících plazmatické koncentrace kalia (thiazidová diuretika, furosemid), přičemž výsledná hypokalémie zvyšuje toxicitu digoxinu. Stejně významná je interakce dvou či více léků, které působí nefrotoxicky či hepatotoxicky, riziko poškození jater či ledvin v takovém případě exponenciálně narůstá.

Důsledkem farmakodynamické lékové interakce může být vznik či zvýšené riziko:

- serotoninového syndromu – SSRI, ondansetron, linezolid, tramadol;
- nefrotoxicity (např. kombinace inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátory receptoru pro angiotenzin II + NSAID + diuretika může snížit funkci ledvin. Tato kombinace je označovaná jako „triple whammy combination“ a měli bychom ji detekovat a v klinické praxi bychom se jí měli vyhnout, kdykoli je to možné);
- hepatotoxicity;
- prodloužení QT intervalu – léčiva prodlužující QT interval – srdeční arytmie, torsade de pointes (TdP). Například některá antibiotika (jako jsou makrolidy, flurochinolony) mohou prodloužit QT interval a indukovat TdP. Antiarytmika třídy III podle Vaughan-Williamsovy klasifikace (např. amiodaron) také prodlužují QT interval a mohou také způsobit TdP. Pokud je makrolid kombinován s amiodaronem, může v důsledku farmakodynamické interakce mezi oběma léčivy dojít k TdP arytmií.

V klinické praxi to neznamena, že pacient nemůže současně užívat více léčiv, která mohou působit např. hepatotoxicky. Ve skutečnosti k tomu dochází poměrně často. Jde spíše o povědomí případného rizika, vhodné monitorace jaterní funkce a v případě začínajícího poškození o úpravu medikace.

Příkladem může být pacient, který má v anamnéze žaludeční vředy a je nutné jej léčit nesteroidními antiflogistiky. Zde opět zvážíme poměr rizika a přínosu a na určitou dobu je tomuto pacientovi možné předepsat např. celecoxib, ev. NSAID, ale za předpokladu, že k nim dostane inhibitor protonové pumpy. Pokud pacient užívá další léky, je třeba zvážit, zda nově přidané léky nebudou interagovat s chronickou léčbou.

3.4 Farmaceutické inkompatibility – příklady

Při farmaceutických inkompatibilitách dochází ke vzájemnému fyzikálně chemickému či chemickému ovlivnění ještě mimo organismus (tedy v infuzní lahvi či injekční stříkačce). Prevencí vzniku inkompatibilit se zabývají již při výrobě hromadně vyráběných léčivých přípravků farmaceutičtí technologové. Informace o případných známých inkompatibilitách již vyrobeného léčiva lze zjistit v příslušném SPC či v různých odborných člancích (Graf 3.1). Bohužel celá řada inkompatibilit je doposud nepopsaná, proto je vždy bezpečnější se souběžnému podání více léčiv jedním vstupem snažit vyvarovat.

Aplikační cvičení:

Je dobře známá léková interakce mezi doxycyklinem a vápenatými ionty obsaženými v mléčných výrobcích. Proto se nedoporučuje jejich současné podávání. O jaký typ lékové interakce se jedná?

Jak je to při současném podávání parenterálního tigecklynu a parenterální výživy s obsahem iontů? Může vzniknout léková interakce? O jaký typ se jedná? Je nutné zajistit nějaká opatření?

Zjistěte, zda se vyskytuje inkompatibilita u kombinace ceftriaxonu a léčivých látek obsahující vápenaté ionty?

Řešení

Farmakokinetická – na úrovni absorpce.

Dochází k lékové inkompatibilitě. Může dojít k tvorbě komplexů při současném podání v jednom z přírodních lumen centrálního žilního katetru. Jde o farmaceutický typ interakce. Je vhodné buď rozdělit cesty přívodu či zvolit odlišný čas podání obou přípravků. Snažíme se preventovat embolizaci precipitáty.

V případě kombinace ceftriaxonu a vápenatých iontů obsažených v dalších léčivých přípravcích, které se podávají ve stejném lumen, dochází k mikroprecipitátům, které nejsou viditelné, nicméně mohou způsobit závažné komplikace, jako embolie či poškození funkce různých orgánů (plíce, ledvin...).

Na tomto příkladu jsme si ověřili vzájemné prolínání různých typů lékových interakcí, které se mohou objevit na různých úrovních. Důležité je znát princip vzniku a v závislosti na způsobu podání odvodit, zda může k lékové interakci dojít a případně najít způsob, jak jí předejít.

3.5 Lékové interakce se stravou

Strava může významně ovlivnit změnu rychlosti nástupu účinku a množství absorbovaného léčiva. Informace o případné interferenci léku se stravou by měla být uvedena v SPC tam, kde je to relevantní. Informace se však mohou lišit u stejné léčivé látky v závislosti na doporučení výrobců s ohledem na lékovou formu a pomocné látky.

Např. furosemid – obecně je uváděno, že by se měl užívat na lačno, že potrava snižuje jeho biologickou dostupnost, ale když se podíváme na SPC různých výrobců, můžeme se setkat s různými informacemi: Furon® – neuvádí, Furorese® – nalačno, Furosemid Slovakofarma® – po jídle. Obecně lze tedy doporučit podání furosemidu na lačno, ale vždy s přihlednutím k doporučení SPC u konkrétního léčivého přípravku.

Obecně je důležité správné načasování podání léčiv ve vztahu k užití stravy:

- Imunosupresiva (takrolimus, cyklosporin), levothyroxin, azitromycin nebo bifosfonáty (např. alendronát, zoledronát, ibandronát) by se měly užívat na lačno, tj. 1 hodinu před jídlem nebo 2–3 hodiny po jídle.

- Naopak, rivaroxaban (vyšší dávky), azolová antimykotika, estery cefalosporinů (např. cefuroxim axetil) vyžadují pro lepší vstřebávání podání současně s jídlem (tj. do 15 minut po jídle). Dalším důvodem pro současné podání léčiv se stravou je zmírnění dráždění gastrointestinálního traktu a zmírnění pocitu nevolnosti (např. amoxicilin s kyselinou klavulonovou), gastrointestinální nežádoucí účinky jsou u této kombinace časté).
- U řady léčiv strava nerozhoduje o míře a rychlosti jejich vstřebávání.
- U jiných léčiv je zásadní se vyhnout určitým prvkům ve stravě. Např. u tetracyklinových antibiotik (doxycyklinu) by se pacienti měli vyhnout současnému podání vícemocných iontů (např. železa, vápníku, hořčíku). Zdaleka to neznamena, že mají po dobu léčby vynechat mléčné výrobky, ale i koncentrované džusy bohaté na vápník, či špenát nebo listovou zeleninu. Kofein může snižovat vstřebání a účinnost ciprofloxacinu. Kyselina listová interferuje s mechanismem účinku warfarinu. Dalším příkladem mohou být potraviny bohaté na vitamín K, často zelená listová zelenina. Zvýšení hladiny vitamínu K v těle může podpořit srážlivost a snížit účinnost warfarinu (to je důvod, proč jsou tyto přípravky u pacientů léčených warfarinem obvykle omezeny). Problematický je nadměrný příjem vlákniny, např. ve formě vlákniny dostupné pod názvem Psyllium (osemení jitrocele vejčitého; Plantago ovata), které snižuje vstřebání enterálně podávaných léčiv.

3.6 Informační zdroje lékových interakcí

Základním zdrojem informací o známých lékových interakcích konkrétního léku je souhrn údajů o přípravku.

Relevantní informace o lékových interakcích lze najít v různých databázových systémech jako např. Infopharm, Micromedex či Pubmed. V níže uvedených informačních zdrojích je možné zadat kombinaci léčiv a zjistit případné lékové interakce spolu s návrhem jejich řešení. Zcela zásadní je však posouzení lékové interakce v kontextu celého pacienta a jeho komorbidit a aktuálním klinickým stavem. Tyto zdroje mohou být tedy pomůckou, rozhodně ne jediným nástrojem při řešení lékových interakcí.

- https://www.drugs.com/drug_interactions.html
- <https://www.webmd.com/interaction-checker/default.htm>
- <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>
- arizonacert.org (drug interactions)
- drug-interactions.com (P450-mediated drug interactions)
- <http://www.drugwatch.com/drug-interactions/>
- <http://drugagency.cz/lekove-interakce.php?id=9>
- <http://www.uspharmacist.com>
- QTdrugs.org (drug-induced arrhythmia)
- C-Path.org (drug development)

Pro rychlou kontrolu farmakokinetických parametrů a procesů: <https://www.icp.org.nz/>

Pro farmakogenetické polymorfismy: <https://www.pharmvar.org/>

Pro farmakogenomiku s klinickým zaměřením: <https://www.pharmgkb.org/>

4 Úprava dávkování léčiv při renální insuficienci, nefrotoxicita léčiv

Kristýna Nosková

Předpokládané znalosti:

- Procesy renální eliminace léčiv, zhodnocení renálních funkcí, odhad rychlosti glomerulární filtrace.
- Definice, příčiny, projevy, diagnostická kritéria (AKIN, RIFLE) akutního renálního selhání (AKI).
- Definice, příčiny, projevy, diagnostická kritéria, rizikové faktory chronického renálního onemocnění (CKD).
- Farmakokinetické procesy a parametry (biodostupnost, distribuční objem, clearance, biologický poločas,...).

Zkuste si zodpovědět následující otázky nebo odpověď vyhledejte:

1. Které klasifikace používáme pro AKI a které pro CKD?
2. Jak se může změnit farmakokinetika léčiv při AKI? A jak při CKD?
3. Znáte léčiva, která se eliminují výlučně ledvinami?
4. Musíme vždy redukovat dávku léčiv při snížených renálních funkcích?
5. Znáte nějaká nefrotoxická léčiva?
6. Znáte některé postupy jak nefrotoxicitě léčiv předcházet?

4.1 Úvod

Ledviny jsou spolu s játry hlavními orgány, které se podílejí na exkreci většiny léčiv. Při snížení jejich funkcí je nutno, s ohledem na bezpečnost a účinnost léčby vždy správně posoudit, jakou měrou bude ovlivněna farmakoterapie.

U pacientů s renálním poškozením individualizujeme léčbu s ohledem na typ onemocnění/poškození, jeho závažnost, způsob dávkování a bezpečnost (toxicitu) léčiva či jeho metabolitů. V některých případech se můžeme opřít o údaje uvedené v SPC, které ovšem nejsou univerzálně použitelné (např. SPC nebere v úvahu dynamiku akutního renálního selhání a interindividuální variabilitu v samotném průběhu).

Problémem také zůstává, že farmaceutické firmy nejsou povinny v rámci vývoje léčiv sledovat vliv snížených či změněných renálních funkcí na farmakokinetiku léčiva. V řadě SPC tudíž nenalezneme informace, jak v takovémto případě postupovat, případně nalezneme jen vágní informaci, že při snížených renálních funkcích je vhodné dávku redukovat.

Chronické renální onemocnění (chronic kidney disease, CKD) se rozvíjí během delšího časového úseku (měsíce či roky) a při redukcí farmakoterapie vyžaduje jiný přístup než akutní renální selhání (acute kidney injury, AKI), které se rozvíjí během několika málo hodin a v první řadě je potřeba pátrat po příčině, kterou je nutno odstranit (např. vysazení nefrotoxických

léciv, odstranění postrenální obstrukce) či stabilizovat pacienta tak, aby se renální funkce mohly upravit (např. doplnění intravaskulárního objemu při hypovolemii).

Obecně je při stavech s renální insuficiencí nejbezpečnější volit léčiva, která se majoritně eliminují jinou cestou než renální. Pokud to není možné, je vhodné volit málo riziková léčiva – tj. léčiva se širokým terapeutickým oknem, malou toxicitu či ta, která jsou podávána krátkodobě, protože nehrozí tak velké riziko kumulace či předávkování. Na druhou stranu je při redukci dávek častou chybou i poddávkování spojené s rizikem selhání léčby (např. imunosupresiva u transplantace, antibiotika u septického stavu).

Před nasazením nového léčiva je nutné znát stav pacienta a posoudit, jak pozměňuje či ovlivňuje farmakokinetiku léčiva, a na základě těchto faktorů pak racionálně optimalizovat dávku a/nebo dávkovací režim.

Pacienti se závažným renálním selháním často vyžadují náhradní eliminační metodu (bude probíráno v samostatné kapitole), což je opět důvod k revizi farmakoterapie.

4.2 Postup při úpravě dávek léčiv při poškození ledvin

4.2.1 Zhodnocení osobní anamnézy pacienta, určení charakteru renální insuficience a zhodnocení aktuálního stavu

Odebrání osobní anamnézy pacienta a její zhodnocení a zhodnocení celkového stavu pacienta je probíráno v jiných předmětech, proto se této problematice nebudeme dále věnovat a zde ji zmiňujeme pro úplnost přístupu k pacientovi se sníženými renálními funkcemi.

Charakter renální insuficience (AKI, CKD včetně stupně, etiologie) je přepokládaná znalost pro tento předmět a bude ve stručnosti zopakována na semináři.

4.2.2 Zhodnocení renálních funkcí

Zlatým standardem stanovení očišťovací schopnosti ledvin je vyšetření clearance kreatininu pomocí sběru moči. Tento sběr může probíhat různě dlouhou dobu dle zvyklostí pracoviště, obvykle je to 6, 8, 12, či 24hodinový sběr. Jedná se o časově náročnou metodu, která bývá velmi často zatížena preanalytickou chybou. Z toho důvodu se v klinické praxi nejčastěji přistupuje k **odhadu glomerulární filtrace (eGFR; estimated glomerular filtration rate)** pomocí výpočtů, které zohledňují antropometrické a biochemické parametry pacienta (věk, výšku, hmotnost, sérová urea, kreatinin, cystatin C, albumin). Pro odhad rychlosti GF jsou nejčastěji používány rovnice uvedené v Tabulce 4.1.

Tabulka 4.1: Vzorce používané pro odhad GFR (eGFR)

| Typ rovnice | Parametry pro výpočet | Výhody a limitace |
|--------------------------|--|--|
| Cocroft-Gault | věk, výška, pohlaví, tělesná hmotnost, S_{KR} Muži: $eCrCl = ([140 - \text{věk (roky)}] \times IBW [kg]) \div (S_{KR} [mg/dl] \times 72)$ Ženy: mužský $eCrCl \times 0,85$ | <ul style="list-style-type: none"> vytvořeno na základě dat pacientů s CKD, většinou muži predikce u žen a pacientů bez renálního onemocnění není přesná |
| CKD-EPI | věk, pohlaví, S_{KR}^{14} | <ul style="list-style-type: none"> je doporučována KDIGO* pro stanovení eGFR aktuálně nepoužívanější rovnice přesnější u pacientů bez renálního poškození vychází ze sérové koncentrace kreatininu |
| Schwartzův vzorec | $eGFR = 0,6 \times \text{výška (cm)} \div S_{KR}$ ($\mu\text{mol/l}$) | <ul style="list-style-type: none"> pro použití u dětí |

Rovnice pro odhad glomerulární filtrace jsou určeny pro pacienty, jejichž renální funkce jsou stabilní (nelze použít u AKI!). Jedná se o matematické vzorce, které byly odvozeny z populačních dat a z toho důvodu neexistuje žádná ideální rovnice tzv. „jedna pro všechny“. Lékaři musí mít na paměti všechny limitace jejich aplikace a výsledky interpretovat v plném klinickém kontextu.

eGFR které získáme výpočtem pomocí vzorců, jsou **normalizovány na standardní tělesný povrch (ml/min/1,73 m^2)**. U pacientů, kteří se vymykají standardním antropometrickým parametrům či jsou zatíženi patologickým stavem, který vede ke zkreslení odhadu GFR, musíme použít jiné metody stanovení (sběr moči, radionuklidové vyšetření).

Obecně bychom měli upozornět u následujících skupin pacientů:

- obézní pacienti;

* Kidney Disease: Improving Global Outcomes

¹⁴ CKD-EPI:

| Pohlaví | Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$) | Výpočet |
|---------|---------------------------------|---|
| Ženy | ≤ 62 | $GFR = 144 \times (Scr/62)^{-0.329} \times (0.993)^{Age} \times 0,0167$ |
| | > 62 | $GFR = 144 \times (Scr/62)^{-1.209} \times (0.993)^{Age} \times 0,0167$ |
| Muži | ≤ 80 | $GFR = 141 \times (Scr/80)^{-0.411} \times (0.993)^{Age} \times 0,0167$ |
| | > 80 | $GFR = 141 \times (Scr/80)^{-1.209} \times (0.993)^{Age} \times 0,0167$ |

- pacienti s abnormální svalovou hmotou (např. nanismus, kachexie, spinální atrofie);
- stavy, které výrazně mění metabolismus (např. těhotenství, zánět, nádor).

U léčiv, která se majoritně exkretují ledvinami a mají s úzké terapeutické okno (např. karboplatina) je doporučeno volit dávkování na základě **aktuální GFR (ml/min)**, tzn. přepočítat na povrch těla (BSA):

$$\text{Aktuální GFR (ml/min)} = \text{eGFR (ml/min/1,73m}^2) \times \text{BSA/1,73m}^2$$

4.2.3 Zhodnocení ovlivnění farmakokinetiky léčiva

Znalosti obecných principů farmakokinetiky a toho, jak jsou tyto procesy ovlivněny renálním onemocněním, jsou dalším z předpokladů, jak racionálně optimalizovat dávku a/nebo dávkovací režim konkrétního léčiva. Při renálním selhání je největší pozornost kladena na exkreci, nicméně je důležité si uvědomit, že i ostatní procesy mohou být významně ovlivněny.

Absorpce

Retence tekutin a případný otok sliznic gastrointestinálního traktu může vést ke snížení biologické dostupnosti perorálně podaného léčiva. Řešením je podání léčiv parenterálně (i.v., s.c., i.m.,...). Situace je odlišná u léčiv, která jsou substráty P-glykoproteinu či cytochromu P450 lokalizovaným v buňkách střevní sliznice, které za normálních okolností snižují jejich biologickou dostupnost. Vlivem otoku sliznic mají tyto efluxní pumpy a metabolické enzymy sníženou aktivitu a léčiva jsou tedy absorbována ve zvýšené míře.

Metabolismus

Ledviny se podílí na metabolismu pouze malého množství léčiv, takže v případě renálního selhání není změna metabolismu primárně v centru pozornosti. Jedním z příkladů léčiva, jehož metabolismus bude při snížených ledvinných funkcích ovlivněn, je humánní inzulin. Dochází prodloužení biologického poločasu ($T_{1/2}$) a z toho důvodu mohou inzulin-dependentní pacienti s renálním poškozením léčení právě humánním inzulinem (nikoli analogy) vyžadovat nižší dávky.

V souvislosti s metabolizmem je také třeba myslet i na to, zda léčiva nejsou přeměněna na **aktivní či toxické metabolity**, které se na rozdíl od parentní látky mohou exkretovat ledvinami (morfin-3-glukuronid).

Distribuce

Při snížené funkci ledvin dochází k **poruše hospodaření s tekutinami** (retence tekutin či dehydratace) a **snížení plazmatické koncentrace bílkovin** (absolutní v důsledku proteinurie či relativní v důsledku kompetice o vazebnou kapacitu). Tyto změny vedou ke změně distribučního objemu (V_d) zejména u hydrofilních léčiv a léčiv vykazujících vysokou vazbu na plazmatické bílkoviny.

1. Porucha hospodaření s tekutinami

- V zásadě mohou nastat dvě extrémní situace: **hyper-** a **hypovolemie**.
- **Hypervolemie** se stává reálným rizikem v důsledku retence tekutin jak při vyšších stupních CKD, tak v iniciální fázi AKI. Mohou vznikat otoky, které vedou ke **zvýšení V_d** léčiv. Pokud by v této situaci došlo v iniciální fázi léčby

k redukci dávek hydrofilních léčiv, např. antibiotik (betalaktamová, glykopeptidová, aminoglykosidová), může dojít k poddávkování a možnému selhání léčby. Pokud však následně ve správnou chvíli nedojde k redukci dávek, dojde k jejich kumulaci a předávkování. Podrobněji toto zmiňujeme v kapitole 7 Aplikovaná farmakologie antibiotik, kde naleznete informaci, že u pacientů na JIP se dávkování většiny antibiotik (výjimkou je např. kolistin) v prvních 24–48 hodinách terapie neliší od pacienta s normálními renálními funkcemi.

- **Hypovolemie** pak může být mimo jiné i spouštěcí příčinou AKI (prerenální), či se může vyskytnout při reparační fázi AKI. Při tomto stavu je situace opačná – u hydrofilních léčiv se V_d **zmenšuje** a v tom případě je vhodné dávky redukovat již iniciálně, zvláště u léčiv s úzkým terapeutickým oknem. Příkladem může být riziko dechového útlumu u hypovolemického pacienta při podání neredukované dávky morfinu.
- U lipofilních léčiv obvykle renální insuficience a změny v objemu intravazální tekutiny nevedou ke změně v jejich distribuci.

2. Snížená koncentrace plazmatických bílkovin

- Hypoalbuminémie, která nastává kromě jiných příčin i vlivem zvýšených ztrát albuminu ledvinami, vede jednak k absolutnímu snížení vazebné kapacity léčiv a jednak k úniku intravazální tekutiny do tkání; výsledkem je rozvoj otoků či efuze.
- Na druhou stranu musíme uvažovat i relativní snížení vazebné kapacity albuminu léčiv důsledkem kompetice uremických toxinů při jejich snížené eliminaci a kumulaci a změně vazebnosti při rozvoji metabolické acidózy.
- Důsledkem obou situací (absolutní i relativní snížení vazebné kapacity albuminu) je **zvýšení volné frakce léčiva** a vzhledem k tomu, že pouze volná frakce léčiva je farmakologicky účinná, mohou se v této situaci projevit toxické účinky, které většinou pozorujeme až při předávkování (nežádoucí účinky typu A).
- Současně tato situace může vést k chybné interpretaci TDM, protože většina laboratoří nerozlišuje vázanou a volnou frakci, ale stanovuje celkovou koncentraci léčiva, které mohou být v terapeutickém rozmezí, a přesto se u pacienta projevují toxické účinky z předávkování. Na druhou stranu je volná frakce léčiva dostupnější k distribuci, může být rychleji eliminována (kratší $T_{1/2}$) a plazmatická koncentrace může rychleji klesnout pod požadovanou terapeutickou mez. Farmakologický účinek může (ale nemusí) zůstat zachován (opět kvůli vyšší volné frakci).
- Příkladem léčiv, kdy je v případě nižší vazebné kapacity albuminu nutno upozornit je **kyselina valproová** nebo deriváty sulfonylurey. Problematika hypoalbuminémie a změn farmakokinetiky je dále zpracována v kapitole 5 Principy dávkování léčiv u hepatální insuficience.

Exkrece

Léčiva se renálně exkretují glomerulární filtrací (GF), tubulární sekrecí (TS), případně kombinací obou. Jak bylo řečeno výše, v klinické praxi jsme schopni stanovit pouze rychlost GF, z čehož vyplývá, že u léčiv, která podstupují tubulární sekreci, nejsme schopni kvantifikovat rychlost jejich vylučování a tím pádem známe jen část pravdy. Pro ilustraci se pojďme podívat na dvě chemicky velmi podobná léčiva, betalaktamová antibiotika oxacilin a ceftriaxon, u nichž **odlišný způsob renální exkrece** vede k zásadnímu ovlivnění $T_{1/2}$:

- ceftriaxon – 60 % GF, 40 % játra, $T_{1/2}$ 8 h,
- oxacilin – GF i TS, $T_{1/2}$ 30 min.

Exkrece aktivními sekrečními tubulárními mechanismy vede k významnému zkrácení $T_{1/2}$ oxacilinu.

Pokud budeme uvažovat, že se léčivo exkretuje pouze GF, lze na základě GFR odhadnout i rychlost jeho vylučování – ↓ GFR o 50 % vede k 50 % ↓ exkrece léčiva. Konkrétní příklady budou předmětem cvičení.

Pro úplnost je nutno doplnit, že některá léčiva (např. allopurinol, flukonazol), podstupují tubulární reabsorpci, což za fyziologických podmínek vede k prodloužení $T_{1/2}$, nicméně při poruše či poškození tubulární funkce, lékové interakci na úrovni transportérů zodpovědných za sekreci (nebo např. při použití hemodialýzy) může dojít ke zkrácení $T_{1/2}$ a potenciálnímu selhání léčby.

V neposlední řadě je také nutno myslet na to, zda samotný léčivý přípravek neobsahuje **pomocné látky**, které by v případě kumulace mohly způsobit toxické projevy. Příkladem může být varování před solubilizérem SBECD, díky němuž je limitováno použití i.v. vorikonazolu a posakonazolu u pacientů se závažným stupněm renální insuficience; v lékových formách, které tento solubilizér neobsahují (perorální lékové formy), mohou být léčiva bezpečně použita.

4.2.4 Zhodnocení farmakodynamiky léčiva

Léčiva, jejichž účinek je závislý na dosažené tubulární koncentraci, mohou mít při snížených renálních funkcích nižší účinek. Příkladem jsou antibiotika pro léčbu močových infekcí fosfomycin a nitrofurantoin. Zajímavé je, že se s nitrofurantoinem často setkáváme u pacientů se závažným stupněm renální insuficience, což je v rozporu s výše uvedenou poznámkou o potřebě dostatečných terapeutických koncentrací; je ale třeba si uvědomit rozdíl mezi terapeutickým a profylaktickým použitím. Pacienti se závažným stupněm renální insuficience mají nitrofurantoin často předepsaný právě v preventivní indikaci.

Dalším příkladem jsou perorální antidiabetika glifloziny. Působí jako inhibitory transportéru pro sodík a glukózu SGLT2, lokalizované v proximálním tubulu, přičemž výsledkem je snížení glykémie v důsledku glykosurie. Nicméně při závažné renální insuficienci (CKD 4 a 5) je podávání gliflozinů kontraindikováno – jejich účinek je vlivem nízké koncentrace glukózy v primární moči významně snížen.

V rámci hodnocení farmakodynamického profilu léčiva také nezapomínejme na nefrotoxicitu, která je rozebrána dále.

4.2.5 Výpočet dávky (nasyčovací a udržovací)

Nasyčovací dávky (LD, loading dose) jsou podávány u léčiv, u kterých potřebujeme rychle dosáhnout dostatečných plazmatických koncentrací. Z této premisy vyplývá, že pokud je léčivo indikováno pro podání v LD, tak jej tímto způsobem podáváme i u pacientů s renální insuficiencí, přičemž pokud není významněji ovlivněn V_d , podáváme LD stejnou, jako u pacienta s nealterovanými renálními funkcemi a redukuje až dávky následné, tj. **udržovací** (MD, maintenance dose).

Pokud jsou u pacienta přítomny klinické projevy, které značí zvýšení V_d (či tomu napovídají laboratorní výsledky), je racionální volit LD **vyšší**, než je podáváno běžně.

Velikost LD tedy kromě V_d závisí i na požadované plazmatické koncentraci. Platí vztah:

$$LD \text{ (mg)} = V_d \text{ (l)} \times C_p \text{ (mg/l)}$$

Obdobná rovnice pro výpočet (úvodní) dávky je uvedena v kapitole 5.

MD je taková, která se podává opakovaně pro zachování nastavené plazmatické koncentrace léčiva. V případě renální insuficience hrozí v tomto případě jeho kumulace a tudíž je na místě redukce dávky dle GFR.

Obecně lze říci, že většina léčiv vyžaduje úpravu MD, až pokud GFR klesne **pod 50 ml/min**, nicméně v případě léčiv s úzkým terapeutickým oknem můžeme redukovat i při nižším stupni poškození.

Se samotným odhadem pro redukcí dávek dle GFR nám částečně může pomoci SPC přípravku, případně další informační zdroje, které se na tuto problematiku zaměřují (např. The Renal Drug Handbook a další, které budou probírány na semináři). MD je možno upravit buď snížením jednotlivých dávek, prodloužením dávkovacího intervalu, případně kombinací obou způsobů.

4.2.6 Terapeutické monitorování léčiv

Pokud je to u daného léčiva možné, je u stavů se sníženou renální funkcí doporučeno monitorovat plazmatické koncentrace. Důležité je myslet na to, že u pacientů je prodloužen $T_{1/2}$ léčiv a z toho důvodu dosahují ustálené plazmatické koncentrace později než pacienti s normálními renálními funkcemi.

4.2.7 Přehodnocení farmakoterapie

Sledujeme efekt léčiva, případný rozvoj nežádoucích účinků spojených s kumulací léčiva, pravidelně přehodnocujeme renální funkce (dynamika progresu či reparace, stagnace renálních funkcí) a v případě nutnosti opět upravujeme dávky.

4.2.8 Příklad postupu dávkování léčiva u pacienta s renálním selháním:

62letá žena, 175 cm, 65 kg, přichází ke svému lékaři na pravidelnou prohlídku, cítí se dobře, obtíže neudává.

Průvodní onemocnění: diabetes mellitus 2. typu na monoterapii, diabetická nefropatie (poslední hodnota eGFR před rokem 60 ml/min)

Farmakologická anamnéza: metformin 850 mg 3× denně

Aktuální biochemické parametry: albumin 38 g/l, urea 8 mmol/l, kreatinin 150 µmol/l, glukóza 8,5 mmol/l

Lékař do terapie na základě nedostatečné kontroly glykémie přidává linagliptin 5 mg 1× denně.

Návrh pro vyhodnocení nutnosti redukce dávek léčiv a konkrétní postup:

1. Zhodnocení celkového stavu pacientky

- Vzhledem k dynamice renálního selhání se jedná o CKD. S ohledem na základní diagnózu a nedostatečně kompenzovaný DM, lze komplikaci ve formě diabetické nefropatie očekávat. Pro zpomalení progresu CKD je zásadní adekvátní kompenzace glykémie. Ostatní laboratorní parametry pacientky jsou v pořádku, uvedené informace nenasvědčují dalším obtížím.

2. Stanovení eGFR

- Pro odhad GFR lze použít rovnici. Českou nefrologickou společností je doporučována CKD-EPI. Na základě uvedených hodnot je eGFR této pacientky aktuálně 42 ml/min, což odpovídá CKD G3b tj. středně závažná až závažná renální insuficience. V porovnání s hodnotou eGFR z minulého roku je zřejmá progresse.

3. Farmakokinetika léčiva a její ovlivnění

- Stav pacientky nenaznačuje, že by měla být ovlivněna absorpce, metabolismus či distribuce léčiva, nicméně vzhledem ke stupni CKD je nutno zkontrolovat exkretční mechanismy obou léčiv.
- Linagliptin je exkretován primárně játry a renální exkrece zahrnuje pouze 5 %, tudíž není nutno přistoupit k redukci dávky
- Metformin je exkretován výlučně renálně, při jeho kumulaci se obáváme rozvoje laktátové acidózy

4. Výpočet dávky

- Metformin se nepodává ve formě LD. Navíc u pacientky není nutné akutní snížení glykémie (čehož metformin ani není schopen s ohledem na svůj mechanismus účinku). Metformin pacientka užívá dlouhodobě a plazmatická koncentrace bude s ohledem na renální funkce spíše vysoká. V SPC přípravku Glucophage 850 mg potahované tablety je v kapitole *4.2. Dávkování a způsob podání* navrženo dávkování pro pacienty se sníženými renálními funkcemi dle eGFR. Při 30–44 ml/min je doporučena maximální denní dávka 1000 mg, rozdělena do 2–3 dávek. Pacientka užívá 2550 mg, tudíž je na místě redukce dávky na **500 mg 2× denně**.

5. Farmakodynamika léčiva

- Při snížených renálních funkcích nebude účinek léčiva významně ovlivněn. Rizikem je pochopitelně výše uvedená laktátová acidóza při kumulaci metforminu.

6. TDM

- U metforminu se plazmatické koncentrace v našich podmínkách standardně neprovádí.

7. Přehodnocení terapie

- Vzhledem k redukci dávky metforminu (a nasazení nového léčiva linagliptinu) je vhodná časná kontrola (glykémie, celkový stav, NÚ). Do budoucna a jako prevence rychlé progresy CKD je zásadní adekvátní udržení glykémie v normě, pravidelná kontrola renálních funkcí a případné přehodnocení farmakoterapie v případě další progresy.

Aplikační cvičení:

Za rok přichází pacientka pro neuropatické bolesti dolních končetin. Renální funkce jsou stabilní (kreatinin 145 $\mu\text{mol/l}$, urea 8 mmol/l), ostatní biochemické parametry v normě. Chcete nasadit gabapentin per os.

Jak byste postupovali? Zkuste si dávkování nastavit sami, výsledné řešení zazní na semináři.

4.3 Nefrotoxicita léčiv

Až 20 % AKI je způsobeno léčivy, což není úplně překvapivé číslo, když si promítneme, kolik léčiv, která jsou momentálně v klinické praxi, vykazuje nefrotoxicke účinky. Mechanismů, kterými léčiva mohou způsobit poškození ledvin je celá řada a v případě revize farmakoterapie za účelem prevence nefrotoxickeho působení je důležité tyto mechanismy rozlišovat. V Tabulce 4.2 uvádíme příklady těchto léčiv a mechanismy, kterými působí.

Tabulka 4.2: Přehled mechanismů nefrotoxickeho působení léčiv (léčiva s klinicky významným nefrotoxickeým potenciálem označena podbarvením a tučným písmem)

| Typ poškození | Mechanismus | Léčivo | Poznámka |
|-------------------|---------------------------------------|--|--|
| Vaskulární | Preglomerulární vazokonstrikce | takrolimus, cyklosporin | Vede k poklesu GF, tzv. funkční nefrotoxicita, obvykle reverzibilní |
| | Postglomerulární vazodilatace | ACEi, sartany | Vazodilatace ve v. efferens vede k poklesu intraglomerulárního tlaku – u predisponovaných pacientů může vést k manifestaci AKI, naopak u stabilizovaných pacientů působí nefroprotektivně. Absolutní KI u pacientů bilaterální renální stenózou. |
| | Trombotická mikroangiopatie | cyklosporin, takrolimus, antiVEGF léčiva, tiklopidin | Vzácný stav, vyžaduje plazmaferézu. |
| | Inhibice syntézy PG – perfúze | NSAIDs | Vede k poruše renální perfúze a hemodynamiky, rizikové je dlouhodobé podávání a u predisponovaných pacientů |

| | | | |
|-----------------------|--|--|--|
| | | | (CKD, jaterní insuficience, ascites, atd.) |
| Glomerulární | FSGSM¹⁵, MGN¹⁶, MPGN¹⁷ | solí zlata, penicilamin, heroin, kokain | Málo časté postižení. |
| | Autoimunitní glomerulonefritidy | fenytoin, sulfasalazin, metyldopa | Vždy velmi vzácný nežádoucí účinek; možnou manifestací je léčivem navozený lupus erythematoses. |
| Intersticiální | Akutní tubulointersticiální nefritida | vankomycin, allopurinol, aciklovir betalaktamová antibiotika, chinolony, rifampicin methyldopa, PPI, NSAIDs, fenytoin, kotrimoxazol | Následek hypersenzitivní reakce. Mohou způsobit všechny léky, které jsou schopny vyvolat alergickou reakci. |
| | Chronická tubulointersticiální nefritida | lithium, cisplatina | Závisí na dávce a délce podání. |
| Tubulární | Tubulotoxické poškození | aminoglykosidy glykopeptidy amfotericin B cyklosporin A cisplatina radiokontrastní látky | Pod obrazem akutní tubulární nekrózy – reflexní snížení glomerulární filtrace, mírná proteinurie, odchylky v mineralogramu. |
| | Tubuloobstruktivní | aciklovir metotrexát (HD) sulfamethoxazol chinolony, bisfosfonáty | Závisí na dávce, míře hydratace, způsobu podání resp. dosažené píkóvé (vrcholové, C _{MAX}) koncentraci; pH moči... |

Riziko polékového poškození roste v přítomnosti přidružených faktorů. Predisponovaní budou obecně starší pacienti (riziko vzrůstá od 60 let) a pacienti s následujícími komorbiditami:

- CKD G3 a vyšší (eGFR <60 ml/min/1,73 m²),
- hypovolemie,

¹⁵ FSGSM – fokálně segmentální glomeruloskleróza

¹⁶ MGN – membranózní glomerulonefritida

¹⁷ MPGN – membranoproliferativní glomerulonefritida

- diabetes mellitus,
- srdeční selhání,
- sepse,
- kombinace nefrotoxických léčiv.

4.3.1 Prevence nefrotoxického působení

Obecná doporučení zahrnují:

- minimalizace použití nefrotoxických léčiv kdykoliv je to možné (pokud lze, volit alternativy nefrotoxických léčiv především u již predisponovaných pacientů),
 - vlastnosti ideálního léčiva u pacienta s renálním selháním:
 - bez aktivních metabolitů,
 - distribuce není ovlivněna změnou v bilancích tekutin,
 - distribuce není ovlivněna změnou vazby na plazmatické bílkoviny,
 - široké terapeutické okno,
 - není nefrotoxické,
- korekce rizikových faktorů nefrotoxicity (zajištění dostatečné hydratace, použití adekvátně upravené dávky,...),
- zhodnocení renálních funkcí před začátkem terapie (stanovení eGFR),
- monitoring renálních funkcí v průběhu terapie,
- úprava dávek léčiv při již probíhajícím renálním onemocnění.

5 Principy dávkování léčiv u pacientů s jaterní insuficiencí

Jitka Rychlíčková

Jaterní insuficience je definována jako selhávání jedné či více jaterních funkcí. V klinické praxi je tento pojem obtížné vymezit, neboť selhávání některé z funkcí jater může doprovázet velmi široké spektrum klinických stavů a diagnostických jednotek, navíc v různé míře v závislosti na pokročilosti daného onemocnění. Narozdíl od renálních funkcí chybí u jater jednoduchý parametr či výpočet pro zhodnocení globální jaterní funkce, nebo účinnosti jednotlivých procesů. Před samotnou otázkou, jak upravit dávku léčiva, je tedy nutné určit charakter a míru jaterního poškození. První část této kapitoly tedy bude věnována velmi stručnému přehledu možných postupů zhodnocení jaterních funkcí, kterými je možné se alespoň orientačně řídit při dávkování léčiv. Dále se budeme věnovat změnám farmakokinetiky léčiv při různých stupních hepatální insuficience a rizikovým farmakodynamickým vlastnostem léčiv.

Předpokládané znalosti:

- Fyziologické funkce jater.
- Biomarkery, laboratorní parametry určující jaterní funkce.
- Pojmy steatóza jater, steatohepatitida, jaterní cirhóza a její komplikace, cholestáza, portokavální anastomózy, ascites, TIPS, enterohepatální recirkulace.
- Nejčastější příčiny akutního a chronického poškození jater (infekční, neinfekční).
- Základní farmakokinetické pojmy související s funkcemi jater – biologická dostupnost, first-pass efekt, vazba na plazmatické bílkoviny, metabolické reakce I. a II. fáze, enterohepatální oběh.

Zkuste si zodpovědět následující otázky nebo odpověď vyhledejte:

1. Jaké změny farmakokinetiky léčiv byste očekávali u pacienta s jaterním selháním?
2. Je možné, že u pacienta s ascitem bude nutné dávky některých léčiv zvýšit?
3. Znáte nějaká především biliárně eliminovaná léčiva? Např. ze skupiny antibiotik?
4. Znáte nějaká léčiva, která mohou ovlivnit enterohepatální recirkulaci?
5. V čem spočívá hepatotoxicita paracetamolu? Lze ji ovlivnit dávkou?

5.1 Kvantifikace hepatální funkce ve vztahu k dávkování léčiv, skórovací systémy

Kvantifikace hepatální (dys)funkce je velmi obtížná, což souvisí s celou řadou funkcí, které játra fyziologicky zastávají. V zásadě tedy ani nelze očekávat existenci jednoduchého markeru, či výpočtu, který by zhodnocení celkové funkce, resp. efektivity jednotlivých procesů umožňoval.

Pro hodnocení jaterní funkce se asi nejčastěji kontrolují vybrané:

- enzymy: ALT, alaninaminotransferáza; AST, aspartátaminotransferáza; ALP, alkalická fosfatáza; GGT, gama-glutamyltransferáza; LDH, laktátdehydrogenáza; CHE, cholinesteráza),
- hladiny proteinů (albumin, prealbumin, celková bílkovina, ferritin, lipoproteiny),
- koagulační faktory resp. INR či protrombinový čas,
- bilirubin (celkový, konjugovaný),
- amoniak.

Obrázek o jaterní funkci či jednotlivých procesech pak získáváme kombinací jednotlivých markerů (jejich absolutních hodnot, ale i dynamiky v čase), dalších laboratorních výsledků a klinického stavu pacienta. Počet trombocytů, glykémie, koncentrace lipidů, hodnoty onkomarkerů, transferrinu, ceruloplasminu, panelu protilátek a imunomarkerů jsou pak důležitější v diagnostice příčin jaterního poškození. Rozhodně nelze například přímo korelovat hodnoty jaterních enzymů se syntetickou či exkreční funkcí, na druhou stranu mohou být užitečné v diagnostice cholestázy či celulárního poškození.

5.1.1 Skórovací systémy

Souhrny údajů o přípravku (SPC, Summary of Product Characteristics) se často odkazují na tzv. **Child-Pugh skórovací systém**. Tento systém v sobě zahrnuje jak laboratorní ukazatele (INR, albumin, celkový bilirubin), tak ukazatele klinické (encefalopatie, ascites) – kalkulátor k dispozici například [zde](#); či pro představu v Tabulce 5.1.

Tabulka 5.1: Výpočet Child-Pugh skóre

| | 1 bod | 2 body | 3 body |
|-----------------------|------------|--------------------------------|-----------------------------|
| bilirubin (celkový) | <34 μmol/l | 34–50 μmol/l | >50 μmol/l |
| albumin | >35 g/l | 28–35 g/l | <28 g/l |
| INR | <1,7 | 1,71–2,20 | >2,20 |
| ascites | není | kontrolovatelný léčbou | refrakterní |
| jaterní encefalopatie | není | st. I–II nebo potlačena léčbou | st. III–IV nebo refrakterní |

Pacienti jsou pak klasifikováni do tří tříd (viz Tabulka 5.2):

Tabulka 5.2: Child-Pugh skórovací systém

| počet bodů | označení | míra jaterního poškození | jednoleté dožití | dvouleté dožití |
|------------|----------|--------------------------|------------------|-----------------|
| 5–6 | A | mírné | 100 % | 85 % |
| 7–9 | B | střední | 80 % | 60 % |
| 10–15 | C | závažné | 45 % | 35 % |

Tento systém je určen pro hodnocení prognózy pacientů s chronickým jaterním onemocněním, především cirhózou. Ve vztahu k dávkování léčiv nám tento systém nenabídne ani základní kvantifikaci míry selhávání jednotlivých funkcí jater (natož odhad míry ovlivnění farmakokinetických vlastností léčiv). Vodítkem budou spíše jeho jednotlivé prvky. Již zmiňovaná SPC pak často nabízí obecnou informaci (např. v následujícím znění: u osob s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater [Child-Pugh třída A a B] není nutná žádná úprava dávky, léčivo je kontraindikováno u pacientů s těžkou poruchou funkce jater [Child-Pugh třída C]). S otázkou, zda je léčivo možné podávat pacientovi s cholestázou, zda jej může dostat pacient se steatózou jater, nebo pacient s jaterní cirhózou a ascitem, a zda můžeme podat standardní dávku, či je dávku potřeba snížit, nám ale skórování dle Child-Pugh systému příliš nepomůže. Onemocnění jako chronická hepatitida, primární či sekundární rakovina jater či hepatosplenická schistosomiáza pak nejsou asociována s poškozením hepatální exkretční funkce až do doby rozvoje cirhózy. Tímto jen ilustrujeme širší problematiku.

Child-Pugh skóre není jediný skórovací systém – za zmínku stojí ještě např. **MELD skóre** (Model for End-stage Liver Disease) v různých modifikacích (kalkulátor např. [zde](#)), který je ale opět validovaný pro predikci přežití (mortality), nikoli pro odhad dávky léčiva. Dalším klasifikačním systémem recentně použitým pro registraci několika molekul pro onkologii je National Cancer Institute Classifications for Hepatic Dysfunction score (NCI-ODWG group).

5.1.2 Jak se postavit k dávkování léčiv při jaterní insuficienci?

Základem je vyhodnocení klinického stavu pacienta. Následující přehled klinických indikátorů je velmi orientační, problematika přesahuje rámec této farmakologické kapitoly.

- **laboratorní výsledky:** absolutní hodnoty ev. násobky horní hranice normy (např. do 5× nebo do/nad 15× ULN, Upper Limit of Normal) a dynamika v čase, či elevace izolovaných hodnot; v kontextu věku pacienta, anamnézy (případné expozice škodlivé noxe), příležitosti, při které byly hodnoty zjištěny (např. předoperační vyšetření);
- **symptomy** (přítomnost ikteru, encefalopatie, ascitu,...);
- výsledky dalších vyšetření (sérologie, virologie, ultrazvuk, elastografie, biopsie,...);
- **komorbidita, abúzus.**

V následujícím textu se zaměříme na hodnocení druhé klíčové oblasti, a to léčivu, jehož se týká otázka (ne)možnosti nasazení a případné nutnosti úpravy dávky. Obecným algoritmem by mohlo být:

- vyhodnocení očekávaných změn **kinetiky** léčiva;
- vyhodnocení **toxicity a nežádoucích účinků** léčiva: např. je léčivo **hepatotoxické**? Jaká je jeho další **orgánová toxicita**? Mohou žádoucí i nežádoucí účinky léčiva interferovat s laboratorními výsledky či symptomy pacienta?
- vyhodnocení **lékových interakcí**;
- vyhodnocení **terapeutických alternativ**: např. jsou k dispozici léčiva s příznivější kinetikou, profilem nežádoucích účinků?

Pomocí těchto otázek bychom se měli dostat nejen k odpovědi, jaké léčivo pro léčbu konkrétního pacienta zvolit, ale i s ohledem na znalosti kinetiky a dynamiky léčiva odhadnout,

zda hrozí kumulace léčiva či zda je pacient senzitivnější k nežádoucím účinkům. Na paměti tak stále máme převažující benefity nad riziky léčby.

Aplikační cvičení 1:

Pacient s portální hypertenzí, mírným ascitem a jícnovými varixy je indikován k nasazení opioidních analgetik pro silné bolesti zad neodpovídající na neopioidní analgetika, ani slabé opioidy. Z laboratorního nálezu je významná pouze mírná hypoalbuminémie (32 g/l, norma 36–45 g/l), trombocytopenie ($100 \times 10^9/l$, norma $150\text{--}300 \times 10^9/l$). Na základě výše uvedených informací zkuste rozhodnout, jakou dávku morfinu byste zvolili pro terapii bolesti u tohoto pacienta (standardní dávkování morfinu tbl. p.o. je např. 20 mg po 6 hodinách). Na pomoc si můžete vzít SPC přípravku Sevredol® (tablety s okamžitým uvolňováním).

Řešení

V kapitole SPC věnované poruchám funkce jater a ledvin je uvedeno pouze doporučení ke zvláštní opatrnosti.

Při bližším pohledu na farmakokinetiku morfinu:

- Morfin má nízkou biologickou dostupnost, která je způsobena rozsáhlou extrakcí při prvním průchodu játry. Toto je velmi užitečná informace ve vztahu k našemu pacientovi, u kterého lze kvůli portální hypertenzi a jícnovým varixům předpokládat redukovanou presystémovou eliminaci v játrech, která následně povede k vyšší biologické dostupnosti.
- Vazba na plazmatické bílkoviny je v rozmezí 20–35 %. Tyto hodnoty považujeme za nízkou vazbu, proto mírná hypoalbuminémie nepovede k významným změnám ve volné frakci morfinu v plazmě.
- Morfin je metabolizován hlavně glukuronidací tj. biotransformační reakcí II. fáze, glukuronidy jsou převážně vylučovány renálně, pouze asi 10 % glukuronidů morfinu se vylučuje biliárně.

Z hlediska změněné farmakokinetiky by bylo možné očekávat vyšší biodostupnost perorálně podaného morfinu, ostatní farmakokinetické parametry se pravděpodobně nebudou významně lišit od těch u zdravého pacienta. Na paměti musíme mít potenciálně vyšší senzitivitu k sedativním účinkům morfinu u našeho pacienta, potencovanou opioid-naivitou a vyšší biodostupností. Morfin by tedy mohl být nasazen, nicméně bychom měli začít nižší dávkou než u zdravého pacienta (např. 50% tj. polovina tablety), čímž je naplněno doporučení SPC – se zvláštní opatrností, s titrací dle bolesti a tolerance (titrace je podrobněji popsána v kapitole 6 Klinická farmakologie analgetik, terapie bolesti).

Aplikační cvičení 2:

Zkuste se zamyslet nad stejnou otázkou možnosti nasazení a úpravy dávkování morfinu u pacienta s cholestázou v důsledku útlaku žlučových cest tumorem, hyperbilirubinemií (celkový bilirubin 251 $\mu\text{mol/l}$, norma 3–17 $\mu\text{mol/l}$; konjugovaný bilirubin 183 $\mu\text{mol/l}$, norma <5 $\mu\text{mol/l}$).

5.2 Změny farmakokinetiky při selhávání jater

Játra sehrávají ústřední roli v kinetice léčiv – jejich funkce se promítá do všech farmakokinetických fází: **absorpce, distribuce, metabolismu, exkrece**. Dovolujeme si předložit několik obecných otázek, které mohou sloužit jako vodítko při posuzování vlivu jaterního selhávání na léčivo, a zároveň vytvářejí určitou osnovu této kapitoly:

- Podléhá léčivo presystémové eliminaci?
- Vykazuje léčivo významný first-pass efekt?
- Jak vysokou má léčivo vazbu na bílkoviny a hrozí při snížení koncentrace albuminu v plazmě významné zvýšení volné frakce, a tedy i účinku léčiva?
- Může být léčivo vytěsňováno bilirubinem?
- Jakým způsobem je léčivo metabolizováno – CYP450, glukuronidizace?
- Nebo je léčivo vylučováno v nezměněné formě? Má léčivo významnou biliární exkreci?
- Podléhá léčivo enterohepatální recirkulaci?

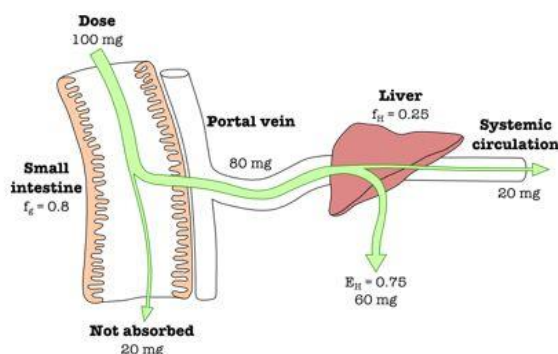
V této části se podrobněji podíváme na jednotlivé farmakokinetické fáze včetně konkrétních příkladů rizikových léčiv z hlediska pod- a předávkování.

5.2.1 Extrakční poměr, hepatální clearance

Úvodem je třeba připomenout několik klíčových pojmů. **Jaterní extrakční poměr** (E_H) je podíl léčiva trvale (ireverzibilně) odstraněného z krve během jednoho průchodu játry – viz Obrázek 5.1. Jaterní extrakční poměr je **podmíněn** jednak **vnitřní jaterní clearance** (Cl_{int}) léčiva, jednak **průtokem krve játry** resp. **vazbou léčiva** na plazmatické bílkoviny, neboť pouze volné, na bílkoviny nevázané léčivo může interferovat s membránami či membránovými transportéry. Transport přes membrány probíhá jak pasivními (difuze, paracelulární transport), tak aktivními procesy (facilitovaná difuze, aktivní transport).

$$E_H = \frac{conc_{IN} - conc_{OUT}}{conc_{IN}}$$

$$E_H = \frac{f_u \times Cl_{int}}{Q_H + f_u \times Cl_{int}}$$



Obrázek 5.1: Rovnice¹⁸ pro výpočet extrakčního poměru jater ($conc_{IN}$, koncentrace léčiva na vstupu; $conc_{OUT}$, koncentrace léčiva po průchodu játry; f_u , volná, nevázaná frakce léčiva v plazmě; Q_H , krevní průtok játry; Cl_{int} , vnitřní jaterní clearance); hodnoty mohou nabývat rozmezí 0 (játra neeliminují léčivo) až 1 (játra kompletně eliminují léčivo); extrakční poměr by dle zadání na obrázku odpovídal 0,75 (tj. $(80 \text{ mg} - 20 \text{ mg}) \div 80 \text{ mg}$). Dostupné [zde](#).

Vnitřní jaterní clearance (Cl_{int}) reflektuje vlastní metabolickou kapacitu jaterní tkáně. Pokud je kapacita vnitřní clearance vysoká, limitující se stává krevní **průtok játry** (s rostoucím průtokem poroste prakticky lineárně hepatální clearance); naopak v případě nízké vnitřní clearance nemá změna krevního průtoku játry prakticky žádný dopad na rychlost metabolismu léčiva.

Obecně bychom tedy celkovou **hepatální clearance** (Cl_H) mohli vyjádřit pomocí následující rovnice (Q_H , krevní průtok játry; u zdravého člověka 800–1200 ml/min; cca 25 % srdečního výdeje; E_H , jaterní extrakční poměr, hodnoty 0–1):

$$Cl_H = E_H \times Q_H = \frac{f_u \times Cl_{int}}{Q_H + f_u \times Cl_{int}} \times Q_H$$

Podle extrakčního poměru rozdělujeme léčiva do třech kategorií; v jednotlivých kategoriích uvádíme pouze několik příkladů léčiv:

- s vysokým E_H ($E_H > 0,7$): morfin, fentanyl, sufentanil, naloxon, metoprolol, propranolol, verapamil, diltiazem, nitroglycerin, bupropion, buspiron, imipramin, sertralin, venlafaxin, quetiapin;
- se středním E_H (E_H 0,3–0,7): kodein, amitriptylin, nortriptylin, escitalopram, mirtazapin, chlorpromazin, haloperidol, klozapin, olanzapin, midazolam, pethidin, cyklosporin, ondansetron, nifedipin;
- s nízkým E_H ($E_H < 0,3$): alprazolam, oxazepam, diazepam, fenytoin, valproová kyselina, karbamazepin, lamotrigin, levetiracetam, topiramát, teofylin, ibuprofen, indometacin,

¹⁸ Dovolujeme upozornit, že rovnice v této kapitole mají pouze doplňující charakter, uvádíme je pouze kvůli snazšímu pochopení dané problematiky.

naproxen, paroxetin, fluoxetin, citalopram, trazodon, warfarin, lansoprazol, pantoprazol, aripiprazol, risperidon.

Co tedy znamená extrakční poměr pro klinickou praxi?

- Souvislost průtoku krve (tzv. low-flow stavy) a eliminace/dávkování léčiv
 - U léčiv s **vysokým** extrakčním poměrem je právě průtok krve limitující z hlediska jejich clearance. **Nízký průtok játry významně narušuje jejich metabolismus** (včetně first-pass efektu v případě enterálního podání). Cirkulace se významně liší u kompenzované a dekompenzované cirhózy, ale i u šokových stavů, v sepsi, či při kardiálním selhávání.
 - U léčiv se středním E_H je clearance léčiv závislá na všech třech faktorech (průtok krve játry, metabolická aktivita, volná frakce).
 - U léčiv s **nízkým** extrakčním poměrem **průtok krve** jejich clearance **nelimituje, limitující je metabolická kapacita** jaterní tkáně resp. výška volné frakce léčiva dostupná k metabolismu.
- Zhodnocení klinické významnosti lékových interakcí po perorálním a intravenózním podání – léčiva s nízkým extrakčním poměrem jsou velmi citlivá na lékové interakce včetně úrovně CYP450, neboť jejich systémová clearance prakticky odpovídá vnitřní jaterní clearance.



Rozšířené vysvětlení

Díky limitované kapacitě se vnitřní jaterní clearance a celková clearance nemusí významně odlišovat; celková hepatální clearance je tak citlivější k efektu inhibitorů/induktorů. To je na první pohled zřejmé z výše uvedených seznamů léčiv dle výše extrakčního poměru – léčiva s nízkým extrakčním poměrem mají často významné lékové interakce.

Příkladem je nasazení enzymového inhibitoru k warfarinu (biodostupnost po p.o. podání $F = 99,9\%$, dávka $D = 5\text{ mg}$, dávkovací interval $T = 24\text{ h}$). Warfarin je léčivo s nízkým extrakčním poměrem; enzymatická kapacita (vnitřní jaterní clearance) přibližně odpovídá celkové jaterní clearance (není jiný metabolismus/exkrece než enzymaticky) – $Cl_{int} = 0,105\text{ l/h}$. Ustálenou plazmatickou koncentraci vypočteme pomocí vzorce:

$$c_{ss} = \frac{F \times D}{T} \times \frac{1}{Cl} = \frac{0,999 \times 5}{24} \times \frac{1}{0,105} = 1,9\text{ mg/L}$$

Při podání inhibitoru jaterního metabolismu, který by snížil vnitřní jaterní clearance na 60 % výchozí hodnoty (tj. $Cl_{int} = 0,063\text{ l/h}$), by došlo k významnému vzestupu ustálené koncentrace:

$$c_{ss} = \frac{F \times D}{T} \times \frac{1}{Cl} = \frac{0,999 \times 5}{24} \times \frac{1}{0,063} = 3,3 \text{ mg/L}$$

Extrakční poměr, resp. biodostupnost ale zůstává prakticky beze změn.

5.2.2 Absorpce

V kontextu hepatální insuficience a absorpce léčiv je asi nejvýznamnější změna na úrovni first-pass efektu. Efekt prvního průchodu (**first-pass efekt, FPE**) je fenomén zodpovědný za snížení koncentrací léčiva ještě před dosažením systémové cirkulace a je součástí tzv. presystémové eliminace společně s metabolismem enzymy enterocytů a efluxními pumpami rovněž na úrovni enterocytu.

FPE je úzce spojen s játry díky jejich bohaté enzymatické výbavě a vysoké metabolické aktivitě (na druhou stranu se, ač v menší míře, na FPE podílí i plíce, střevo a další metabolicky aktivní tkáně), a je tedy logická jeho redukce při poruchách funkce jater spojených s tvorbou přímých spojek portálního řečiště se systémovou cirkulací (ať už vzniklých fyziologicky, či uměle vytvořených – transjugulární intrahepatální portosystémové spojky, TIPS). Obejitím metabolicky aktivní tkáně jater tak dochází k nárůstu biodostupnosti léčiv. Právě parametr **biodostupnosti** je tedy s ohledem na lékovou formu vhodné ověřit v případě nasazování či titrace dávky léčiva u pacienta s portální hypertenzí a portokaválními shunty.

Užitečnou informací může být kromě procenta biodostupnosti také to, že léčivo “má vysoký extrakční poměr”, protože mezi léčivy s vysokým FPE a léčivy s vysokým extrakčním poměrem můžeme prakticky udělat rovnítko. Jinými slovy, pokud dojde ke snížení průtoku játry, pak u enterálně podaných léčiv s vysokým first-pass efektem (extrakčním poměrem) významně poklesne jejich hepatální clearance a zvýší se systémová biodostupnost (díky platnosti vztahu biodostupnosti po perorálním podání F_H a extrakčního poměru E_H):

$$F_H = 1 - E_H$$

Změny v biodostupnosti pak budou reflektovány v opatrnější startovací dávce, pečlivější titraci dávky a také bdělosti k potenciálním dávkově závislým nežádoucím účinkům. To vše platí teoreticky i pro rektální podání. Při parenterálním podání neočekáváme rozdíl od zdravého člověka. Na významu pak vyšší variabilita biologické dostupnosti nabývá u léčiv s úzkým terapeutickým oknem.

Typickým léčivem s významným FPE je morfin, který jsme si ukázali v Příkladu 1. V tabulce ekvianalgetických dávek je existence FPE morfinu doložena rozdílem ekvipotentní dávky po perorálním podání a po parenterálním podání (viz kapitola 6 Klinická farmakologie analgetik, terapie bolesti). Významný first-pass efekt pak ze skupiny silných opioidů vykazuje i fentanyl a buprenorfin; v terapii bolesti se s nimi ale většinou nesetkáváme v perorálních lékových formách, tudíž titrace se řídí spíše kapacitou clearance a účinností. Významný FPE se týká také opioidních antidot (perorálně podaný naloxon). Dalšími léčivy s významným FPE a rizikem nežádoucích účinků při absenci úpravy dávky jsou některé betablokátory

(metoprolol, karvedilol, nebivolol), non-dihydropyridinové kalciové blokátory (verapamil, diltiazem) či midazolam.

Aplikační cvičení 3:

Jaké důsledky byste očekávali při zahájení terapie karvedilolem standardní dávkou u pacienta s funkčními spojkami portálního a systémového řečiště? Připomeňte si, jaké receptory karvedilol ovlivňuje. Proč by zrovna karvedilol mohl být u pacienta s portální hypertenzí nasazen? Jaké toxicity bychom se případně obávali? V Tabulce 5.3 naleznete srovnání farmakokinetických a farmakodynamických vlastností vybraných betablokátorů. Jak by se lišilo riziko nežádoucích účinků u pacientů s poruchou first-pass efektu?

Tabulka 5.3: Srovnání betablokátorů (údaje se mohou mírně lišit dle použitého literárního zdroje)

| | biodostupnost | FPE | vazba na bílkoviny | plazmatický poločas | renálně nezměněné | receptorový profil |
|------------|---------------|-----|--------------------|---------------------|-------------------|--------------------|
| atenolol | 40 % | 0 | 10 % | 6–7 | >90 % | β1 |
| metoprolol | 50 % | ++ | 12 % | 3–7 | 5–10 % | β1 |
| bisoprolol | 90 % | 0 | 30 % | 9–12 | 50 % | β1 |
| karvedilol | 30 % | ++ | >95 % | 6–10 | <2 % | β1–β2; α |
| nebivolol | 12–96 % | +++ | 98 % | 10 | <0,5 % | β1 |

Řešení

Karvedilol je jedním z léčiv portální hypertenze (vedle neselektivních betablokátorů), proto se s ním u pacientů s jaterním poškozením můžeme celkem běžně setkat. Využíváme jeho neselektivního efektu – díky mírné α1-lytické aktivitě dochází ke snížení hepatální (i systémové) cévní rezistence; díky ovlivnění β receptorů snižuje srdeční frekvenci a kardiální index, zároveň zprostředkovává vazokonstrikci na úrovni splachniku.

Jak je zřejmé z Tabulky 5.3, podléhá karvedilol významnému first-pass efektu. A odtud plynou potenciální rizika. U pacientů s portální hypertenzí a portokaválními spojkami bychom měli být opatrní při zahájení terapie; hlavním rizikem je systémová hypotenze, k níž jsou pacienti se závažnějším postižením jater mnohdy náchylnější. Startovací dávka by neměla být vyšší než 6,25 mg/den; dávka může být pomalu titrována po 1–2 týdnech až na 50 mg/den dle tolerance (tlaku krve).

Změny v biodostupnosti léčiv ale nevznikají pouze v důsledku změněné hepatální cirkulace, ale mohou být důsledkem např. gastropatie asociované s portální hypertenzí, ulcerací GIT, gastritidy, zvýšené intestinální permeability, poruch motility GIT a vyprazdňování žaludku. Někdy se tak můžete setkat s doporučením nepoužívat lékové formy s prodlouženým uvolňováním.

Dalším problémem spojeným s hepatální insuficiencí, konkrétně s **cholestázou**, je porucha vstřebávání v tuku rozpustných látek (např. lipofilní vitamíny nebo cyklosporin A). Na pomezí (re)absorpce a exkrece pak stojí **enterohepatální oběh**, jehož narušení vede ke zkrácení biologického poločasu léčiv např. kyseliny valproové, pohlavních hormonů (např. hormonální antikoncepce), ezetimibu, a dalších.

5.2.3 Distribuce

Největšími problémy na úrovni distribuce jsou **snížená transportní kapacita plazmatických bílkovin** v důsledku poruchy syntetické funkce jater i v důsledku změny jejich konformace, dále **retence tekutin** při ascitu a/nebo hypoalbuminémii a **kumulace endogenních produktů** (např. bilirubinu), které mohou kompetovat s léčivem o vazebná místa transportních proteinů.

Albumin a α 1 kyselý glykoprotein jsou dva hlavní transportní proteiny plazmy. Při snížení jejich plazmatických koncentrací vzrůstá volná, na ně nevázaná frakce léčiva. To má význam především u léčiv s vysokou vazbou na plazmatické bílkoviny (>90 %; např. nesteroidní antiflogistika [NSAID], kyselina valproová, fenytoin, warfarin, deriváty sulfonylurey, ceftriaxon, ertapenem atd.). S vyšší volnou koncentrací roste efekt a riziko na dávce závislých nežádoucích účinků, ale také je léčivo přístupnější k distribuci a eliminaci (v případě, že vykazují farmakokinetiku 1. řádu).

Hlavní fyziologickou funkcí albuminu je udržování onkotického tlaku; při hypoalbuminémii (nezávisle na etiologii) lze očekávat změny v distribučním objemu V_d (únik tekutin do 3. prostoru) především hydrofilních léčiv. Prakticky je toto třeba reflektovat hlavně **při volbě sytící dávky** (loading dose) – z farmakokinetiky si jistě pamatujete, že dávka léčiva se vypočítává jako součin cílové koncentrace léčiva a distribučního objemu, ve kterém má být tato koncentrace dosažena, neboli:

$$D_{\text{nasycovací}} = C_{\text{cílová}} \times V_d$$

Aplikační cvičení 4:

Představte si teoretickou situaci, kdy potřebujete zvolit úvodní dávku hydrofilního léčiva pro pacienta, který aktuálně retinuje přibližně 10 litrů tekutin (hypoalbuminemické otoky, ascites). Léčivo se eliminuje v nezměněné (nemetabolizované) formě renálně glomerulární filtrací. Pacient trpí chronickou renální insuficiencí stupně 4 (CKD 4), akutně zhoršenou v rámci hepatorenálního syndromu, je oligurický. Jaké aspekty byste vzali v úvahu? Použili byste nižší, vyšší či stejnou úvodní dávku léčiva jako u zdravého pacienta? Efekt léčiva je závislý na dosažené koncentraci.

Řešení

První otázkou je, o *jak toxické léčiv* se jedná – jde o léčivo s úzkým terapeutickým oknem, nebo má nezávažné nežádoucí účinky i při vyšších plazmatických koncentracích?

Další otázkou je, *jak velkou změnu distribučního objemu léčiva lze očekávat při retenci 10 litrů* tekutin. Jinými slovy, jak velký je V_d léčiva normálně? Odpovídá V_d léčiva pouze intravazální tekutině, nebo je distribuováno v extracelulární tekutině?

Dále bychom si měli odpovědět na otázku, zda *porucha renální funkce* bude nějakým způsobem limitovat velikost úvodní dávky. A to opět v kontextu toxicity.

Pokud si řekneme, že léčivo je hydrofilní, netoxické, s V_d odpovídajícím distribuci do extracelulární tekutiny (intravazální, intersticiální, transcelulární), pak nárůst 10 litrů v retinovaných tekutinách představuje významnou změnu ve V_d léčiva. Pro dosažení terapeutického efektu je třeba celý tento objem vysytit na požadovanou koncentraci. Z tohoto tedy můžeme usuzovat na vhodnost navýšení úvodní dávky léčiva. Limitující by samozřejmě mohla být toxicita. Nicméně výše jsme uvedli, že modelové léčivo má nezávažné nežádoucí účinky.

A jak je to s vlivem akutní renální insuficience a rizika kumulace léčiva? Jde o léčivo vylučované v nezměněné formě renálně, proto lze pochopitelně očekávat snížení clearance, prodloužení setrvání léčiva v organismu. To je třeba reflektovat, ale u léčiva bez závažné expoziční toxicity (dle AUC) bude vhodnou cestou prodloužení dávkovacího intervalu, který umožní pokles plazmatické koncentrace i při limitované clearance.

Vlastnosti modelového léčiva jsme volili s cílem edukativnosti, nicméně velmi podobné vlastnosti má např. cefadroxil, ceftazidim, ceftarolim-fosamil. A u těchto léčiv bychom s ohledem na jejich PK/PD parametry mohli zvolit *vyšší úvodní dávkování* v porovnání se zdravým pacientem. Farmakokinetické vlastnosti má podobné i amikacin a gentamicin, ale zde je limitující toxicita (bezpečnostním cílem u aminoglykosidů je pokles plazmatické koncentrace pod stanovené minimum před podáním další dávky). Tato problematika je diskutována [zde](#).

Shrneme-li výše uvedené:

- zásadní je znát **farmakodynamický profil léčiva** (je cílem dosažení krátkodobě vysoké koncentrace, nebo je efekt vázán na setrvalé plazmatické koncentrace

resp. AUC, nebo je to léčivo bez úzké korelace dávky, koncentrace a efektu; jakou má léčivo toxicitu, jaké nežádoucí účinky jsou nejpravděpodobnější).

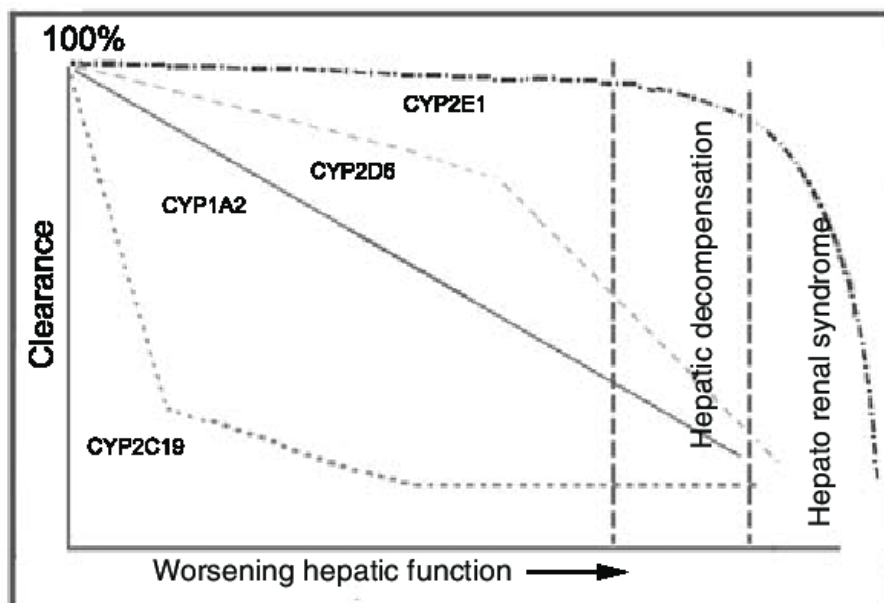
- Dále je třeba zhodnotit **významnost změn V_d** (léčivo distribuované pouze v plazmě, či léčivo s dobrou intracelulární distribucí).

Zatřetí, cílem **úvodní dávky** je **vysycení V_d** na požadovanou koncentraci; eliminační kapacita úvodní dávku primárně neovlivňuje, nicméně zde je opět třeba uvažovat toxicitu léčiva. **Eliminační kapacita** se pak promítne do výšky **udržovací dávky a dávkovacího intervalu**. Nejcitlivější na změny V_d při hypoalbuminémii (jakékoli etiologie) budou hydrofilní, polární léčiva s malým distribučním objemem.

5.2.4 Metabolismus

V důsledku změny mikroarchitektury jaterní tkáně (např. v důsledku nekrózy, nodulární přestavby, atd.) a změn mikrocirkulace lze očekávat **změny v expresi**, kapacitě a aktivitě **transportérů a enzymů** I. a II. fáze metabolismu, a tedy alterovanou jaterní clearance. Postižení konkrétních transportérů, snížení či zvýšení jejich aktivity se liší u jednotlivých nozologických jednotek. Obecně je metabolismus méně ovlivněn při absenci cirhózy, nejvíce při dekompenzované cirhóze. Nezapomínejme také, že denzitu a aktivitu transportérů mohou ovlivňovat také léčiva (podklad pro lékové interakce). Mění se také stereoselektivita jaterního metabolismu (stereoselektivita popisuje sklon jaterních enzymů preferovat jeden enantiomer před druhým např. u omeprazolu S-enantiomer je metabolizován CYP3A4, R-enantiomer je primárně metabolizován CYP2C19).

Právě s úbytkem jaterního parenchymu dochází pochopitelně k redukci enzymatické kapacity jak pro reakce I., tak II. fáze. Konjugační reakce II. fáze (zprostředkované SULT, sulfotransferázami; UGT, UDP-glukuronyltransferázami; NAT, N-acetyltransferázami; GST, glutathion-S-transferázami; MT, methyltransferázami) jsou obvykle méně zasažené než reakce I. fáze; nejvíce postižena bývá sulfatace, případně glukuronidace (glukuronidace se týká např. morfinu, buprenorfinu, lamotriginu, oxazepamu, mykofenolátmofetilu). Nicméně ani u reakcí I. fáze neplatí přímo úměrný pokles enzymatické aktivity s hepatální dysfunkcí. Situaci asi nejlépe popisuje Obrázek 5.2, přestože má pouze ilustrativní charakter – poklesy aktivity jednotlivých izoenzymů CYP450 se u jednotlivých diagnóz liší. Typickým příkladem je nealkoholická steatohepatitida a jiná zánětlivá onemocnění, která mohou vést k indukci CYP2E1, ač nevýznamně ve vztahu k léčivům.



Obrázek 5.2: Model změny clearance zprostředkované CYP450 v závislosti na hepatální dysfunkci (upraveno podle Frye RF, et al. Clin Pharmacol Ther. 2006;80(3):235–245).

V Tabulce 5.4 uvádíme pro doplnění několik nejvýznamnějších léčiv majících úzký vztah k enzymům CYP450 prezentovaným na obrázku 5.2. Podrobněji se těmto léčivům věnuje kapitola 3 a přednáška Lékových interakcí. Informace z tabulky lze například využít pro opodstatnění volby jiného antiagregancia než klopidogrelu u pacientů s jaterní dysfunkcí s ohledem na časné postižení enzymu CYP2C19 zodpovědného za bioaktivaci.

Tabulka 5.4: Vybrané substráty, inhibitory a induktory CYP1A2, 2D6, 2E1 a 2C19

| izoenzym CYP450 | vybrané substráty | vybrané inhibitory | vybrané induktory |
|-----------------|--|------------------------------------|-------------------|
| CYP1A2 | agomelatin, klozapin, olanzapin, tizanidin, teofylin | ciprofloxacín, fluvoxamin | cigaretový kouř |
| CYP2D6 | nortriptylin, paroxetin, metoprolol, propafenon, tramadol, tamoxifen,... | paroxetin, fluoxetin, amidaron,... | |
| CYP2E1 | paracetamol | | |
| CYP2C19 | klopidogrel | omeprazol | |

Prakticky bychom se vždy měli ptát se na otázku, zda je léčivo metabolizováno, jakou cestou a zda neexistuje výhodnější varianta. Pokud je metabolismus léčiva závislý na konkrétním enzymu, můžeme očekávat prodloužení clearance.

5.2.5 Exkrece

Ve vztahu k exkreci je zásadní obstrukce biliárního toku (např. při sklerotizující cholangitidě či při malignitě) s rizikem **akumulace léčiv**, především těch, která jsou eliminována biliárně jak v nezměněné formě, tak ve formě aktivních metabolitů. Při obstrukci biliárního toku lze očekávat i změny v exkreci léčiv díky redukované expresi transportních pump. Narušuje se také **enterohepatální recirkulace**. V případě pokročilé cirhózy a **hepatorenálním syndromu** pak klesá i renální clearance léčiv. V kontextu hodnocení funkce ledvin u pacientů

s hepatální insuficiencí nezapomínejme na riziko nadhodnocení při sníženém množství svalové hmoty.

Typickými léčivy eliminovanými významnou měrou biliárně jsou sartany (kandesartan, irbesartan, telmisartan), trandolapril, hydroxyzin, dále buprenorfin, z antibiotik cefoperazon, jehož koncentrace ve žluči násobně převyšují koncentrace plazmatické, částečnou biliární eliminaci v nezměněné formě má meropenem, ceftriaxon a cefotaxim. Aktivní biliární sekreci má například ciprofloxacin. Léčiva s významnou enterohepatální recirkulací jsme zmiňovali v části věnované Absorpci.

Cílem části věnované změnám farmakokinetiky léčiv při hepatální insuficiencí bylo především upozornění, že je farmakokinetika alterována komplexně, často nepredikovatelně, nekvantifikovatelně a bez tzv. class efektu, u každého léčiva je třeba změny hodnotit individuálně. Pochopení výše uvedeného nicméně pomáhá opodstatnit rozhodnutí o volbě léčiva a dávce.

5.3 Změny farmakodynamiky léčiv při selhávání jater

V předchozím textu jsme se opakovaně odkazovali na farmakodynamický profil léčiv, toxicitu a nežádoucí účinky. Pacienti s hepatální insuficiencí jsou více predisponováni k manifestaci nežádoucích účinků nejen v důsledku změn farmakokinetiky, ale i v důsledku základního onemocnění. Jde především o zvýšenou senzitivitu k:

- sedativním efektům **benzodiazepinů, opioidů, psychofarmak** se sedativním účinkem atd. v důsledku zvýšené propustnosti hematoencefalické bariéry, změn denzity a afinity receptorů, interference endogenních produktů s efluxními pumpami (P-glykoprotein, MDR-1, multidrugresistance protein), zvýšené koncentrace cirkulujících neurotoxinů (amoniak, mangan, prozánětlivé cytokiny a další);
- léčivům s hypoglykemizujícími účinky (sekretagoga jako deriváty **sulfonylurey, glinidy**);
- **antitrombotikům** za předpokladu preexistující koagulopatie, trombocytopenie, gastropatie; pozor i na léčiva schopná indukovat trombocytopenii, hematotoxická léčiva;
- léčivům zpomalujícím střevní motilitu (např. **loperamid, silné opioidy, kodein, léčiva s anticholinergními účinky**);
- **imunosupresivním efektům.**

Speciální pozornost by měla být věnována **nesteroidním antiflogistikům**. Farmakodynamický efekt těchto léčiv zahrnuje inhibici trombocytů, ač ve většině případů reverzibilní, inhibici syntézy prostaglandinů a s tím asociovanou gastrotoxicitu a nefrotoxicitu, potenciál k elevaci krevního tlaku, který může být u pacientů s jaterním poškozením výraznější díky významné kompenzatorní roli prostaglandinů. K tomu připočítejme farmakokinetické vlastnosti jako vysokou vazbu na plazmatické bílkoviny (>99 % prakticky u všech NSAIDs) a v případě diklofenaku významný FPE. U pacienta s poruchou syntetické funkce jater a hypoalbuminemií tak může docházet k nárůstu volné frakce NSAIDs s rizikem projevu výše uvedených na dávce závislých nežádoucích účinků. Proto bychom se NSAIDs měli vyhnout, především u pacientů se středním a závažným poškozením jater.

Pacienti s hepatální insuficiencí jsou rovněž citlivější k léčivům s hepatotoxickým potenciálem. Nicméně právě problematika hepatotoxicity léčiv stejně jako terapie symptomů typických pro jaterní poškození budou probány na přednášce.

Na závěr si dovolíme sdílet užitečné odkazy:

- databáze Drugs in liver cirrhosis, která ke každému obsaženému léčivu uvádí zhodnocení bezpečnosti skupinou expertů včetně vysvětlení, souhrnu farmakokinetiky a literárních odkazů; bohužel farmakokinetika a podrobnější vysvětlení je v holandštině; databáze není vyčerpávající, ale seznam léčiv se neustále rozšiřuje (<https://www.drugsinlivercirrhosis.org/healthcare-professionals/>)
- databáze LiverTox® obsahující informace k diagnostice lékově indukované hepatotoxicity, frekvenci těchto poškození, charakteru a managementu jaterního postižení; databáze je členěna dle léčiv (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>)

6 Klinická farmakologie analgetik, terapie bolesti

Jitka Rychlíčková

Terapie bolesti je součástí každodenní práce lékaře ve většině medicínských oborů, a to ve smyslu step-down strategie, kdy se postupuje od silnějších analgetik ke slabším (využívané hlavně v řešení akutní bolesti), ale i ve smyslu step-up strategie (obvykle používané v řešení chronické bolesti; strategie eskalace analgetik od slabších, méně účinných k silnějším, účinnějším). A právě to, jak je léčba bolesti častým tématem, nás vedlo k zařazení této kapitoly.

Předpokládané znalosti:

- Fyziologie bolesti, vedení bolestivého signálu, neurotransmitery účastnící se přenosu signálu.
- Základní druhy dělení bolesti.
- Určení intenzity bolesti (vč. dětských pacientů, pacientů s demencí).
- WHO žebříček bolesti.
- Základní farmakologie analgetik – mechanismus účinku, nežádoucí účinky, kontraindikace, základní lékové interakce.

Zkuste si zodpovědět následující otázky nebo odpověď vyhledejte:

1. Jaké skupiny analgetik znáte?
2. Znáte zástupce jednotlivých léčiv z každé skupiny?
3. Jaké nežádoucí účinky byste očekávali při dlouhodobém podání maximálních denních dávek ibuprofenu?
4. Jaká je farmakokinetika paracetamolu? (biodostupnost po p.o. podání, metabolismus, exkrece)
5. Jaký enzym rodiny CYP450 se podílí na metabolismu fentanylu?

Primárním cílem této kapitoly je naučit se pracovat s tabulkou ekvianalgetických dávek opioidů. Tabulka je užitečným nástrojem, který umožňuje rychlou orientaci při převodu pacienta z jednoho opioidního analgetika na jiné ať už v rámci nedostatečné účinnosti opioidní léčby, nucené změny lékové formy opioidu či určení rescue dávky. Dále si zopakujete nežádoucí účinky opioidů a jejich řešení v klinické praxi a upevníte znalosti týkající se o racionálních kombinací analgetik. V neposlední řadě se text věnuje úpravám dávkování analgetik při renální či hepatální insuficienci.

V rámci přednášky pak budou podrobněji rozebrány limity práce s tabulkou ekvianalgetických dávek na kazuistikách a antidota opioidů s benefity a riziky jejich použití. Dále nežádoucí účinky NSAID a neopoidních analgetik a jejich neracionální kombinace. A také problematika dávkování analgetik u extrémně obézních pacientů.

6.1 Opioidní analgetika

Opioidní analgetika představují jedny z rizikových léčiv (tzv. high risk medication). Za **riziková léčiva** jsou obecně považována taková léčiva, u nichž riziko pochybení **není častější**, ale důsledky případného pochybení jsou **závažnější**. Zkuste si představit následující situaci: 2letému dítěti je omylem podána dvojnásobná dávka morfinu s.c. Jak nejlépe a nejhůře může situace dopadnout? Nejlépe asi tak, že chyba bude ihned odhalena. I přesto, že pochybení bylo dokonáno a nejde vrátit, dítěti nebude aplikována další dávka (nebo bude prodloužen interval) a bude pečlivě monitorováno. V případě potřeby mu bude podáno antidotum. Nejhorší možný scénář? Dítě respiračně selhává v důsledku kumulativního efektu s dalšími léčivy tlumícími dechové centrum v medikaci.

6.1.1 Tabulka ekvianalgetických dávek

Tabulka ekvianalgetických dávek (Tabulka 6.1) je grafickým zpracováním konverzních faktorů pro jednotlivé opioidy (Tabulka 6.2). Smyslem tabulky je říci kolik mg jednoho opioidu podaného určitou cestou odpovídá jinému opioidu podanému stejnou či jinou cestou tak, aby byla zachována přibližně stejná analgetická účinnost. Umožňuje tedy srovnání sil různých opioidů a má pomoci při zajištění bezpečnosti léčby opioidy, může pomoci v prevenci předávkování. Tabulka má však pouze orientační charakter, nelze ji brát jako absolutně platné vodítko, je třeba znát její limity – tabulka například nepracuje s lékovými interakcemi, interindividuální a intraindividuální variabilitou a senzitivitou k opioidům, konverzní faktory jsou mnohdy v širokém rozmezí. Zároveň ji ale považujeme za užitečnější nástroj než samotné konverzní faktory.

Tabulka 6.1: Příklad tabulky ekvianalgetických dávek opioidů

| morfin s.c. (i.m., i.v.) [mg] | 10 | 20 | 30 | 40 | 50 | 60 | 80 | 100 | 200 |
|-------------------------------|-------------|--------------|------------|------------|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| morfin p.o. [mg] | 20–30 | 40–60 | 90 | 120 | 150 | 180 | 240 | 300 | 600 |
| fentanyl TTS [µg/h] | 12 | 25 | | 50 | | 75 | 100 | 125 | 250 |
| oxykodon p.o. [mg] | 20 (15) | 40 (30) | 60 (45) | 80 (60) | 100 (75) | 120 (100) | 160 (120) | 200 (160) | 400 (300) |
| buprenorfin TTS [µg/h] | 17,5 | 35 | 52,5 | 70 | 87,5 | 105 | 140 | | |
| hydromorfon p.o. [mg] | 4 | 8 | 12 | 16 | 20 | 24 | 32 | 40 | 80 |
| tapentadol p.o. [mg] | 100 | 200 (150) | 300 | 400 | | | | | |
| pethidin i.m. [mg] | 100 (75) | | | | | | | | |
| pyritramid i.m. [mg] | 15 | 30 | 45 | | | | | | |
| tramadol p.o. [mg] | 150 | 300 | 450 | 600 | | | | | |
| tramadol i.m., i.v. [mg] | 100 | 200 | 300 | 400 | | | | | |
| dihydrokodein p.o. [mg] | 120 | 240 | 320 | | | | | | |

Tabulka 6.2: Přehled konverzních faktorů jednotlivých opioidů (konverzní faktory opioidů ve vztahu k perorálnímu morfinu) (převzato z Stone AB, et al. *Curr Pain Headache Rep.* 2018;22(7):46.)

| Typ opioidu (jednotky síly) | Konverzní faktory |
|--|-------------------|
| buprenorfin film/tableta (mg) | 30 |
| buprenorfin náplast (µg/hour) | 12,6 |
| buprenorfin film (µg) | 0,03 |
| butorphanol (mg) | 7 |
| kodein (mg) | 0,15 |
| dihydrokodein (mg) | 0,25 |
| fentanyl bukální/s.l. tablety, pastilky (µg) | 0,13 |
| fentanyl film nebo orální sprej (µg) | 0,18 |
| fentanyl nasální sprej (µg) | 0,16 |
| fentanyl náplast (µg) | 7,2 |
| hydrokodon (mg) | 1 |
| hydromorfon (mg) | 4 |
| levorfanol tartrát (mg) | 11 |
| pethidin hydrochlorid (mg) | 0,1 |
| methadon (mg) | 3 |
| 0, ≤20 | 4 |
| >20, ≤40 | 8 |
| >40, ≤60 | 10 |
| >60 | 12 |
| morfin (mg) | 1 |
| oxykodon (mg) | 1,5 |
| oxymorfon (mg) | 3 |
| pentazocin (mg) | 0,37 |
| tapentadol (mg) | 0,4 |
| tramadol (mg) | 0,1 |

6.1.1.1 Určení správné dávky při rotaci opioidů

Tabulka ekvivalenčních dávek může sloužit jako vodítko pro odhad adekvátní dávky při rotaci opioidů. Rotací opioidů rozumíme záměnu jednoho opioidu za jiný například při nemožnosti dosáhnout adekvátního analgetického efektu **navzdory vysoké dávce**, při řešení **rozvíjející se tolerance** k určitému typu opioidu, nebo s cílem **snížení nežádoucích účinků** léčby přetrvávajících i přes jejich maximální léčbu. To je typičtější pro pacienty na dlouhodobé terapii a cílem je vždy lepší outcome. Důvodem k rotaci opioidů může být i **změna eliminačních funkcí** pacienta (renální insuficience, cholestáza apod.) a riziko kumulace, **potenciál k lékové interakci**, nebo **nutná záměna lékových forem** (pacient není schopen přijímat p.o., má horečku apod.). Důvody mohou být i **ekonomické** – změna úhrady léčby zdravotní pojišťovnou. Toto jsou důvody akutnějšího charakteru.

S ohledem na výše uvedené cíle rotace opioidů je zřejmé, že při záměně je možné očekávat rozdílný efekt nového opioidu, proto se v rámci bezpečnosti léčby přistupuje k redukci dávky opioidu o 20–30 %, a to především u vyšších dávek opioidů a u křečkových a geriatrických pacientů. Při kombinaci výše uvedených faktorů může být na místě i vyšší redukce (např. až

50 %). Pokud je ale redukce příliš velká, je třeba mít na paměti riziko projevu syndromu z vysazení.

Zkuste si odpovědět na otázku, jak takový syndrom z náhlého vysazení opioidů vypadá?

Jak tedy rotaci provést? Prvním krokem je výpočet celkové denní dávky aktuálně užívaného opioidu. Následně nalezení ekvivalentní dávky nového opioidu, redukce této dávky o 20–30 % a rozdělení této redukované denní dávky do jednotlivých denních dávek užívaných v odpovídající frekvenci – rozhodujeme podle toho, zda jde o lékovou formu s prodlouženým nebo okamžitým uvolňováním a podle eliminačního poločasu léčiva. Při rotaci opioidů je důležité přistoupit k časné a častější kontrole účinnosti analgetické terapie. Důležitá je zároveň preskripce záchranné medikace.



Příklad

Pacient byl hospitalizován pro bolesti zad při metastatickém postižení páteře. Během hospitalizace jsou bolesti dobře kontrolovány s.c. aplikovaným morfinem 10 mg každých 6 hodin (v kombinaci s ketoprofenem 25 mg p.o. 1–1–1 a paracetamolem 1 g i.v. na 20 minut při bolesti). Pacient má být převeden na hydromorfon v retardované formě užívaný každých 12 hodin p.o.:

| | | | | | | | | | |
|-------------------------------|------------|------------|------------|------------|----------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| morfin s.c. (i.m., i.v.) [mg] | 10 | 20 | 30 | 40 | 50 | 60 | 80 | 100 | 200 |
| morfin p.o. [mg] | 20-30 | 40-60 | 90 | 110 | 150 | 180 | 240 | 300 | 600 |
| fentanyl TTS [µg/h] | 12 | 25 | | 5 | | 75 | 100 | 125 | 250 |
| oxykodon p.o. [mg] | 20 (15) | 40 (30) | 60 (45) | 80 (60) | 100 (75) | 120 (100) | 160 (120) | 200 (160) | 400 (300) |
| buprenorfin TTS [µg/h] | 17,5 | 35 | 52,5 | 70 | 87,5 | 105 | 140 | | |
| hydromorfon p.o. [mg] | 4 | 8 | 12 | 16 | 20 | 24 | 32 | 40 | 80 |

1. celková denní dávka s.c. morfinu: $4 \times 10 \text{ mg} = 40 \text{ mg}$;
2. ekvivalentní dávka hydromorfonu: $40 \text{ mg/den s.c. morfinu} = 16 \text{ mg/den p.o. hydromorfonu}$;
3. redukce o 20–30 %: 11,2–12,8 mg/den, po zaokrouhlení 12 mg/den;
4. určení jednotlivé dávky a frekvence: hydromorfon je dostupný v tobolkách s prodlouženým uvolňováním, standardně užívány každých 12 hodin, na trhu jsou síly 2 mg, 4 mg, 8 mg, 12 mg, 16 mg a 24 mg. Denní dávka 12 mg bude rozdělena do dvou 6 mg jednotlivých dávek po 12 hodinách tzv. $1 \times 4 \text{ mg} + 1 \times 2 \text{ mg}$ každých 12 hodin p.o. Pacient bude samozřejmě pokračovat v nastavené dávce paracetamolu a ketoprofenu.
5. Časná kontrola účinnosti a tolerance analgezie.

Aplikační cvičení:

A nyní si můžete zkusit rotaci stejného pacienta na buprenorfin ve formě náplasti.

Řešení

1. celková denní dávka s.c. morfinu: $4 \times 10 \text{ mg} = 40 \text{ mg}$
2. ekvivalentní dávka buprenorfinu TTS: $70 \mu\text{g/h}$
3. redukce o 20–30 %: $52,5 \mu\text{g/h}$
4. určení jednotlivé dávky a frekvence: dávka je v $\mu\text{g/h}$, tato dávka je konstantně z náplasti uvolňována po dobu 4 dnů – náplast je měněna například v pondělí ráno a ve čtvrtek večer (interval 3,5 dne zajišťuje pravidelnost aplikace a podílí se na prevenci pochybení – příliš brzké, či pozdní výměny). Pacient bude samozřejmě pokračovat v nastavené dávce paracetamolu a ketoprofenu.
5. Časná kontrola účinnosti a tolerance analgezie.

6.1.1.2 Určení správné dávky rescue (záchranné) medikace

Tabulka ekvivalenčních dávek může být použita také k odhadu rescue (záchranné) dávky opioidu. Pro rescue terapii **nelze** využít formy s prodlouženým či zpožděným uvolňováním – nehodí se tedy náplasti, retardované tablety,...

Rescue dávka se obvykle pohybuje mezi 5–15 % denní dávky (někdy $\frac{1}{6}$) resp. v případě rotace opioidu je vypočítávána z redukované dávky (po 20–30% redukci).



Příklad

Pacient je chronicky léčen oxykodonem p.o. v dávce 80 mg á 12 h. Nyní je přijat k hospitalizaci a z důvodu neschopnosti polykat musí být převeden na s.c. morfin aplikovaný v pravidelných intervalech (tzv. podle hodin) s dopichy v případě bolesti max. 3× denně, v případě potřeby dalších aplikací je třeba kontaktovat lékaře.

| | | | | | | | | | |
|-------------------------------------|------------|------------|------------|------------|----------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| morfin s.c. (i.m., i.v.) [mg] | 10 | 20 | 30 | 40 | 50 | 60 | 80 | 100 | 200 |
| morfin p.o. [mg] | 20/30 | 40-60 | 90 | 120 | 150 | 200 | 240 | 300 | 600 |
| fentanyl TTS [$\mu\text{g/h}$] | 12 | 25 | 50 | 75 | 100 | 125 | 250 | | |
| oxykodon p.o. [mg] | 20 (15) | 40 (30) | 60 (45) | 80 (60) | 100 (75) | 120 (100) | 160 (120) | 200 (160) | 400 (300) |
| buprenorfin TTS [$\mu\text{g/h}$] | 17,5 | 35 | 52,5 | 70 | 87,5 | 105 | 140 | | |
| hydromorfon p.o. [mg] | 4 | 8 | 12 | 16 | 20 | 24 | 32 | 40 | 80 |

A. rotace (červeně):

1. celková denní dávka oxykodonu: $2 \times 80 \text{ mg} = 160 \text{ mg}$;
2. ekvivalentní dávka s.c. morfinu: 80 mg;
3. redukce o 20–30 %: 56–64 mg, zaokrouhleně 60 mg;

- určení jednotlivé dávky a frekvence: poločas morfinu je 2–4 hodiny tj. 60 mg rozdělených do 6 dávek = 10 mg á 4 hodiny s.c. v 6:00–10:00–14:00–18:00–22:00–2:00.

B. výpočet rescue (modře):

- redukováná ekvianalgetická dávka morfinu: 56–64 mg, zaokrouhleně 60 mg;
- 5–15 % ($\frac{1}{6}$) z redukováné ekvianalgetické dávky: 3–9 mg (10 mg), zaokrouhleně 10 mg (ampule jsou dostupné po 10 mg – nevyžaduje tedy likvidaci opioidu, která musí být dokumentována v opiátové knize oddělení). Výsledná ordinace by tedy mohla znít následovně: morfin 10 mg s.c. v případě bolesti dle VAS>6 max. 3× denně s min. odstupem 2 hodin po aplikaci pravidelné dávky.

6.1.1.3 Titrace opioidů

O titraci opioidů uvažujeme ve chvíli, kdy bolest není dostatečně kontrolována ani po dosažení ustálených plazmatických koncentrací. Při titraci tedy nedochází k záměně jednoho opioidu za jiný (titrace není rotace), ale dávka stávajícího opioidu je zvýšena o 30–50 %. K odhadu nové dávky opět můžeme využít tabulku ekvianalgetických dávek opioidů. Případně je dávka bazálního opioidu zvýšena o spotřebovanou dávku rescue medikace (opět v ekvianalgetickém poměru) a pomoci opět může tabulka ekvianalgetických dávek.



Příklad

Pacient užívá oxykodon 40 mg p.o. každých 12 hodin, pro kontrolu průlomové bolesti má k dispozici morfin IR 20 mg, který užívá 4× denně tzn. užívá všechny čtyři dostupné rescue dávky. Bolest přesto není dostatečně kontrolována.

| | | | | | | | | | |
|-------------------------------|------------|------------|------------|------------|----------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| morfin s.c. (i.m., i.v.) [mg] | 10 | 20 | 30 | 40 | 50 | 60 | 80 | 100 | 200 |
| morfin p.o. [mg] | 20-30 | 40-60 | 90 | 120 | 150 | 180 | 240 | 300 | 600 |
| fentanyl TTS [µg/h] | 12 | 25 | 50 | 75 | 100 | 150 | 200 | 300 | 600 |
| oxykodon p.o. [mg] | 20 (15) | 40 (30) | 60 (45) | 80 (60) | 100 (75) | 120 (100) | 160 (120) | 200 (160) | 400 (300) |
| buprenorfin TTS [µg/h] | 17,5 | 35 | 52,5 | 70 | 87,5 | 105 | 140 | | |
| hydromorfon p.o. [mg] | 4 | 8 | 12 | 16 | 20 | 24 | 32 | 40 | 80 |

A. postup s využitím 30–50% navýšení bazální dávky opioidu (modrá šipka):

- celková denní dávka oxykodonu: $2 \times 40 = 80$ mg;
- navýšení o 30–50 %: 104–120 mg/den tzn. oxykodon 60 mg á 12 h (ev. oxykodon 40 mg ráno a 60 mg večer, nebo opačně dle charakteru bolesti pacienta) + stejná rescue medikace jako při původním dávkování tj. morfin IR 20 mg p.o. při silné bolesti až 4× denně

B. postup s navýšením bazální analgezie o rescue terapii (červené šipky):

1. celková denní dávka oxykodonu: $2 \times 40 \text{ mg} = 80 \text{ mg}$;
2. celková denní dávka rescue morfinu p.o.: $4 \times 20 \text{ mg} = 80 \text{ mg}$ (v tabulce znázorňujeme jako 90 mg pro ilustrační účely);
3. ekvianalgetická dávka oxykodonu k morfinu p.o.: 90 mg p.o. morfinu odpovídá přibližně 60 (45) mg p.o. oxykodonu (nadále budeme pracovat s nižší 45 mg dávkou díky nadhodnocení dávky morfinu v předchozím bodě);
4. výpočet nové denní dávky oxykodonu: 80 mg (původní bazální) + 45 mg = 125 mg tzn. oxykodon 60 mg á 12 hod. + stejná rescue medikace jako při původním dávkování tj. morfin IR 20 mg p.o. při silné bolesti až 4× denně.

6.1.2 Srovnání silných opioidů

To, co umožňuje efektivitu rotace opioidů, jsou **rozdíly ve farmakodynamice, rozdíly ve farmakokinetice a v dostupných lékových formách** jednotlivých opioidů. Většina opioidů jsou μ agonisté s variabilním efektem na κ receptorech. Plní agonisté se těsně vážou na opioidní receptory a vedou ke konformačním změnám: morfin, fentanyl, oxykodon, metadon. Parciální agonisté vykazují nižší aktivaci receptoru v porovnání s plnými agonisty – což se nemusí projevit v nižších dávkách (poskytují podobný efekt jako plní agonisté), nicméně se stoupající dávkou jejich efekt může dosahovat plató fáze a další zvýšení dávky již nepovede ke zvýšení efektu, zároveň mohou ale narůstat nežádoucí účinky. Parciálními agonisty jsou buprenorfin a tramadol. Dalším faktorem ovlivňujícím výsledný dynamický efekt je afinita léčiv k receptorům – buprenorfin má vysokou afinitu k μ receptorům, díky čemuž může docházet ke kompetici a vytěsnění jiných opioidů z vazby na receptor. Nižší afinitu má např. naloxon.

V Tabulce 6.3 jsou shrnuty nejdůležitější farmakokinetické parametry jednotlivých opioidů (mohou se mírně lišit dle použitého literárního zdroje).

Tabulka 6.3: Farmakokinetické parametry vybraných opioidů

| | V_d [l/kg] | $T_{1/2}$ [h] | hlavní metabolická cesta | aktivní metabolit | % vylučované renálně (v nezměněné formě) |
|------------------|--------------|---------------|------------------------------------|---------------------------------------|--|
| morfin | 1–5 | 2–4 | UGT2B7 | M3G ¹⁹ , M6G ²⁰ | 90 (10) |
| hydromorfon | 1,22 | 2–3 | UGT2B7 a 1A3 | - | 75 |
| oxykodon | 1,9–4,2 l | 2–6 | CYP3A4, 2D6 | oxymorfon | 19–64 |
| fentanyl | 4–6 | 20–27 | CYP3A4 | - | 75 (<7) |
| buprenorfin emp. | 188–335 l | 22–36 | okrajově CYP3A4, UGT ²¹ | - | minimálně |

¹⁹ M3G – morfin-3-glukuronid (neuroexcitační efekty).

²⁰ M6G – morfin-6-glukuronid (analgetický efekt).

²¹ Buprenorfin vylučován ze $\frac{2}{3}$ v nezměněné formě biliárně.

Z tabulky je zřejmé, že některé opioidy jsou metabolizované cestou CYP450 a některé cestou glukuronyl-transferáz. Je tedy zřejmé, který opioid je rizikový u pacienta se závažnou renální insuficiencí nebo akutním renálním selháním (morfin, hydromorfon). Naopak při dlouhodobější cholestáze může docházet ke kumulaci a projevu nežádoucích účinků buprenorfinu. Oxykodon a fentanyl zase budou velmi citlivé k lékovým interakcím, protože jsou metabolizované CYP450 3A4. Informace o biologickém poločasu je důležitá z hlediska nástupu účinku – například k dosažení steady state u buprenorfinu dojde až po několika dnech. To má několik praktických konsekvencí:

- potřeba dodatečné analgezie v počátku léčby před dosažením steady state (např. v prvních 24 hodinách) k prevenci průlomové bolesti (toto se týká i rotace),
- hodnocení terapeutického efektu s odstupem (např. až po 3–5 dnech u náplastí, po 2 dnech u tablet s prodlouženým uvolňováním),
- přetrvávající efekt i po vysazení a riziko předávkování při nasazení opioidu s krátkým poločasem.

Aplikační cvičení:

Doporučujeme na webových stránkách SÚKL (či v AISLP) vyhledat aktuálně dostupné léčivé přípravky uvedených opioidů a lékové formy a na základě tohoto přehledu zkusit zodpovědět následující otázky – správné řešení bude diskutováno na přednášce.

- Které opioidy je možné použít pro řešení průlomové bolesti?
- Které opioidy je možné použít pro řešení časově asymetrické bolesti – bolesti jsou horší přes noc, kdy pacient leží v posteli?
- Které opioidy je možné použít při dysfagii jako bazální analgezií?

6.1.3 Nežádoucí účinky opioidů a možnosti jejich řešení

Nejčastější nežádoucí účinky opioidů zahrnují obstipaci a endokrinní poruchy (snížení gonadotropin-releasing hormonu), nevolnost a zvracení, pruritus, sedaci a útlum dechového centra, delirium, závrať, retenci moči a mohli bychom sem zařadit i rozvoj závislosti (fyzické a psychické). Pozornost si jistě zaslouží i opioidy indukovaná adrenální nedostatečnost. Ze základní farmakologie si jistě pamatujete, které z uvedených nežádoucích účinků jsou pouze dočasné a které perzistující.

Symptomatická léčba je nejčastěji aplikována v řešení nauzey a zvracení, pruritu a obstipace a slouží k přemostění období od nasazení léčby/zvýšení dávky do rozvoje tolerance. V tomto smyslu je třeba s ní také nakládat – vysadit ve chvíli, kdy již není třeba, nebo její nežádoucí účinky převažují nad benefity.

- Nauzea a zvracení (OINV, opioid-induced nausea and vomiting) patří mezi přechodné nežádoucí účinky pozorované hlavně při zahájení terapie, nebo při zvýšení dávky opioidů (nejsou nutně vázané na dávku opioidů). Mechanismus je jednak centrální – stimulace opioidních receptorů v area postrema chemorecepční spouštěcí zóny, dále senzitivace vestibulárního aparátu a zpomalené vyprazdňování žaludku. Přispívat může i zácpa a distenze střevní stěny. Možností řešení jsou antiemetika – prokinetika (metoklopramid; především u pacientů s nevolností po jídle, obecně ale představuje

první volbu léčby OINV), další možností jsou setrony (např. ondansetron), případně H₁-antihistaminika (difenhydramin, moxastin). Obvykle se jedná pouze o několikadenní terapii díky přechodnému charakteru OINV a rozvoji tolerance.

- Pruritus představuje další dočasný nežádoucí účinek, jenž je spojován s histaminoliberací, ev. agonismem μ receptorů, nicméně přesný mechanismus není známý. Terapeutickým přístupem v první linii jsou H₁-antihistaminika. Opět se obvykle jedná o několikadenní léčbu, i přesto je vhodné mít na paměti anticholinergní účinky I. generace.
- Obstipace není rozdílná od výše uvedených spojena s rozvojem tolerance, symptomatická léčba tedy není pouze přemostující, několikadenní, ale může se stát dlouhodobou. Obstipace je nejčastější nežádoucí efekt opioidů vyplývající z jejich mechanismu účinku s velkým vlivem na kvalitu života a kontrolu bolesti; pravděpodobně není závislá na dávce. Farmakologickým přístupem jsou laxativa – osmotická (laktulóza), kontaktní (pikosulfát, bisakodyl, senna). Při nedostatečném efektu laxativ volíme podání antidot opioidů – téma antidot nejen v léčbě indukované obstipace bude předmětem přednášky.

To byly příklady symptomatické léčby. Existují ale i jiné přístupy ke zvládnutí opioidy indukovaných nežádoucích účinků – **redukce dávky u dávkově závislých nežádoucích účinků** (redukce o 25–50 % s vyhodnocením efektu v odstupu dle biologického poločasu; patří sem i úprava dávky v kontextu renální či hepatální insuficience nebo lékové interakce, kdy jsou nežádoucí účinky projevem předávkování; patří sem i nasazení tzv. opioid-sparing léčiva, které umožní redukcii dávky opioidu při zachované kontrole bolesti). Dalším přístupem k redukci nežádoucích účinků je **rotace opioidů a alternativní cesta podání** opioidů (epidurální, intratekální), která vyžaduje násobně nižší dávky opioidů.

Aplikační cvičení:

62leté pacientce léčené pro hypertenzi a dyslipidémii (perindopril/amlodipin/indapamid 5/5/1,25 mg 1–0–0, atorvastatin 10 mg 1–0–0) byla nasazena terapie hydromorfonem 4 mg p.o. á 12 h pro bolesti kyčlí při osteoartróze. Pacientka byla doposud léčena různými kombinacemi paracetamolu, ibuprofenu, ketoprofenu, topického diklofenaku a metamizolu. Jaké nežádoucí účinky byste očekávali a jaká konkrétní léčiva a v jaké dávce byste nasadili v rámci prevence nežádoucích účinků?

Řešení

Očekávané nežádoucí účinky spojené s počátkem léčby – nauzea, pruritus, možný rozvoj zácpy. Symptomatická léčba by mohla být např. metoklopramid 10 mg p.o. 1–1–1 po dobu 4–5 dnů, bisulepin 2 mg p.o. 0–0–1 po dobu 4–5 dnů, laktulóza sirup v případě potřeby 15 ml (1 polévková lžička) 1× denně a zvyšovat dle potřeby.

Rizika spojená s léčbou opioidy jsou zřejmá. Jaké jsou ale výhody opioidů oproti jiným analgetikům? Minimální vliv na koagulaci (vs. NSAIDs), minimální nefrotoxicita (vs. NSAIDs), minimální hepatotoxicita (vs. paracetamol), nižší interakční potenciál.

6.2 Racionální kombinace analgetik

Analgetika obecně představují skupinu léčiv, kde jsou vzájemné kombinace žádoucí – umožňují efektivní kontrolu bolesti při redukci dávek a s nimi souvisejících nežádoucích účinků. Základní schéma kombinací napovídá už samotný WHO žebříček – kombinace slabých opioidů s neopioidními (vč. nesteroidních) analgetiky ve druhém stupni, případně kombinace silných opioidů s neopioidy (vč. nesteroidních antiflogistik) ve třetím stupni. Pojem koanalgetika ve WHO žebříčku naznačuje již svým názvem potřebu kombinace, nicméně konkrétně v tomto případě nemusí být kombinace vůbec využívána – koanalgetika (nebo adjuvantní analgetika) mohou být efektivní v monoterapii a patří sem antidepresiva, včetně tricyklických (např. amitriptylin, nortriptylin), SNRI (duloxetin, venlafaxin), antikonvulziva jako gabapentin, pregabalin, lokální anestetika, kapsaicin, kortikosteroidy, bisfosfonáty a kanabinoidy.

6.2.1 Kombinace opioidů

Na první pohled se může jednat o zřejmou duplicitu, protože v medikaci budou dvě léčiva ze stejné skupiny. Pokud jste si vyhledali aktuálně dostupné léčivé přípravky s obsahem opioidů, jistě jste zjistili, že paleta přípravků rozhodně není dostatečně široká, abychom vždy měli k dispozici stejné léčivo pro bazální analgezi i pro rescue léčbu. Kombinace silných opioidů jsou tedy v mnoha případech nevyhnutelné. Snahou je samozřejmě vytvářet analgetické režimy co nejjednodušší a s co nejmenším počtem léčiv. Pokud budeme hovořit o kombinaci opioidů, víme, že se opioidy liší ve svých receptorových profilech, ale také v afinitě k receptorům. Na úrovni receptorů tedy může docházet k případné kompetici. Problematické mohou být i rozdíly ve farmakokinetice a rizicích lékových interakcích. Při jakékoliv změně ve farmakoterapii pacienta roste počet léčiv, u kterých musíme ověřovat nutnost úpravy dávky či vysazení léčiva a jeho náhradu.

Jaké jsou možnosti kombinací opioidů?

- kombinace **stejných** silných opioidů **v bazální a rescue léčbě** (např. fentanyl emp. + fentanyl tbl. slg. podle potřeby, morfin SR tbl. + morfin IR tbl. podle potřeby) – tento příklad splňuje záměr maximální jednoduchosti a stejného opioidu v bazální a rescue terapii;
- kombinace **rozdílných** silných opioidů **v bazální a rescue léčbě** (např. buprenorfin emp. + morfin IR tbl. podle potřeby, hydromorfon SR tbl. + morfin IR tbl. podle potřeby) – tento příklad ukazuje na nedostatečné spektrum lékových forem silných opioidů např. na našem trhu v době vzniku této kapitoly není dostupný buprenorfin nebo hydromorfon pro terapii průlomové bolesti apod.;
- kombinace **rozdílných** opioidů **v bazální léčbě** (např. fentanyl emp. + oxykodon SR) – tento příklad popisuje strategii podloženou relativně strohými vědeckými důkazy, nicméně v klinické praxi je některými pracovišti užívána s cílem dosažení dostatečné analgezie či redukce nežádoucích účinků. Praktickým příkladem využití výše uvedené kombinace je asymetrická bolest – pacient má horší bolesti přes noc, kdy leží, a proto je bazální analgezie poskytovaná náplastí s fentanylem posílena oxykodonem v retardované tabletě na noc.

6.2.2 Kombinace silných opioidů a dalších analgetik

6.2.2.1 Silné opioidy a tramadol

Kombinace silných a slabých opioidů úzce navazuje na poslední bod předchozí části týkající se kombinace silných opioidů resp. kombinace dvou silných opioidů v bazální analgezií. Tramadol vykazuje kromě μ parciálně agonistického efektu i vliv na zpětné vychytávání serotoninu. Právě tento aditivní mechanismus kombinaci tramadolu se silným opioidem opodstatňuje, zatímco kompetice slabého a silného μ agonisty na μ opioidních receptorech by měla efekt silného agonisty snižovat. Tedy za předpokladu, že bude tramadol užíván v bazální analgezií, nikoli jako rescue léčivo. Omezená klinická data ale spíše ukazují na jistý opioid-sparing efekt, kdy přidání tramadolu umožní redukci dávky silného opioidu, a to o dávku přibližně ekvianalgeticky odpovídající (viz Tabulka 6.1). Dostupná data rovněž nepotvrdila předpoklad oslabení efektu silného agonisty kompeticí se slabým. Velkou roli zde jistě bude hrát dávkování a v tuto chvíli nelze tento postup označit za standardní.

6.2.2.2 Silné opioidy a neopioidní analgetika

Jak naznačuje už základní schéma analgetického žebříčku, kombinace všech neopioidních a nesteroidních analgetik s opioidy jsou žádoucí, umožní podání nižších dávek opioidů, potažmo s nižším rizikem projevů toxicity, a to při stejné kontrole bolesti. Neopioidní analgetika a nesteroidní antiflogistika vykazují s opioidy pozitivní farmakodynamickou lékovou interakci. Co se týká negativních dynamických interakcí, jak už jsme uvedli výše, opioidy nemají významný efekt na koagulace/agregaci, ani významný hepatotoxický a nefrotoxický potenciál. Stejně tak farmakokinetické lékové interakce s paracetamolem, metamizolem a nesteroidními analgetiky nejsou klinicky významné. Neopioidní analgetika mohou v kombinaci s opioidy sloužit jak k posílení bazální analgezie (limitací je ale toxicita při dlouhodobém užití a potřeba případné redukce celkových denních dávek při dlouhodobém užívání NSAIDs), mohou ale sloužit i jako rescue terapie (viz příklad v kapitole 6.1.1.1).

Co se týká kombinovaných preparátů obsahujících opioid (včetně slabých opioidů) a neopioidní analgetika, na trhu je dostupná fixní kombinace tramadolu a paracetamolu, kodeinu a paracetamolu, a tramadolu a dexketoprofenu. Kombinace mají nesporný význam v adherenci k léčbě, protože umožňují snížení celkového počtu tablet užívaných pacientem. Na druhé straně titrace dávek je obtížnější, protože titrována jsou obě léčiva zároveň. Dále také není jasné, zda efekt kombinovaného přípravku předčí přípravky monokomponentní.

6.3 Úpravy dávek analgetik při renální a hepatální insuficienci

6.3.1 Renální insuficience

Paracetamol je v nezměněné formě renálně vylučován v řádu jednotek procent, dávku tedy není nutné redukovat z důvodu rizika kumulace. Při poklesu glomerulární filtrace pod 10 ml/min se přesto doporučuje prodloužení intervalu mezi jednotlivými dávkami na 8 hodin. Obecně se při dlouhodobější terapii doporučuje u pacientů se závažnou renální insuficiencí snížit celkovou denní dávku na 3 g. Zatímco je za hlavní orgánovou toxicitu paracetamolu považována hepatotoxicita, paracetamol je spojován i s nefrotoxicitou (akutní renální selhání i chronická renální insuficience), nicméně mechanismy nefrotoxického působení nejsou jasné.

Nesteroidní antiflogistika jsou, podobně jako paracetamol, renálně eliminovaná v nezměněné formě v řádu jednotek procent (obvykle do 5 %). Jejich použití u renální insuficience ale limituje jejich nefrotoxicý farmakodynamický efekt – vazokonstrikce na úrovni vas afferens v důsledku snížené syntézy prostaglandinů. U závažnější renální insuficience by tedy měla být využita jiná analgetika. Nefrotoxicita nesteroidních analgetik může být potencována ACE inhibitory, které působí vazodilatačně na úrovni vas efferens; při kombinaci NSAIDs a ACE inhibitorů hrozí pokles intraglomerulárního tlaku. Tento stav může být navíc potencován dehydratací, případně použitím diuretik. V kontextu nefrotoxicity NSAIDs je tedy třeba vnímat za rizikovou nejen preexistující chronickou renální insuficienci, ale i konkomitantní terapii ACE inhibitory, diuretiky a stavy predisponující k dehydrataci.

Tramadol, kodein, morfin a hydromorfon vyžadují úpravu dávky (redukované úvodní dávky), případně prodloužení intervalu mezi jednotlivými dávkami u pacientů se závažným stupněm renální insuficience (kreatininová clearance pod 30 ml/min) v rámci prevence kumulace samotného léčiva či jeho aktivních metabolitů.

Z koanalgetik (v užším slova smyslu) je třeba za nejrizikovější z pohledu renální insuficience vnímat gabapentin a pregabalin, které se nemetabolizují a v nezměněné formě se vylučují z více než 90 % renálně. Jak u gabapentinu, tak u pregabalinu je třeba upravit jednotlivou i denní dávku již u mírného stupně renální insuficience. Jako koanalgetika se dále používají SNRI antidepressiva venlafaxin a duloxetin, u nichž se případná úprava dávky doporučuje až při závažném stupni renální insuficience (při kreatininové clearance pod 30 ml/min).

6.3.2 Hepatální insuficience

Použití paracetamolu u pacientů s hepatocelulárním poškozením a cholestázou je možné za předpokladu redukce denní dávky na 3 g, resp. 2 g. Rizikové faktory jsou ale chronický etylismus, podvýživa s rizikem vyčerpání zásob glutathionu, genetické a věkem podmíněné změny aktivity UDP-glukuronyl-transferáz a lékové interakce (indukce CYP2E1, inhibice UDP-glukuronyltransferáz, kombinace s hepatotoxickými léčivy).

Použití NSAIDs u mírné hepatopatie je možné, při cholestáze je použití s opatrností také možné (při úvaze rizika krvácení při současné koagulopatii). U pacientů s pokročilým stupněm hepatální insuficience s ascitem je vhodné se NSAIDs lépe vyhnout. Redistribuce tekutin při hypoalbuminémii může potencovat nefrotoxicitu NSAIDs, stejně tak je rizikový antitrombotický efekt NSAIDs v kombinaci s indukovanou gastrotoxicitou a potenciální koagulopatií. NSAIDs mohou také přispívat k minerálovým dysbalancím. Významný first-pass efekt má z NSAIDs pouze diklofenak.

Oxykodon a fentanyl jsou významnou měrou metabolizované v játrech, použití nižších dávek a opatrnější titrace je zde na místě (totéž platí i pro tricyklická antidepressiva, či karbamazepin použité jako koanalgetika. Buprenorfin na druhou stranu není významně metabolizovaný, nicméně s ohledem na významnou eliminaci žlučí je riziko jeho kumulace při dlouhodobější cholestáze. U těchto pacientů je tedy vhodné zvolit alternativní léčivo.

Opioidy by u pacientů s hepatální insuficiencí měly být užívány s opatrností i kvůli sedaci a riziku obstrukce.

6.4 Důležité pojmy, aplikace poznatků

- step-up strategie
- step-down strategie
- rotace opioidů
- hyperalgezie
- dávkování podle hodin
- dávkování podle potřeby
- rescue terapie
- syndrom z vysazení opioidů
- plný/parciální agonista
- stropový efekt
- titrace analgetik
- opioid-sparing
- racionální kombinace opioidů
- racionální kombinace analgetik
- OINV, opioidy indukovaná zácpa

7 Aplikovaná farmakologie antibiotik

Adriana Papiež, Martin Baláž

Kapitola je zaměřena na specifika farmakoterapie antibiotik u kriticky nemocných pacientů na jednotce intenzivní péče; pochopení změn farmakokinetiky a dynamiky u této specifické skupiny pacientů. Tyto znalosti totiž mohou být uplatněny i u jiných léčiv, ne jen u antibiotik. Kapitola se také zaměřuje na principy optimalizování antibiotické léčby za účelem co největšího zvýšení efektivity a snížení toxicity. Řada principů zmíněných v této kapitole je tak přenositelná i do racionálního používání antibiotik v nemocniční či ambulantní sféře obecně.

Předpokládané znalosti:

- Základní dělení antibiotik (ATB), představitele jednotlivých skupin ATB.
- Mechanismy účinku ATB, obecné nežádoucí účinky, spektrum účinku hlavních zástupců jednotlivých skupin ATB.

Zkuste si zodpovědět následující otázky nebo odpověď vyhledejte:

1. Jaká antibiotika z pohledu farmakokineticko-farmakodynamických (PK/PD) parametrů existují a jak se liší jejich dávkování v klinické praxi?
2. Jaké faktory ovlivňují farmakokinetiku ATB u kriticky nemocných pacientů? Co můžeme my udělat pro zachování co nejlepší efektivity ATB?
3. Co je to tzv. loading dose a kdy ji podáme?
4. Proč chceme monitorovat hladinu antibiotik? Kterých?
5. Jaký je rozdíl mezi empirickou a cílenou antibiotickou léčbou? Která vyšetření nám pomůžou k určení nejvhodnější cílené antibiotické léčby?

7.1 Obecné principy u antibiotik

U ATB farmakodynamické vlastnosti úzce souvisí s farmakokinetickými parametry.

Farmakokinetika (PK) se u ATB zabývá časovým průběhem koncentrací antimikrobiálních látek v těle a rozlišuje následující čtyři fáze: absorpci, distribuci, metabolizaci a exkreci.

Farmakodynamika (PD) pak popisuje vztah mezi koncentracemi ATB a antimikrobiálním účinkem.

Režimy dávkování ATB jsou tradičně určovány na základě farmakokinetických parametrů. Nicméně farmakodynamika hraje stejnou, ne-li důležitější roli. Uplatnění znalostí o PK a PD antibiotik umožňuje vybrat nejvhodnější ATB a dávkovací režim a zamezit tak narůstající rezistenci mikrobů.

Primární mírou antibiotické aktivity je minimální inhibiční koncentrace (MIC). MIC je nejnižší koncentrace ATB, která zcela inhibuje růst mikroorganismů *in vitro*. Zatímco MIC je dobrým indikátorem účinnosti ATB, neříká nic o časovém průběhu antimikrobiální aktivity (resp. koncentrace léčiva) v konkrétní tkáni *in vivo* v průběhu dávkovacího intervalu.

Právě parametry PK kvantifikují časový průběh koncentrací ATB v séru. Tři PK parametry, které jsou nejdůležitější pro hodnocení účinnosti ATB, jsou: píková koncentrace v séru (vrcholová, C_{MAX}), minimální sérová koncentrace (údolní koncentrace, trough, C_{MIN}) a plocha pod křivkou sérové koncentrace (AUC). Zatímco tyto parametry kvantifikují časový průběh sérových hladin, nepopisují schopnost ATB zabít bakterie.

Integrace parametrů PK s MIC nám poskytuje tři PK/PD parametry, které kvantifikují aktivitu ATB: poměr C_{MAX}/MIC , $T>MIC$ a poměr 24h-AUC/MIC. Na základě těchto parametrů lze ATB rozdělit do tří kategorií (viz Tabulka 7.1):

- **ATB s účinkem závislým na čase**, po který je sérová koncentrace ATB vyšší než MIC ($T>MIC$). Terapeutickým cílem u této skupiny je udržet koncentrace ATB nad MIC po co nejdelší dobu. Tato doba se liší pro peniciliny (min. 50 %), cefalosporiny (60–70 %) a karbapenemy (min. 40 %), nicméně obvykle by neměla být nižší než 50 % dávkovacího intervalu. Data z klinických studií však v některých případech (např. u kriticky nemocných – viz dále) doporučují i vyšší PK/PD cíle ($f T>MIC = 100\%$, nebo dokonce $f T>4\times MIC = 100\%$). U ATB z této skupiny není obvykle potřeba dosahovat extrémně vysokých plazmatických koncentrací, protože je dle dat maximální baktericidní/bakteriostatický účinek dosažen při hodnotě 4–6násobku nad MIC. Další zvýšení koncentrace již nevede k vyššímu účinku ATB, naopak roste riziko projevu nežádoucích účinků ATB. Typickými představiteli této skupiny ATB jsou betalaktamy.
- **ATB s účinkem závislým na maximální koncentraci**. Při použití koncentračně dependentních ATB je cílem dosažení dostatečně vysokých píkových (vrcholových, C_{MAX}) koncentrací. Míra eradikace bakterií stoupá s rostoucí koncentrací až do určité hladiny. Nejlepší léčebná odpověď nastává, když jsou maximální koncentrace alespoň 8–10× vyšší než MIC. Typickými představiteli této skupiny ATB jsou aminoglykosidy.
- **ATB s účinkem závislým na ploše pod křivkou sérové koncentrace** ve vztahu k MIC za 24 hodin. Typickým představitelem této skupiny ATB je vankomycin.

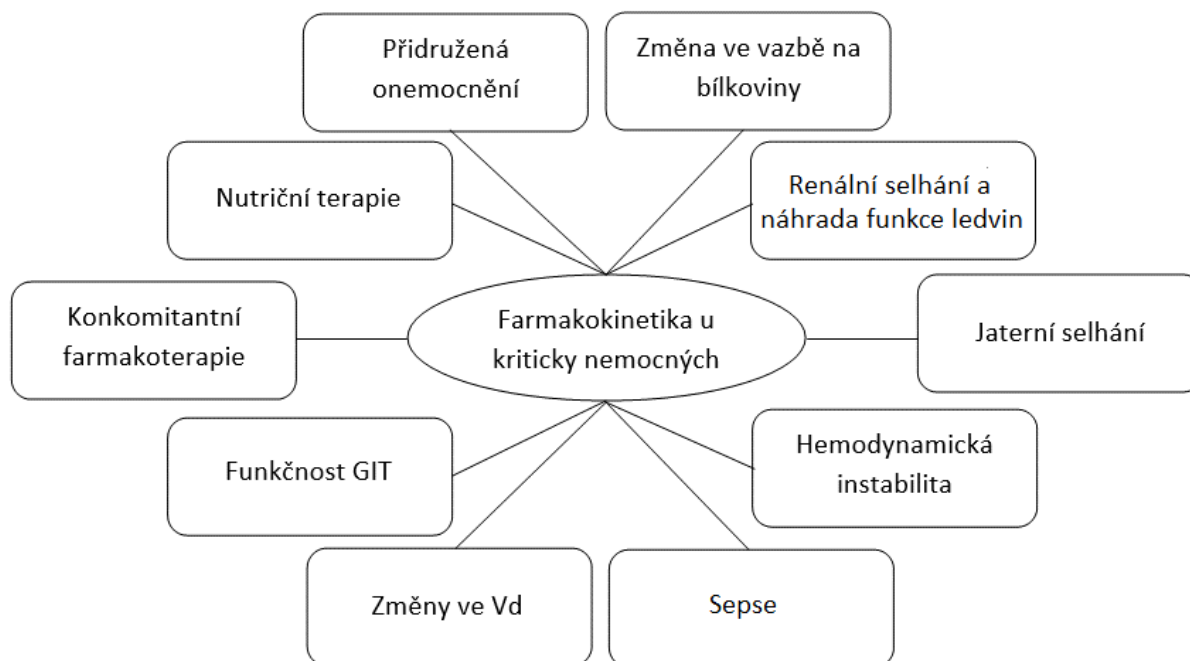
Tabulka 7.1: Klasifikace antibiotik na základě PK/PD vlastností.

| | Zástupci ATB | Optimální PK/PD parametr |
|---|--|--------------------------|
| ATB s časově závislým účinkem | peniciliny, cefalosporiny, karbapenemy, klaritromycin, linkosamidy | $f T>MIC$ |
| ATB s koncentračně závislým účinkem | aminoglykosidy, daptomycin, metronidazol, <i>quinupristin/dalfopristin</i> , <i>ketolidy</i> ²² | $f C_{MAX}/MIC$ |
| ATB s účinkem závislým na expozici (AUC) | fluorochinolony, glykopeptidy, tetracykliny, tigecyklin, linezolid, kolistin, azitromycin | $f 24h-AUC/MIC$ |

²² V roce 2021 nejsou na trhu v ČR.

7.2 Změny ve farmakokinetice u kriticky nemocných pacientů

Je známé, že u pacientů je kritický stav spojen s různými patofyziologickými změnami, které mohou vést k významnému ovlivnění absorpce, distribuce, metabolismu nebo eliminace léčiv. Tyto změny mají následně vliv na výslednou koncentraci léčiva v cílovém místě. Přehled některých faktorů ovlivňujících PK v kritickém stavu znázorňuje Obrázek 7.1.



Obrázek 7.1: Potenciální faktory ovlivňující farmakokinetiku léčiv u pacientů v kritickém stavu; V_d – distribuční objem, GIT – gastrointestinální trakt

Změny farmakokinetiky ATB u kriticky nemocných jsou kromě vlivu samotné nemoci řízeny i charakterem konkrétního ATB. Velmi důležitou vlastností ATB je hydrofilita nebo lipofilita molekuly, které ovlivňují V_d a clearance (Cl) ATB. Rozdělení ATB dle hydro/lipofility a vliv na farmakokinetiku je uveden v Tabulce 7.2. Jsou to zejména hydrofilní ATB, jejichž PK vlastnosti jsou nejvíce ovlivněny u septického stavu. Ve výsledku může být pacient vystaven odlišným koncentracím ATB, než jaké jsou očekávány po běžných dávkách doporučených v SPC.

Tabulka 7.2: Klasifikace ATB dle hydro/lipofility a vliv na farmakokinetické parametry u kriticky nemocných. V_d – distribuční objem, ATB – antibiotikum. Jedná se pouze o přehled, nemusí být zcela platné pro všechna léčiva daných skupin (např. hlavní exkretční cesta může být jaterní i u hydrofilních antibiotik atp.)

| Typ ATB | Farmakokinetika | |
|--|--|---|
| | U zdravých jedinců | U kriticky nemocných |
| Hydrofilní ATB betalaktamy, aminoglykosidy, glykopeptidy, kolistin | Limitovaný intracelulární průnik Nízký V_d Predominantně renální eliminace | Zvýšený V_d vede ke snížené plazmatické koncentraci Clearance obecně zvýšená u „augmented renal clearance“ nebo obecně snižena v případě renálního selhání |
| Lipofilní ATB | Vysoký intracelulární průnik | Minimální změna ve V_d |

| | | |
|---|---|--|
| makrolidy, linezolid, tigecyclin, fluorochinolony | Vysoký V_d Eliminace zejména jaterní metabolizací | Clearance obecně závislá hlavně na jaterních funkcích |
|---|---|--|

Aplikační cvičení:

Do nemocnice byl přijat pacient (41 let, 190 cm, 97 kg) po pádu z motocyklu s otevřenou zlomeninou holenní kosti, zlomeninami žeber a mnohočetnými povrchovými poraněními. Po chirurgickém ošetření zlomeniny byl následně hospitalizován na chirurgické JIP. Jeho stav se po 4 dnech od operace začal výrazně horšit – byl dušný, schvácený, objevily se horečky nad 39 °C, TF 132/min, TK 86/51 mm Hg.

Laboratoř: LEU $19 \times 10^9/l$, CRP 234 mg/l, albumin 26 g/l, urea 9 mmol/l (normální rozmezí 3,2–7,4 mmol/l), kreatinin 95 $\mu\text{mol/l}$ (normální rozmezí 64–104 $\mu\text{mol/l}$)

Stav byl vyhodnocen jako počínající sepse, pacientovi byl podán kyslík obličejovou maskou a byla zahájena tekutinová resuscitace krystaloidy v dávce 30 ml/kg na 3 hodiny, pro nedostatečný efekt byl přidán noradrenalin a byly podány další krystaloidy.

K jakým patofyziologickým změnám ovlivňujícím farmakokinetiku léčiv dochází u pacienta? Co způsobí podání intravenózních tekutin rychlou infuzí ve vyšším objemu?

Řešení

Sepse a zejména septický šok jsou charakterizovány vazodilací se zvýšenou vaskulární permeabilitou vedoucí k tzv. syndromu kapilárního úniku (capillary-leak-syndrome). To vede k přesunu tekutin z intravaskulárního do intersticiálního prostoru a dochází k tvorbě otoků. Tento jev je navíc zesílen onkotickým tlakem způsobeným plazmatickými bílkoviny, které unikají kapilárním lícem také. Jak je vidět u našeho pacienta, zmiňovaná vazodilatace a ztráta intravaskulárního objemu vedou k poklesu tlaku krve a potřebě podání intravenózních tekutin k udržení tlaku dostatečného pro perfuzi orgánů. Tvorba edémů a podávání tekutin přispívá ke zvýšení objemu celkové tělesné vody a podstatně se tím u pacienta zvyšuje distribuční objem (V_d) hydrofilních ATB. V_d hydrofilních léčiv může být také zvýšen přítomností mechanické ventilace, hypoalbuminémie, mimotělních obvodů (např. výměna plazmy, kardiopulmonální bypass), postchirurgických drénů nebo u pacientů s významnými popáleninami.

Po podání tekutin, nasazení katecholaminů a odebrání stěrů ke kultivaci bylo rozhodnuto o zahájení empirické ATB terapie kombinací vankomycin + meropenem.

K jaké optimalizaci dávkování ATB terapie přistoupíte na základě výše uvedených informací o patofyziologických procesech a vlastnostech antibiotik?

Řešení

Meropenem i vankomycin jsou hydrofilní ATB vylučovaná preferenčně renálně. Jelikož je u našeho pacienta zvýšený objem celkové tělesné vody a tím i zvýšen V_d pro hydrofilní léčiva, při podání této kombinace ATB je potřeba vnímat riziko poddávkování pacienta. Díky zvýšenému V_d je proto vhodné podat vyšší úvodní dávky (loading dose) u obou

léčiv, na které se pak navazuje standardním dávkováním obou ATB na JIP. Při optimalizaci dávkování ATB na JIP bychom měli brát v potaz i plazmatické bílkoviny, protože kolem 50 % pacientů na JIP má hypoalbuminémii. Hypoalbuminémie následně ovlivňuje farmakokinetiku ATB s vysokou vazbou na albumin ($\geq 85\text{--}90\%$). Náš pacient má rovněž hypoalbuminémii, nicméně nasazená ATB mají nízkou vazbu na albumin (vankomycin 30–50 % a meropenem 2–5 %), takže jejich PK je v tomto smyslu ovlivněna minimálně. U ATB s vazbou na albumin nad 90 % (ceftriaxon, ertapenem, oxacilin, cefoperazon, tigecyklin) je tomu ale jinak. Z dostupných studií se u těchto ATB zvyšuje V_d a také clearance až na dvojnásobné hodnoty. Tyto změny mohou vést k selhání ATB terapie zejména u betalaktamů, kde není dosažen farmakodynamický cíl – udržet účinné koncentrace ATB po dostatečně dlouhou dobu v průběhu dávkovacího intervalu. Doporučuje se proto v případě těžké hypoalbuminémie dávkovat tato ATB v kratších časových intervalech. Zvýšení dávky při zachování stejného dávkovacího intervalu je kontraproduktivní, jelikož již samotná hypoalbuminémie vede k výrazně vyšším píkovým (vrcholovým, C_{MAX}) koncentracím ATB (zvyšuje se volná = účinná frakce) a další navýšení by mohlo pouze zvýšit toxicitu ATB. U koncentračně dependentních ATB je vliv hypoalbuminémie popsán mnohem méně a předpokládá se malý vliv na efektivitu a bezpečnost terapie.

Dávkování ATB u našeho pacienta by dle výše uvedených informací mohlo vypadat následovně:

- meropenem: LD 2 g i.v. a dále 1 g i.v. á 6 hodin;
- vankomycin intermitentní podávání: LD 2 g i.v. na 2 hodiny a po 12 hodinách od podání LD zahájit udržovací dávky 750 mg i.v. na 1 hodinu á 8 hodin (při obvyklém 12hodinovém intervalu mezi jednotlivými dávkami totiž u pacientů s normální funkcí ledvin bohužel často dochází k poklesům údolních koncentrací i pod 10mg/l a to může být rizikové z hlediska rozvoje rezistence);
- vankomycin kontinuální podávání: LD 2 g na 2 hodiny a hned po dokapání infuze zahájit kontinuální infuzi v dávce 84 mg/h (= 2016mg/den).

Zánětlivé markery a celkový stav pacienta se po zahájení ATB terapie začaly postupně zlepšovat. Od 4. dne ATB terapie byl u pacienta pozorován mírný nárůst dusíkatých látek. 5. den ATB terapie byl při ranních odběrech zjištěn již výrazný nárůst dusíkatých látek: urea 19 mmol/l (normální rozmezí 3,2–7,4 mmol/l), kreatinin 220 $\mu\text{mol/l}$ (normální rozmezí 64–104 $\mu\text{mol/l}$), u pacienta byla již snížena i diuréza.

Budete na základě těchto informací modifikovat ATB terapii resp. dávkování zvolených ATB?

Řešení

V pozdějších stadiích sepse je častější selhání orgánů, což je doprovázeno sníženou renální nebo jaterní eliminací. V našem případě se u pacienta rozvinulo renální selhání, ovlivněna tedy budou opět hydrofilní ATB většinou vylučovaná renálně v nezměněné formě. Je nutné se tedy zamyslet nad redukcí dávky ATB, abychom předešli možným projevům toxicity. U vankomycinu je žádoucí terapeutický monitoring hladin, proto dávku při renálním selhání upravujeme na základě naměřených koncentrací. U meropenemu není běžně dostupný monitoring hladin, dávky tedy snižujeme tzv. „naslepo“ dle měřen

clearance kreatininu a doporučených dávek pro daný stupeň renálního postižení. Nemožnosti použití rovnic pro stanovení clearance kreatininu se věnuje kapitola 4 Úprava dávkování léčiv při renální insuficienci, nefrotoxicita léčiv.

Akutní renální selhání (AKI) je častou komplikací na jednotkách intenzivní péče. Obecně platí, že u AKI není potřeba během prvních 24 až 48 hodin snižovat dávky ATB. Riziko počátečního poddávkování septického pacienta je totiž vyšší než případná toxicita z krátkodobého předávkování pacienta. Výjimkou jsou toxická ATB jako je vankomycin a aminoglykosidy. V těchto případech je ideální použití terapeutického monitoringu léčiv (TDM). Velikost nasycovací dávky u těchto ATB by měla být přibližně stejná jako u pacientů s normálními renálními funkcemi, ale udržovací dávky by měly být upraveny podle naměřených sérových koncentrací.

V případě život ohrožujícího selhání ledvin je často nutné použití eliminačních metod, nejčastěji intermitentní nebo kontinuální dialýzy. V případě ATB, která jsou vysoce eliminována během dialýzy, je nutná substituční dávka po ukončení dialyzačního cyklu, ev. úprava podávaných dávek v případě kontinuální dialýzy. Této problematice je opět věnována samostatná kapitola.

Jak bude tedy vypadat úprava dávek ATB v případě našeho pacienta?

Řešení

Dávka vankomycinu se zredukuje okamžitě dle naměřené koncentrace, kterou monitorujeme denně. Naměřená údolní koncentrace byla 24 mg/l (referenční meze jsou 15–20 mg/l). Udržovací dávky vankomycinu byly proto zredukovány na 750 mg á 12 h. Úspěšnost optimalizace dávkování uvidíme následující den při opětovném odběru vzorku pro TDM.

U meropenemu lze ev. ještě počkat do dalšího dne a pokud nedojde k výraznému zlepšení renálních parametrů, je nutné přistoupit k redukci dávek, ideálně na základě stanovení skutečné clearance kreatininu ze sběru moči. V našem případě byl zahájen 12hodinový sběr moči a byla stanovená clearance kreatininu 39 ml/min. Dle této informace byla následně zredukována dávka meropenemu na 1 g po 8 hodinách.

7.3 Optimalizace dávkování ATB na základě jejich PK/PD parametrů

7.3.1 Optimalizace dávkování ATB závislých na čase na JIP

Studie naznačují, že u kriticky nemocných pacientů může být dosaženo lepších výsledků, pokud je $T > MIC$ více jak 50 %, ideálně až 90–100 % dávkovacího intervalu. To lze zajistit podáváním ATB v kratších dávkovacích intervalech nebo lépe podáváním ATB v prodloužených či kontinuálních infuzích s úvodním bolusem, který rychle zajistí dostatečné plazmatické koncentrace.

Prodloužené/kontinuální infuze u betalaktamů

Standardně se betalaktamy podávají ve formě krátkých infuzí (15–30 min). Prodloužením infuze na 3 hodiny a více lze významně prodloužit $T > MIC$, a tím zvýšit i účinnost betalaktamů. Tento efekt je nejvýraznější u léčiv s krátkým biologickým poločasem, nicméně i u léčiv s dlouhým biologickým poločasem (např. ceftriaxon) jej lze pozorovat. V případě podávání

kontinuálních infuzí se udržují koncentrace ATB nad MIC po celou dobu dávkovacího intervalu. V případě podání betalaktamů tímto způsobem je ale nutné přihlížet ke stabilitě konkrétního ATB v konkrétním nosném roztoku a také na potenciální inkompatibilitu s jinými léčivými.

Otázka:

Meropenem naředěný ve fyziologickém roztoku (FR) v koncentraci 20 mg/ml (2 g meropenemu ve 100 ml FR) má publikovanou stabilitu 10 hodin při teplotě 21–26 °C (zdroj: stabilis.org). Je možné meropenem podávat formou kontinuální 24hodinové infuze?

Řešení

Ano, je to možné, je ale nutné přihlížet na výše uvedenou stabilitu. Při uvedených podmínkách je meropenem stabilní 10 hodin, to znamená, že nejpozději po 10 hodinách by měl pacient dostat nově připravenou dávku ATB. Celkovou vypočtenou denní dávku je nutné rozdělit do jednotlivých infuzí, které budou na sebe navazovat. Pro zjednodušení dávkování je vhodné rozdělit denní dávku na 3 na sebe navazující infuze po 8 hodinách ev. 4 infuze po 6 hodinách. Vzhledem k dostupnosti 0,5g a 1g lahviček meropenemu na trhu je vhodné dávku rozdělit tak, aby nedocházelo ke vzniku zbytků s nutností likvidace (ekonomické a ekologické dopady). Zároveň tato manipulace nevyžaduje zbytečné přepočty a sníží se tak i riziko potenciálního pochybení. 3g dávka meropenemu tak může být připravena s použitím třech 1g lahviček a každý 1 g meropenemu bude podáván po dobu 8 hodin, zatímco 4g dávku je vhodnější rozdělit do čtyřech denních dávek (podávaných po dobu 6 hodin). Konkrétní způsob ředění a stabilitu ATB, ale i dalších léčiv, lze konzultovat s farmaceuty. Farmaceuti mají komplexní znalosti nejen farmakologie, ale i fyzikálně-chemických vlastností léčiv.

(Modelové podávání krátkých/prodloužených infuzí bude znázorněno na přednášce.)

U kriticky nemocných pacientů je nutno také myslet na správný postup při zahájení prodloužených nebo kontinuálních infuzí. V případě sepse je nutné co nejdříve zahájit účinnou ATB terapii, proto je doporučeno podat nasycovací dávku ATB. Bez použití nasycovací dávky by docházelo k postupnému a obvykle příliš pomalému nárůstu plazmatických koncentrací léčiva. Na tuto nasycovací dávku je nutno hned navázat prodlouženou/kontinuální infuzí.

Příklad jak by mohla vypadat ordinace meropenemu podávaného formou kontinuální infuze:

- meropenem LD 2 g i.v. na 30–60 min a hned po dokapání zahájit infuzi v dávce 125 mg/h (= 3 g/den);

Přesný rozpis pro sestry zohledňující stabilitu meropenemu by mohl vypadat následovně:

- meropenem 2 g/50 ml FR i.v. na 30 min a hned po dokapání 1 g/50 ml FR i.v. na 8 hodin každých 8 hodin.

Dostupná PK-PD a klinická data navrhuje podávání betalaktamů prodlouženými infuzemi jako bezpečnou, efektivní a potenciálně superiorní strategii podávání ATB ve srovnání s 30min infuzemi. S výhodou lze tuto metodu podávání využít u kriticky nemocných pacientů, dále v případě patogenů s vyšší MIC (*Pseudomonas*, *Acinetobacter*), nebo u plicních infekcí za

účelem zvýšení penetrace ATB do plic. Prodloužené/kontinuální infuze ale **nelze doporučit celoplošně** u všech hospitalizovaných. Řada oddělení nedisponuje potřebným vybavením pro podání ATB tímto způsobem (injektomaty, vícecestné žilní vstupy pro předcházení inkompatibilitám). Navíc u pacientů s lehčími infekcemi, kde jsou standardní intermitentní infuze dostatečné, je podání ATB pomocí prodloužených infuzí zbytečnou komplikací pro ošetřující personál a nese s sebou riziko vzniku inkompatibilit s dalšími souběžně podávanými léčivy.

Srovnání cefalosporinů

Z obecné farmakologie již znáte, že cefalosporiny se tradičně dělí do 5 generací na základě mikrobiologického účinku. Je důležité si uvědomit, že cefalosporiny se neliší pouze spektrem účinku, ale i ve farmakokinetických vlastnostech (viz Tabulka 7.3). Při výběru optimálního ATB a určení dávkování je proto nutné uvážit i tyto skutečnosti.

Tabulka 7.3: Srovnání farmakokinetických vlastností cefalosporinů

| | 1. generace | 2. generace | 3. generace | 4.–5. generace |
|-------------------------|--|---|--|----------------------------------|
| Zástupci | cefazolin (i.v.), cefadroxil (p.o.) | cefuroxim (i.v.), cefuroxim axetil (p.o.) | cefotaxim, ceftriaxon, ceftazidim, cefoperazon, | cefepim, ceftarolin fosamil |
| Absorpce | dobrá, 90 % | dobrá, 90 % | špatná, 25–40 % | pouze iv |
| Vazba na albumin | 70–85 % 15–20 % | 35–50 % | 15–40 % 90–95 % <10 % 90 % | 20 % 20 % |
| Průnik HEB | | ↑, cefuroxim | ↑↑↑ cefotaxim, ceftriaxon (pouze iv) | ↑↑↑ cefepim (pouze iv) |
| Metabolizace | minimální, <10 % | | | |
| Exkrece | renálně | renálně | renálně: cefotaxim 40–60 % ceftriaxon 40–60 % ceftazidim 80–90 % cefoperazon 20–30 % | renálně |
| T_{1/2} | 1–2 h | 1–2 h | 1–2 h, ceftriaxon cca 8 h | 2 h |

Aplikační cvičení:

Na ARO byla přijata 40letá pacientka s podezřením na bakteriální meningitidu. Váží 70 kg, měří 170 cm. V anamnéze diabetes mellitus 2. typu, renální a jaterní funkce v normě, kromě vysokých zánětlivých markerů nebyly v laboratorním nálezu žádné další významné odchylky. Je nutné co nejdříve zahájit antimikrobiální léčbu.

Navrhnete ATB terapii pro pacientku včetně dávkování.

Řešení

Při výběru optimálního ATB je u pacientky nutné přihlížet na 2 hlavní faktory: původce onemocnění a průnik antibiotika přes hematoencefalickou bariéru (HEB). Původci bakteriální meningitidy jsou nejčastěji: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* a meningokoky. Tyto patogeny jsou obecně dobře citlivé k cefalosporinům, nicméně jednotlivé cefalosporiny nejsou zcela zaměnitelné a volba je podmíněná především schopností prostupu HEB. Lékem volby jsou cefalosporiny třetí generace **cefotaxim** a **ceftriaxon** nebo cefalosporin čtvrté generace **cefepim**. Ostatní cefalosporiny nelze použít z důvodu nízkých koncentrací v cerebrospinální tekutině (CSF). Příčinou je, že jsou substráty pro efluxní transportní P-glykoprotein lokalizovaný na HEB, který znemožňuje dosažení dostatečných koncentrací ATB v CSF. Pro zvýšení pravděpodobnosti udržení dostatečných koncentrací antibiotika v CSF po dostatečně dlouhou dobu je vhodné podat antibiotika ve formě prodloužených infuzí.

Standardní dávkování cefalosporinů u meningitidy vs. dávkování cefalosporinů v jiných indikacích

- | | |
|-------------------------------|--------------------|
| • Ceftriaxon – 2 g á 8–12 hod | 1–2 g á 12–24 hod, |
| • Cefotaxim – 2 g á 4–6 hod | 1–2 g á 6–8 hod, |
| • Cefepim – 2 g á 6–8 hod | 2 g á 8–12 hod. |

Výsledná ordinace by tedy mohla vypadat následovně:

Ceftriaxon LD 2 g/100 ml FR/G5% i.v. na 30min a po dokapání ihned 2 g/100 ml FR/G5% i.v. na 3 hodiny po 12 hodinách

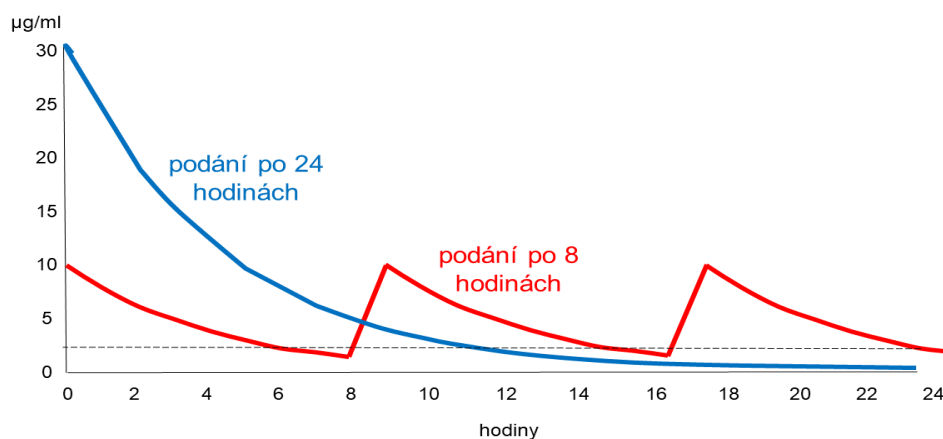
7.3.2 Optimalizace dávkování ATB závislých na koncentraci na JIP

Při použití ATB z této skupiny je cílem dosažení dostatečně vysokých píkových (vrcholových, C_{MAX}) koncentrací. Ideální strategie dávkování je proto podávání vysokých dávek oddělených delšími časovými intervaly. Typickými zástupci koncentračně dependentních ATB jsou aminoglykosidy. Výše uvedená dávkovací strategie je podpořena i postantibiotickým efektem (doba po vysazení ATB, během níž nadále dochází k potlačení růstu bakterií), který je pro aminoglykosidy typický.

Způsoby dávkování aminoglykosidů

Existují dva způsoby podávání aminoglykosidů. **Konvenčním způsobem** – to znamená 2–3× denně v menších dávkách nebo **pulzním způsobem** – jednou denně ve vysoké dávce. Na

jednotkách intenzivní péče, ale i mimo ně je preferováno dávkování jednou denně z důvodu vyšší účinnosti, nižší toxicity a nižšího rizika rozvoje rezistence; jinými slovy, „once daily“ režim je použit až na několik výjimek (těžká renální insuficience, rozsáhlé popáleniny, synergie s betalaktamy v terapii G+ infekcí) vždy. Při podávání menších dávek aminoglykosidů vícekrát denně u kriticky nemocných hrozí riziko nedosažení účinných píkových (vrcholových, C_{MAX}) koncentrací a navíc je pacient ohrožen kumulací léčiva, což může vést k projevům toxicity (viz Obrázek 7.2). Dávkování aminoglykosidů je shrnuto v Tabulce 7.4 a Tabulce 7.5. Aminoglykosidy lze ředit jak do FR, tak do 5% glukózy (G5%).



Obrázek 7.2: Srovnání konvenčního a pulzního způsobu podávání aminoglykosidů²³

Dávky aminoglykosidů a TDM:

Tabulka 7.4: Dávkování aminoglykosidů při konvenčním způsobu podávání

| CrCl (ml/min) | >50 | 20–50 | <20 |
|------------------------|--|---------------------|------------------|
| amikacin | 7,5 mg/kg á 12 h | 7,5 mg/kg á 24 h | 7,5 mg/kg á 48 h |
| gentamicin, tobramycin | 2 mg/kg úvodní dávka, poté 1,7 mg/kg á 8 h | 1,7 mg/kg á 12–24 h | 1,7 mg/kg á 48 h |

Tabulka 7.5: Dávkování aminoglykosidů při pulzním způsobu podávání

| CrCl (ml/min) | >60 | 40–59 | 20–39 | <20 |
|------------------------|--|-------------------------|-------------------------|--------------------|
| amikacin | 15 mg/kg á 24 h (u závaž. infekcí až 30 mg/kg) | 15 (až 30) mg/kg á 36 h | 15 (až 30) mg/kg á 48 h | konvenční podávání |
| gentamicin, tobramycin | 5–7 mg/kg á 24 h | 5–7 mg/kg á 36 h | 5–7 mg/kg á 48 h | konvenční podávání |

Vzhledem k interindividuálním rozdílům ve farmakokinetice aminoglykosidů a zvýšenému riziku nefrotoxicity je nutné monitorovat plazmatické koncentrace od počátku terapie a dávku následně individualizovat.

Pacienti v kritickém stavu mají vyšší V_d a je většinou zapotřebí podat vyšší úvodní dávku, aby bylo dosaženo dostatečně vysoké píkové (vrcholové, C_{MAX}) koncentrace. První dávka pro gentamicin 7 mg/kg a pro amikacin 20–30 mg/kg by měla zajistit dostatečný baktericidní

účinek. Posléze je nezbytné monitorovat plazmatické koncentrace a terapii přizpůsobit dle naměřených hladin. Referenční meze pro aminoglykosidy jsou uvedeny v Tabulce 7.6 a Tabulce 7.7.

Tabulka 7.6: Cílové koncentrace při TDM aminoglykosidů podávaných konvenčním způsobem

| | Údolní koncentrace | Píková (vrcholová, C_{MAX}) koncentrace |
|-----------------------|--------------------|---|
| amikacin | 4–8 mg/l | 20–30 mg/l 25–35 mg/l u život ohrožujících infekcí |
| gentamicin/tobramycin | 1–2 mg/l | 5–8 mg/l 8–10 mg/l u život ohrožujících infekcí |

Tabulka 7.7: Cílové koncentrace při TDM aminoglykosidů podávaných pulzním způsobem

| | Údolní koncentrace | Píková (vrcholová, C_{MAX}) koncentrace |
|-----------------------|--------------------|---|
| amikacin | <4 mg/l | 40–60 mg/l 60–80 mg/l u život ohrožujících infekcí |
| gentamicin/tobramycin | <1 mg/l | >15 mg/l 20–30 mg/l u život ohrožujících infekcí |

Aplikační cvičení:

Pacient 35 let, 86 kg a 185 cm v septickém stavu, mechanicky ventilovaný, na oběhové podpoře katecholaminy a podáváním krystaloidů. K dosavadní ATB terapii byl přidán gentamicin v úvodní dávce 600 mg 1× denně jako 15min infuze. Laboratoř: urea 5 mmol/l (normální rozmezí 3,2–7,4 mmol/l), kreatinin 74 μ mol/l (normální rozmezí 64–104 μ mol/l).

Byla zvolená dávka vhodná?

Řešení

Ano, z uvedených informací je evidentní, že pacient je v život ohrožujícím stavu, V_d pro hydrofilní léčiva může být zvýšen kvůli oběhové resuscitaci a i díky mechanické ventilaci. Navíc jde o mladého muže s obecně vyšším podílem tělesné vody. Jeho renální funkce jsou dobré a dávka odpovídá doporučené dávce 7 mg/kg tělesné hmotnosti.

Před druhou dávkou byla odebraná údolní koncentrace gentamicinu. Hodnota byla <1 mg/l. Ošetřující lékař se rozhodl pokračovat v terapii stejnou dávkou gentamicinu. Pacient je od druhého dne již bez nutnosti podávání tekutin a katecholaminů, UPV přetrvává. Kontrolní odběr za další dva dny odhalil narůstající údolní koncentraci – 2,1 mg/l.

Co může být příčinou kumulace gentamicinu? Dalo se uvedené kumulaci předejít?

Řešení

Jednou z příčin zvýšené údolní koncentrace může být počátečně přechodně zvýšený V_d pro gentamicin. První dávka byla dostatečně vysoká, aby zajistila účinnost i přes zvýšený V_d , ale i po ukončení podávání tekutin a normalizaci oběhu se pokračovalo ve stejné dávce, která v této chvíli již mohla být příliš vysoká. U kriticky nemocných, nestabilních

pacientů je přesně z tohoto důvodu vhodné odebírat hladiny léčiv s rizikem závažných nežádoucích účinků každý den. Stav pacientů se často mění z hodiny na hodinu.

Druhým důvodem kumulace může být rozvoj AKI, které zůstalo zatím bez povšimnutí. U toxických ATB je nutné denně sledovat vývoj orgánových funkcí a při rozvoji renálního ev. hepatálního selhání adekvátně zareagovat úpravou dávky ATB. U aminoglykosidů nám výrazně ulehčuje práci právě dostupnost TDM. Nemusíme se tedy bát, že úpravou dávek poddávujeme pacienta, protože hladiny můžeme jednoduše zkontrolovat. Předejít zmiňované kumulaci se tedy hypoteticky dalo důslednějším sledováním klinického stavu pacienta a častějším odběrem hladin gentamicinu.

Z laboratorního nálezu pacienta bylo evidentní, že došlo k rozvoji AKI: urea 18 mmol/l (normální rozmezí 3,2–7,4 mmol/l), kreatinin 195 μ mol/l (normální rozmezí 64–104 μ mol/l).

Jaký by byl Váš další postup a jak byste upravili dávkování gentamicinu?

Řešení

V případě našeho pacienta je nejlepší možností ponechat stávající dávku a prodloužit dávkovací interval gentamicinu z 24 hodin na 36 hodin tzn. další dávku podat v odstupu. Údolní koncentrace by bylo vhodné kontrolovat před každým dalším podáním gentamicinu.

Upravená ordinace gentamicinu by tedy mohla být následovná:

Gentamicin 600 mg/100 ml FR/G5% i.v. na 15 min po 36 h – ideálně by se měl do ordinace zapsat konkrétní den a čas podání dávky, aby se předešlo chybnému načasování podání při tomto ne zcela standardním intervalu. Do poznámky je vhodné uvést i čas provedení kontrolního odběru pro stanovení koncentrace gentamicinu.

Při optimalizaci dávkování aminoglykosidů jsou užitečnou pomůckou farmakokinetické softwary (např. MwPharm), které na základě populačních dat a simulačních modelů usnadňují výpočet individualizované dávky ATB pro konkrétního pacienta. Pod tímto odkazem [TDM gentamicin](#)²⁴ si můžete vyzkoušet, jak takové simulace přibližně vypadají.

7.3.3 Optimalizace dávkování ATB závislých na koncentraci v čase na JIP

U této skupiny ATB je optimálním PK/PD parametrem 24hodinová AUC v poměru k MIC, s tím, že je obtížné určit obecně nejvhodnější dávkovací schéma. U jednotlivých ATB se dávka a frekvence podání liší a ideální by byl terapeutický monitoring hladin ATB. Tato ATB skupina zahrnuje glykopeptidy (vancomycin, teikoplanin), fluorochinolony, tigecyklin, kolistin nebo linezolid.

Vankomycin

Vankomycin je glykopeptidové antibiotikum s antibakteriálním účinkem na grampozitivní organizmy včetně MRSA a *Staphylococcus epidermidis*. Využívá se zejména v terapii

²⁴ <http://tdmx.eu/Launch-TDMx/>

závažných stafylokokových a enterokokových infekcí. Má úzké spektrum účinku, u infekcí způsobených gramnegativními patogeny je neúčinný.

Po perorálním podání má minimální biologickou dostupnost, proto je pro léčbu systémových infekcí nutné i.v. podání.

Dávky do 1 g mohou být podány během 60 minut cestou centrálního žilního katetru (CŽK), vyšší dávky během 90 nebo 120 minut. Je to z důvodu předcházení nežádoucímu účinku vankomycinu – tzv. **red-man syndromu**, kterému lze právě zabránit, pokud jsou dávky podávány pomalými infuzemi (<10 mg/min). Obvyklým problémem v nemocnici je správné ředění vankomycinu – při podávání vankomycinu centrální žílou může být ředění maximálně 10 mg/ml, ale při podání cestou periferní žíly by mělo být ředění nejvýše 5 mg/ml. Tato ředění jsou doporučena pro minimalizaci nežádoucích účinků souvisejících s podáním infuzí, jako je tromboflebitida nebo zmíněný red-man syndrom. Vankomycin může být ředěn jak do FR, tak i do G5%).

Perorálně se vankomycin podává pouze v indikaci klostridiové kolitidy.

Dávkovací strategie vankomycinu na JIP

Při podávání vankomycinu kriticky nemocným pacientům je vhodné pamatovat na 3 důležité kroky:

- Určit vhodnou nasycovací dávku léčiva (loading dose, LD).
- Určit vhodné udržovací dávky léčiva.
- Upravit dávkování na základě TDM vankomycinu.

Intermitentní (tradiční) podávání vankomycinu

1. Nasycovací dávka 25–30 mg/kg (závažné infekce). Dávky pro jednotlivé hmotnostní kategorie jsou uvedeny v Tabulce 7.8.

Tabulka 7.8: Doporučené nasycovací dávky vankomycinu dle hmotnosti pacienta.²⁵

| Hmotnost pacienta | Doporučená nasycovací dávka | Délka infuze |
|-------------------|-----------------------------|--------------|
| 25–35 kg | 750 mg | 60 minut |
| 36–45 kg | 1000 mg | 60 minut |
| 46–55 kg | 1250 mg | 90 minut |
| 56–65 kg | 1500 mg | 90 minut |
| 66–75 kg | 1750 mg | 120 minut |
| ≥76 kg | 2000 mg | 120 minut |

2. Udržovací dávka – nutno přihlížet i k renálním parametrům (viz Tabulka 7.9).

Tabulka 7.9: Doporučené udržovací dávky vankomycinu dle renálních funkcí.²⁶

| Clearance kreatininu (ml/min) | Dávka a frekvence podávání |
|-------------------------------|----------------------------|
| >90 | 15–20 mg/kg á 8–12 h* |

²⁵ SHC Vancomycin Dosing Guide. *Stanford Medicine*. Dostupné [zde](#).

²⁶ SHC Vancomycin Dosing Guide. *Stanford Medicine*. Dostupné [zde](#).

| | |
|-------|---|
| 51–89 | 10–20 mg/kg á 12 h |
| 30–50 | 10–15 mg/kg á 12 h nebo 20 mg/kg á 24 h |
| 10–29 | 10–15 mg/kg á 24–48 h |
| <10 | 10–15 mg/kg jednorázově, poté dle hladiny |

*Praktická zkušenost ale naznačuje, že u pacientů s clearance kreatininu >90 ml/min jsou při 12hodinovém intervalu mezi dávkami údolní koncentrace subterapeutické. Proto se jako optimální jeví 8hodinový interval.

3. TDM.

Cílové koncentrace vankomycinu se měnily v průběhu let. V současnosti je doporučeno udržovat vyšší hladiny vankomycinu, než tomu bývalo v minulosti. K monitoraci účinnosti slouží nejlépe údolní koncentrace vankomycinu (tj. vzorek odebraný před podáním další dávky), ač v roce 2020 byly publikovány nové doporučené postupy zmiňující vhodnější parametr v podobě AUC. V klinické praxi je ale výpočet AUC problematictější, neboť vyžaduje farmakokinetický software, proto stále přetrvává používání údolních koncentrací. Hladiny by se měly odebírat ideálně v době dosažení steady-state (před 4. či 5. dávkou), nicméně u kriticky nemocných se sepsí je doporučeno změřit koncentraci již 24 hodin po zahájení terapie. U těchto pacientů nelze očekávat dosažení steady-state z důvodu měnících se orgánových funkcí. Ideálně by se u septických pacientů měla odebírat hladina vankomycinu denně a dle naměřené hodnoty upravovat dávkování.

Optimální efekt vankomycinu nastává při AUC/MIC>400, čehož lze docílit při udržování údolních koncentrací uvedených v Tabulce 7.10.

Tabulka 7.10: Cílové údolní koncentrace při TDM vankomycinu

| Cílové údolní koncentrace | Indikace |
|---------------------------|--|
| 10–15 mg/l | zánět podkoží, infekce kůže a měkkých tkání |
| 15–20 mg/l | pneumonie, bakteremie, endokarditida, osteomyelitida |

Kontinuální podávání vankomycinu

Podání vankomycinu tímto způsobem není účinnější než intermitentní infuze. Na jednotkách intenzivní péče má ale několik výhod. Jednou z nich je fakt, že cílové koncentrace (15–25 mg/l, u život ohrožujících stavů až 30 mg/l) lze dosáhnout použitím nižších denních dávek léčiva. U kontinuálního podání lze také provést odběr ke stanovení hladiny vankomycinu kdykoliv v průběhu dne, což snižuje riziko špatného načasování odběru a následné desinterpretace naměřené hladiny vankomycinu. Dávkování lze následně velmi rychle upravit dle naměřené koncentrace snížením/zvýšením rychlosti infuze, podáním bolusové dosycovací dávky nebo zastavením infuze.

Aplikační cvičení:

Pacient 56 let, 72 kg, 185 cm, byl přijatý na jednotku intenzivní péče v septickém šoku. V laboratoři CRP 380 mg/l (norma <5 mg/l), urea 14 mmol/l (normální rozmezí 3,2–7,4 mmol/l), kreatinin 192 μ mol/l (normální rozmezí 64–104 μ mol/l), elevace jaterních enzymů. Stav pacienta vyžaduje podání tekutin a katecholaminů a napojení na umělou plicní ventilaci. Bylo rozhodnuto o nasazení ATB kombinace vankomycin + meropenem.

Zamyslete se nad nasazenou kombinací ATB, proč byly zvoleny zrovna tyto dva léky? Na základě dostupných údajů navrhnete dávkování vankomycinu.

Řešení

Z výše uvedených informací je evidentní, že pacient má sníženou funkci ledvin. Jak jsme si ale již dříve zmiňovali, u kriticky nemocných je v úvodu terapie větší riziko poddávkování než předávkování, proto se nedoporučuje redukovat úvodní dávky ATB. U toxického ATB jako je vankomycin tedy ponecháme neredukovanou nasycovací dávku. Tu dle výpočtu na hmotnost pacienta (25–30 mg/kg) můžeme zaokrouhlit na 2 g. Udržovací dávky se snažíme následně přizpůsobit renálním funkcím. Vypočtená clearance kreatininu pro pacienta je přibližně 40 ml/min. Víme, že výpočtové rovnice jsou v akutních stavech obtížně použitelné, v tomto případě tedy používáme pouze pro základní orientaci. Pacient spadá dle výše uvedené dávkovací tabulky do intervalu 30–49 ml/min a dávky by měly být v rozmezí 15–20 mg/kg každých 12–24 hodin. Jelikož je 40 ml/min uprostřed intervalu, výsledná empirická udržovací dávka může vypadat následovně: 15 mg × 72 kg po 12 h = 1080 mg po 12 h – zaokrouhleno na 1 g po 12 hodinách.

Nezapomeňte na dostatečné ředění a délku infuze – cestou CŽK nemají koncentrace vankomycinu překročit 10 mg/ml a rychlost infuze 60 min na každý 1 g vankomycinu.

Výsledné dávkování tedy bude vypadat následovně:

Vankomycin LD 2 g/200 ml FR/G5% i.v. na 120 min, poté 1 g/100 ml FR/G5% i.v. na 60 min á 12h.

Další vývoj kazuistiky včetně úprav dávek na základě TDM bude prezentován na přednášce.

7.4 Nejčastější nežádoucí účinky antibiotik

Nefrotoxicita – mezi nefrotoxická antibiotika patří zejména kolistin, aminoglykosidy a vankomycin. Příčinou **nefrotoxicity aminoglykosidů** je jejich reabsorpce v buňkách proximálního tubulu ledvin, která nakonec vede k akutní tubulární nekróze. Rizikovými faktory pro rozvoj nefrotoxicity aminoglykosidů jsou zejména dlouhodobě zvýšené údolní koncentrace ATB, vysoký věk, současné podání dalších nefrotoxických léčiv, hypovolémie a také celková kumulativní dávka aminoglykosidu. Poškození ledvin je většinou po ukončení podání aminoglykosidů reverzibilní.

Nefrotoxicita kolistinu se vyskytuje u 20–30 % léčených a je spojená s kumulativní dávkou léčiva. Dochází podobně jako u aminoglykosidů k tubulární nekróze. Po ukončení terapie je poškození reverzibilní.

Nefrotoxicita vankomycinu se vyskytuje asi v 5–15 % případů a je na dávce závislá. V minulosti byla pozorována mnohem častěji i při použití nižších dávek ATB, protože první přípravky vankomycinu obsahovaly nečistoty, kterým se posléze nefrotoxicita připisovala. S vyšším rizikem nefrotoxicity se spojují údolní koncentrace nad 20 mg/l (při intermitentním podání), dlouhodobá terapie, či souběžné podávání dalších nefrotoxických léčiv. Po ukončení terapie je poškození reverzibilní.

Alergické a anafylaktické reakce – tento nežádoucí účinek se může vyskytnout při podání kteréhokoliv ATB, ale nejvyšší výskyt alergických a anafylaktických reakcí se připisuje penicilinům a ostatním betalaktamovým ATB. Co se týče zkřížené reaktivity, pokud je pacient alergický na penicilin, nejrizikovější je pro něj podání ATB ze skupiny penicilinů. Riziko reakce na cefalosporiny 1. generace je méně než 10% a u cefalosporinů vyšších generací je riziko ještě mnohem nižší. Bylo totiž prokázáno, že hlavním terčem imunitní odpovědi u cefalosporinů není betalaktamový kruh, ale postranní řetězce. Zkřížená reakce na karbapenemy je rovněž nízká – u imipenemu do 1 % a u meropenemu do 5 %.

Prodloužení QT intervalu – tento závažný nežádoucí účinek je typický pro skupinu **makrolidů** – jmenovitě klaritromycin a azitromycin, a dále **fluorochinolonů** – konkrétně moxifloxacin a méně ciprofloxacin a levofloxacin. Optimální je nepodávat výše zmíněná ATB současně s jinými léčivými prodlužujícími QT interval. Pokud je současné podání nezbytné, je vhodné monitorovat EKG pacienta, a ideálně i sérové hladiny kalia a magnezia.

Hepatotoxicita – užívání některých ATB může způsobit vážné poškození jater. Akutní cholestatické poškození je dobře popsáno u kombinace amoxicilin/klavulanát. Toxicita se připisuje klavulanátu, protože u samotného amoxicilinu je výskyt mnohem méně častý. Cholestáza se dále může objevit i při terapii oxacilinem, ceftriaxonem, piperacilin/tazobaktamem nebo klaritromycinem. Častější výskyt jaterního poškození byl pozorován i u kotrimoxazolu (trimetoprim + sulfametoxazol), od cholestázy až po hepatocelulární nekrózu. Akutní jaterní selhání bylo popsáno u terapie rifampicinem, nitrofurantoinem, fluorochinolony nebo již zmiňovaným amoxicilin/klavulanátem. Postižení jater je zpravidla reverzibilní, k úpravě jaterních testů dochází běžně do 12 týdnů po ukončení terapie. Zřídka je poškození nevratné a přechází do chronické hepatitidy.

Neurotoxicita – toxické účinky ATB na centrální nervový systém jsou typické pro celou řadu ATB skupin. Obecně lze říci, že neurotoxicita ATB je na dávce závislá a dochází k ní nejčastěji v případě dlouhodobého podávání nebo předávkování pacienta. Neurotoxicita je dobře zdokumentovaná u **aminoglykosidů**, kde byl pozorován vznik periferní neuropatie, ototoxicity, encefalopatie a také nervosvalové blokády. Z toho důvodu jsou aminoglykosidy kontraindikované u pacientů s myasthenia gravis.

Betalaktamy jsou další velkou skupinou ATB, kde je častý výskyt neurotoxicity, zejména v případě předávkování pacientů (nezohlednění změn V_d u pacientů s nízkou tělesnou hmotností, neadekvátní úprava dávky ve vztahu k hypoalbuminémii, či kapacitě eliminačních funkcí). Z **cefalosporinů** s sebou nese největší riziko cefazolin, cefuroxim, ceftriaxon, ceftazidim nebo cefepim. Projevy toxicity jsou různorodé, od encefalopatie, zmatenosti, přes křeče, myoklony, nonkonvulzivní status epilepticus až po koma. Pravděpodobný mechanismus neurotoxicity zahrnuje snížené uvolňování GABA z nervových zakončení, zvýšené uvolňování excitačních aminokyselin a cytokinů. U penicilinů byly pozorovány stejné nežádoucí účinky na centrální nervový systém jako u cefalosporinů, v literatuře jsou popsány nejčastěji u benzylpenicilinu, piperacilin/tazobaktamu nebo ampicilinu. Epileptogenní potenciál byl pozorován i u **karbapenemů**.

U **trimetoprim/sulfametoxazolu** je popsán častější výskyt encefalopatie a psychóz, přesný mechanismus není znám, ale jistou roli nejspíš hraje vynikající průnik do CNS.

Příznaky neurotoxicity **fluorochinolonů** zahrnují křeče, zmatenost, myoklonus nebo toxické psychózy. Předpokládané mechanismy vzniku zahrnují inhibici GABA-A receptorů a aktivaci excitačních NMDA receptorů.

Neurotoxicitu lze dále očekávat i u **linezolidu, kolistinu, nebo metronidazolu**.

Ototoxicita – vysoké riziko nese s sebou opět léčba **aminoglykosidy**. U 2–10 % pacientů dochází k ireverzibilnímu vestibulárnímu nebo kochleárnímu poškození z důvodu poškození osmého hlavového nervu. Ototoxicita byla dále popsána u **vankomycinu** (výskyt u 1–12 % léčených), dochází k poškození sluchu pro vysokofrekvenční tóny nebo k úplné ztrátě sluchu. Dle dat sérové koncentrace vankomycinu ne vždy korelují s ototoxicitou.

Klostridiová kolitida – nejzávažnější gastrointestinální nežádoucí účinek ATB terapie. Příčinou vzniku je poškození střevní sliznice toxiny anaerobní grampozitivní bakterie *Clostridium difficile*. Sliznice tlustého střeva je následkem působení klostridiových toxinů zánětlivě změněná s charakteristickou přítomností pseudomembrán. Onemocnění může vyvolat kterékoliv ATB, nejvyšší riziko s sebou nese terapie **klindamycinem, peniciliny** (kromě piperacilinu) a **cefalosporiny**. Klostridiová kolitida (CDI) se objevuje nejčastěji mezi 4. a 9. dnem ATB terapie, není ale neobvyklý ani výskyt za 4–6 týdnů po ukončení podávání ATB.

- **Terapie CDI:** ATB terapie, která pravděpodobně vyvolala kolitidu, by měla být co nejdříve ukončena.
 - První epizoda CDI: Lékem volby CDI je perorální **vankomycin** v dávce 125 mg po 6 hodinách po dobu 10 dní, nebo **fidaxomicin** 200 mg po 12 hodinách po dobu 10 dní. **Metronidazol** by se měl použít jako ATB první volby jen v případě nezávažné CDI za předpokladu nedostupnosti vankomycinu a fidaxomicinu. Dávkovací režim je 500 mg p.o. 3× denně po dobu 10 dní. V případě fulminantního průběhu CDI, zejména pokud je současně přítomen ileus, je doporučeno k vankomycinu přidat i.v. metronidazol.
 - První recidiva CDI: Pokud byla první epizoda léčena metronidazolem, lékem volby je vankomycin v dávce 125 mg p.o. každých 6 h na 10 dní. Pokud byla první epizoda léčena standardní dávkou vankomycinu, je doporučena prodloužená terapie vankomycinem s postupnou redukcí dávky: 10–14 dní 125 mg p.o. á 6 h, poté 125 mg á 12 h po dobu 7 dní, dalších 7 dní 125 mg á 24 h a nakonec 125 mg á 48–72 h po dobu 2–8 týdnů. Druhou alternativou je fidaxomicin 200 mg á 12 h po dobu 10 dní.
 - Další recidivy CDI: Výše uvedená dlouhodobá terapie vankomycinem, nebo vankomycin 125 mg á 6 h po dobu 10 dní a následně rifaximin 400 mg á 8 h po dobu 20 dní nebo fidaxomicin 200 mg á 12 h po dobu 10 dní.

U pacientů s opakovanými recidivami je kromě fidaxomicinu jednou z dalších možností fekální mikrobiální transplantace. Je vhodné zmínit, že doporučení pro terapii klostridiové kolitidy jsou

často revidována a upravována. Výše popsaná strategie odpovídá doporučením IDSA z roku 2017.²⁷

7.5 Praktické aspekty antibiotické terapie

7.5.1. Antibiotická terapie a profylaxe

Empirická antibiotická terapie je princip (antibakteriální) léčby, kdy iniciálně použijeme antibiotika bez znalosti bakteriálního původce a bez znalosti jeho citlivosti vůči použitému antibiotiku. Empirickou terapii používáme u akutně nemocných pacientů, u kterých předpokládáme bakteriální etiologii infekce. Po zahájení této terapie je nutné zhodnotit její efekt s časovým odstupem (48–72 hodin), zda dochází nebo nedochází ke zlepšení stavu a dle toho pokračovat nebo léčbu změnit. Před zahájením empirické léčby je vhodné získat biologický materiál (moč, hnis, stěr, hemokultury atd.) k mikrobiologickému vyšetření a přesnému určení bakteriálního původce infekce.

Při empirické volbě antibiotika platí několik zásad, dle kterých optimalizujeme antibakteriální léčbu:

- znalosti mikrobiální kolonizace lidského těla, tedy i přirozené flóry místa předpokládaného bakteriálního zánětu;
- znalosti lokálních epidemiologických dat (aktuální situace mikrobiální rezistence v konkrétní nemocnici, na konkrétním oddělení, případně v sociálním zařízení; případně na národní úrovni) z důvodu rizika nozokomiálních infekcí (zde včetně anamnézy předchozích hospitalizací nebo častých návštěv ambulantních zdravotnických zařízení, proběhlé antibiotické terapie);
- znalosti o primárních rezistencích bakterií k antibiotikům;
- znalosti farmakokinetických a farmakodynamických vlastností antibiotik, a to biologické dostupnosti, penetrace do tkání (těžce dostupné tkáně jako centrální nervová soustava, omezeně perfundovaná tkáň, absces) a uplatnění PK/PD principů.

Cílená antibiotická léčba je léčba vycházející ze znalosti etiologického agens; z toho důvodu není často možná hned v úvodu terapie. K uplatnění tohoto principu léčby je nutné identifikovat nejen bakteriálního původce ale i jeho citlivost, ideálně včetně MIC pro konkrétní antibiotik. Poté vybereme vhodné antibiotikum nebo, a tato možnost je mnohem častější, modifikujeme empirickou léčbu.

Délka trvání antibiotické terapie závisí na klinickém stavu pacienta a jeho komorbiditách, na povaze bakteriální infekce, včetně lokalizace a citlivosti, na rychlosti odpovědi na zavedenou léčbu. Obecně se doporučená délka terapie pohybuje od jednoho dne (jednorázové podání antibiotika u nekomplikované kapavky) po několik týdnů (osteomyelitis). V praxi se běžně používá režim 5/7 a násobky – tedy 5 dnů, 10 dnů, 14 dnů, atd. Dalším

²⁷ McDonald, L. C. *et al.* Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2018;66:e1–e48.

pravidlem je, že antibiotika by se měla užívat minimálně 3 dny po odeznění klinických potíží. Příklady standardní délky antibiotické léčby u vybraných infekcí uvedeny v Tabulce 7.11.

Tabulka 7.11: Příklady délky léčby

| Typ bakteriální infekce | Doporučená délka léčby |
|--|---------------------------------------|
| endokarditida | 4–6 týdnů |
| osteomyelitida | 4–6 týdnů |
| akutní streptokoková tonsilitis | 10 dnů |
| komunitní pneumonie | 10–21 dnů |
| pyelonefritida | 10–14 dnů |
| meningitida: <i>S.pneumonie</i> <i>Listeria m.</i> <i>Neisseria m.</i> | 14 dnů |
| | 21 dnů |
| | 7 dnů |
| Katetrová infekce (catheter-related bloodstream infection, CRBSI) | 10 dnů, dle původce, extrakce katetru |

Antibiotická profylaxe v chirurgických výkonech je podávání antibiotik v období krátce před chirurgickým výkonem s cílem minimalizovat riziko vzniku infekce v místě operačního výkonu. Hlavním principem je dosažení účinné koncentrace antibiotika v období operačního výkonu (chráněné koagulum). Standardně se používají antibiotika baktericidní, ideálně s užším spektrem účinku (dle typické mikroflóry v místě výkonu, resp. mikroflóry přístupové cesty) k minimalizaci rizika vzniku bakteriální rezistence.

První dávku je nejvhodnější podat 30–60 minut před zákrokem (mějme na paměti riziko rychle podané infuze např. red man syndrom u vankomycinu, riziko prodloužení QT intervalu u fluorochinolonů, riziko flebitidy). Pokud je operační výkon delší než 3–4 hodiny, je vhodné podat další dávku antibiotika (tedy za 3–4 hodiny po prvním podání), a pokud výkon trvá déle, tak se stejným rozestupem (tedy za 6–8 hodin od začátku) podat 3. dávku. Příklady antibiotické profylaxe dle povahy operačního výkonu uvedeny v Tabulce 7.12.

Tabulka 7.12: Příklady antibiotik používaných v chirurgické profylaxi

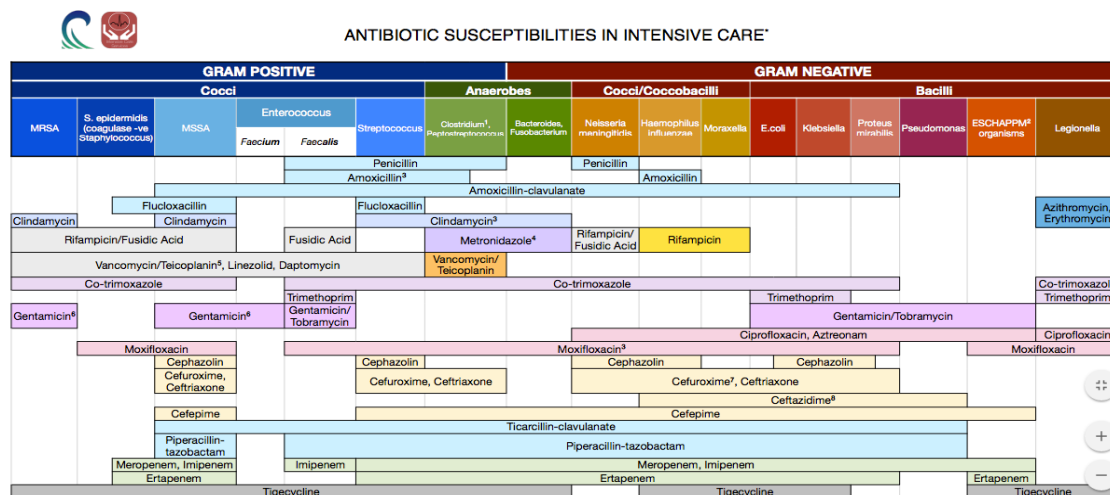
| Operační výkon/místo | Antibiotikum |
|-----------------------|---------------------|
| abdominální chirurgie | ampicilin/sulbaktam |
| cévní výkony | cefazolin, oxacilin |
| ortopedie | cefazolin, oxacilin |
| hrudní chirurgie | cefazolin, oxacilin |
| urologie | ampicilin/sulbaktam |

7.5.2. Princip převodu i.v. a p.o. terapie (IV to PO strategy)

Hlavním důvodem pro převedení pacienta z i.v. terapie na perorální ATB je ekonomický tlak redukovat náklady na léčbu pacienta. Kromě finančního benefitu se dále uvádí i větší bezpečnost perorální terapii – při úpravě intravenózní medikace může docházet častěji k lékovým pochybením ve srovnání s per os medikací. Pacienti, u kterých se zvažuje konverze z i.v. na p.o. ATB terapii, by měli splňovat následující kritéria: dokončení 48–72h intravenózní

terapie, funkční gastrointestinální trakt, afebrilní (<37,7 °C) posledních 8–24 h, leukocyty <15 000/mm³, zlepšení klinického stavu od zahájení terapie.

V případě rozhodnutí převést pacienta z intravenózního ATB na perorální formu je nejsnazší podat pacientovi stejné ATB v orální formě. Je vhodné zkontrolovat biologickou dostupnost perorální formy léčiva a dle toho přizpůsobit perorální dávku pro pacienta. Některá ATB ale nejsou dostupná v perorální formě. V takovém případě je nutné zvolit perorální ATB, které kryje stejné spektrum patogenů (viz Obrázek 7.3) a má dostatečný průnik do místa infekce.



Obrázek 7.3: Spektrum účinku antibiotik na jednotkách intenzivní péče²⁸

Příklady nahrazení intravenózních antibiotik jinou perorální alternativou:

- ampicilin/sulbactam → amoxicilin/klavulanát,
- imipenem/cilastatin → ciprofloxacin + metronidazol,
- cefotaxim/ceftriaxon → ciprofloxacin + klindamycin,
- ceftazidim → ciprofloxacin.

²⁸ Appendix 5 – Antibiotic overview. *Wellington ICU Drug Manual*. Dostupné [zde](#).

Aplikační cvičení:

Pacientka hospitalizovaná na standardním oddělení je léčená ciprofloxacinem i.v. v dávce 400 mg po 12 hodinách. Její stav je stabilní, pacientka je spolupracující a plánuje se její překlady do domova s pečovatelskou službou. Lékař chce proto převést pacientku na perorální ATB terapii.

Navrhňte ATB terapii pro pacientku.

Řešení

Ciprofloxacin je dostupný i v perorální formě, takže nemusíme hledat alternativní ATB. Pokud chceme zachovat stejnou dávku, jako při intravenózním podávání, měli bychom se podívat na biologickou dostupnost perorálně podávaného ciprofloxacinu. Biologická dostupnost *per os* podávaného ciprofloxacinu je cca 75–80 %, to znamená, že ekvivalentní *per os* dávka k 400 mg i.v. podaného ciprofloxacinu je cca 500 mg.

Výsledné dávkování tedy bude vypadat následovně: ciprofloxacin 500 mg tbl p.o. po 12 hodinách.

7.5.3. Ambulantní parenterální antibiotická terapie (Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy, OPAT)

V našich podmínkách je ambulantně rozšířené podávání intramuskulárních antibiotik (prokain-benzylpenicilin u streptokokových infekcí – akutní tonsilitis), a to dokonce i v dětském věku. Ambulantní podávání intravenózních antibiotik u nás není příliš obvyklé, ale tato možnost tu existuje.

OPAT je možno využít u pacientů, kteří vyžadují intravenózní podávání antibiotik z důvodu nedostupnosti adekvátní perorální náhrady kvůli bakteriální rezistenci, nebo z důvodu nemožnosti dosáhnout požadovaných koncentrací antibiotika v cílovém místě (např. špatně dostupné tkáni) nebo z důvodu limitované biologické dostupnosti; ale klinický stav těchto pacientů je natolik dobrý, že nevyžadují hospitalizaci.

Hospitalizace se tedy zkrátí nebo vůbec není nutná. Léčba probíhá formou ambulantních sezení, kdy pacienti přicházejí k podání antibiotika. Obecně se používají antibiotika s dlouhým biologickým poločasem a dobrým bezpečnostním profilem bez nutnosti striktních opatření (např. hydratace, substituce iontů). Denně tedy probíhá kontrola klinického stavu a 1–2× týdně kontrola biochemických parametrů (jaterní a renální parametry, ionty). Antibiotika k použití v režimu OPAT: ceftriaxon, teikoplanin, daptomycin, ertapenem, aminoglykosidy. Všechna antibiotika se tedy podávají 1× denně. Je možné je také kombinovat s perorálními antibiotiky k doplnění antimikrobiálního spektra. Infekce, které možno obvykle léčit v režimu OPAT jsou například infekce kůže a měkkých tkání (erysipel, celulitis), infekce kostí a kloubů (osteomyelitis), infekce močových cest, lymfická borelióza 2. a 3. stadia.

8 Klinická farmakologie antihypertenziv, lékově indukovaná hypertenze, souvislost hemodynamiky a farmakokinetiky

Jitka Rychlíčková

Antihypertenzivy rozumíme léčiva používaná k prevenci a kontrole zvýšeného krevního tlaku. Nicméně tato léčiva mají celou řadu dalších indikací (např. srdeční selhání, arytmie). Seznam lékových skupin, které lze za tímto účelem použít, již pravděpodobně znáte, a to včetně jejich mechanismů účinku, typických nežádoucích účinků a kontraindikací. V této kapitole tyto údaje krátce zopakujeme, doplníme o praktické aspekty (přehled lékových forem, základní dávkování), ale zaměříme se hlavně na racionální a naopak neúčelné kombinace antihypertenziv. Postupy volby léčiv u konkrétních pacientů a míru terapeutické efektivity pak rozebereme na přednášce. Dovolujeme si upozornit, že diuretika v této kapitole nebudou rozebírána podrobněji, neboť jsou předmětem samostatné kapitoly.

Celá řada léčiv dokáže efekt antihypertenziv snížit, resp. po nasazení těchto léčiv může dojít k dekompenzaci doposud normálního krevního tlaku. Přehled takových léčiv bude rovněž předmětem této kapitoly, stejně jako rozbor a praktické dopady změn hemodynamiky na kinetiku léčiv.

Předpokládané znalosti:

- Fyziologie řízení krevního tlaku, příčiny sekundární hypertenze.
- Způsoby a zásady měření krevního tlaku (vč. invazivních metod), syndrom bílého pláště, maskovaná hypertenze.
- Hodnoty normálního krevního tlaku, zvýšeného krevního tlaku, stádia hypertenze.
- Základní farmakologie antihypertenziv – hlavní skupiny, mechanismus účinku, nežádoucí účinky, kontraindikace, základní lékové interakce.

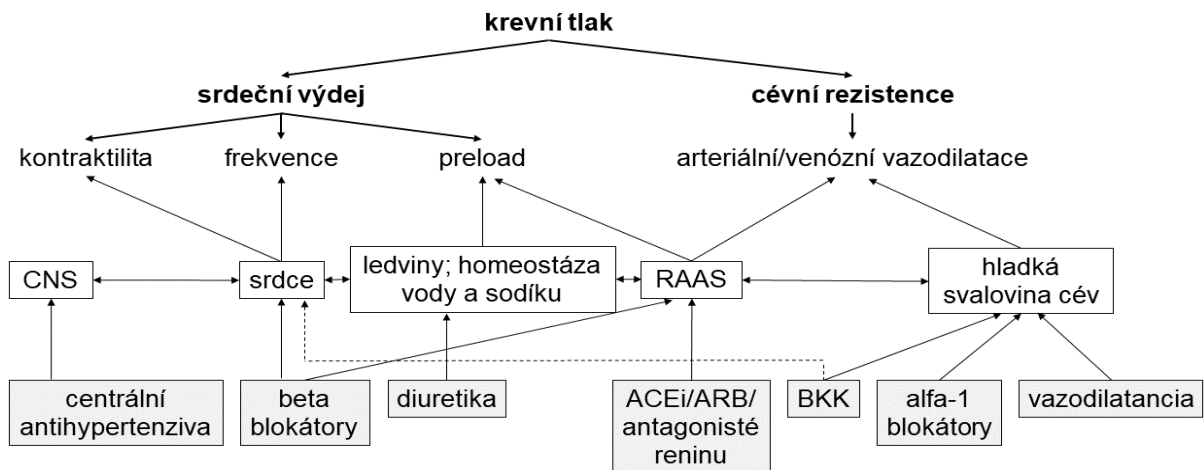
Zkuste si zodpovědět následující otázky nebo odpověď vyhledejte:

1. Jaké skupiny antihypertenziv znáte?
2. Dokážete popsat efekty vyvolané non-dihydropyridinovými vs. dihydropyridinovými kalciovými blokátory (např. verapamilem vs. amlodipinem)?
3. Jaké nežádoucí účinky jsou typické pro alfa-1 blokátory?
4. V čem spočívá riziko kombinace ACE inbibitorů s NSAID a diuretiky?
5. Jaký farmakokinetický proces může být ovlivněn podáním vazokonstriktorů?

8.1 Přehled farmakologických vlastností antihypertenziv, racionální a neracionální kombinace

Farmakologická léčba hypertenze velmi úzce kopíruje jednotlivé mechanismy řízení krevního tlaku. Velmi zjednodušeně je výše krevního tlaku podmíněna periferní cévní rezistencí, neboli odporem cévního řečiště, a srdečním výdejem, jenž je dán tepovou frekvencí a tepovým objemem. Periferní cévní rezistenci můžeme ovlivňovat celou řadou vazodilatancí

(působících na úrovni hladké svaloviny cév a/nebo endotelu); srdeční výdej pak léčivý s negativně chronotropním a/nebo inotropním efektem, či na úrovni náplně cévního řečiště. Přehledně jsou regulační mechanismy krevního tlaku shrnuty na Obrázku 8.1, a to včetně jednotlivých hlavních lékových skupin. Nicméně mechanismy léčiv nejsou izolované a dochází k řadě překryvů. Pro zopakování nejdůležitějších poznatků ze základní farmakologie antihypertenziv uvádíme také Tabulku 8.1. Pouze si dovolíme upozornit, že v této tabulce nejsou záměrně uvedena diuretika, jejichž podrobnější charakteristika je zpracována v samostatné kapitole, a přímí antagonisté reninu pro jejich omezené použití v klinické praxi.



Obrázek 8.1: Způsoby ovlivnění krevního tlaku nejběžnějšími antihypertenzivy (upraveno dle Jackson RE, et al. BJA Education. 2015;15(6):280–5.)

Tabulka 8.1: Nejvýznamnější charakteristiky vybraných skupin antihypertenziv

| skupina | léčiva | nejčastější nežádoucí účinky | nejvýznamnější kontraindikace | dostupné v i.v. formě |
|---|------------------------|---|---|------------------------------------|
| inhibitory angiotenzin-konvertázy (ACEi) | -pril | kašel (5–20 % pacientů), riziko AKI, hyperkalémie, angioedém | těhotenství, bilaterální stenóza renálních tepen, anamnéza angioedému | kaptopril enalapril |
| antagonisté receptoru pro ATII (ARB) | -sartan | hyperkalémie, angioedém, riziko AKI | monitoring: kalémie, sérový kreatinin 1–2 týdny od zahájení/titrace | |
| blokátory kalciových kanálů (BKK) – non-dihydropyridiny | verapamil diltiazem | zácpa | HFrEF, AV bloky II. a III. stupně, sick sinus syndrom | verapamil |
| BKK – dihydropyridiny | -dipin | periferní otoky | pokročilá aortální stenóza | nimodipin* |
| betablokátory | viz Tabulka 5.2 | bradykardie, AV bloky, snížená tolerance zátěže, dekompenzace srdečního selhávání, sexuální dysfunkce | SA blok, AV bloky II. a III. stupně, sick sinus syndrom, významná bradykardie | metoprolol esmolol labetalol |

| | | | | |
|---|-------------------------|--|------------------|------------------------------|
| alfa-1 blokátory | doxazosin | ortostatická hypotenze | těhotenství | |
| centrální alfa-2 agonista a alfa-1 periferní antagonist | urapidil | | aortální stenóza | urapidil |
| centrální alfa-2 agonisté | klonidin methyldopa | sedace, zácpa, bradykardie | | klonidin |
| centrální agonisté imidazolinových receptorů | rilménidin moxonidin | sedace, suchost v ústech, zácpa, bradykardie | | |
| přímá vazodilatancia | hydralazin | periferní otoky, anginózní obtíže u predisponovaných | | hydralazin |
| | nitráty, donory NO | bolesti hlavy, flush, tachykardie, arytmie | | nitroglycerin nitroprusid |

* nimodipin je ale indikován pouze jako prevence a léčba cerebrálního vazospasmu po subarachnoidálním krvácení; v jiných indikacích se nepoužívá a uvádíme jej pouze pro úplnost; AKI – akutní renální selhání; ATII – angiotenzin II; HFrEF – srdeční selhání s redukovanou ejekční frakcí; AV – atrioventrikulární; SA – sinoatriální; NO – oxid dusný

Z výše uvedených antihypertenziv se jako první volba nejčastěji používají **ACEi, sartany, dihydropyridinové BKK, thiazidová diuretika** (včetně thiazid-like), sartany a betablokátory, ač nasazení betablokátorů v první volbě je obvykle podmíněno dalšími komorbiditami. Účinnost těchto léčiv je víceméně srovnatelná a jejich výběr je řízen komorbiditami pacienta. Nicméně v rámci monoterapie vedou k úpravě krevního tlaku jen u 30–40 % nemocných; u většiny hypertoniků je tudíž třeba kombinovaná léčba. Pro kombinaci léčiv z více skupin hovoří řada faktů:

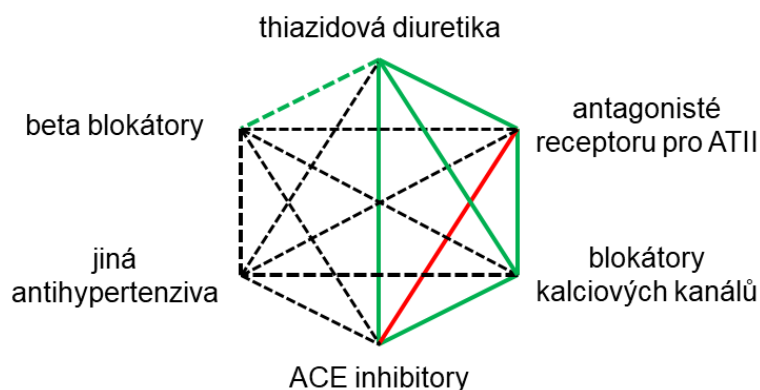
- zabránění aktivace **kontraregulačních mechanismů** (např. aktivace renin-angiotensin-aldosteronového systému (RAAS) a sympatiku diuretiky a BKK; zvýšení koncentrace ATII při podávání ARB; pouze dočasný několikaměsíční efekt ACEi v podobě snížení ATII a aldosteronu);
- násobně vyšší pokles krevního tlaku při **kombinaci antihypertenziv** z různých skupin než při **zdvojnásobení dávky** stavajícího léčiva (podrobněji na přednášce). To má význam i v kontextu **na dávce závislých nežádoucích účinků**;
- kombinovaná léčba s sebou nese významnější **redukci kardiovaskulárního rizika** než monoterapie, a to nezávisle na redukci krevního tlaku.

Postupně se tedy dostáváme do situace, kdy by měla být u většiny pacientů zvažena kombinovaná léčba. Kombinovaná léčba hypertenze obecně představuje příklad pozitivní lékové interakce. Otázkou tedy je, která antihypertenziva kombinovat a kterých kombinací se raději vyvarovat tak, aby benefity z léčby stále převažovaly nad potenciálními riziky. Tato otázka se týká především úvodní dvojkombinace. Bohužel přibližně 30 % pacientů starších 65 let vyžaduje čtyř a více kombinace, kde je samozřejmě často na místě před nasazením dalšího antihypertenziva v případě neúčinnosti terapie ověřit compliance pacienta. Non-compliance pacienta je totiž nejčastější příčinou neúčinnosti antihypertenzní terapie.

Aplikační cvičení:

1. Pouze na základě znalostí základní farmakologie zkuste navrhnout tři vhodné a tři nevhodné kombinace antihypertenziv – konkrétních léčiv, nikoli skupin. Na pomoc si můžete vzít Tabulku 8.1.
2. Jak by mohla vypadat trojkombinace? Opět v konkrétních léčivech, nikoli skupinách.

Pro úvodní kombinace u nekomplikované hypertenze je známé, ač do jisté míry zastaralé, vodítko na Obrázku 8.2; my se ale pojďme na kombinace podívat více z pohledu farmakodynamiky.



Obrázek 8.2: Potenciální kombinace antihypertenziv (zpracováno dle 2013 ESH/ESC guidelines: Mancia G, et al. J Hypertens. 2013;31(7):1281–1357.). Legenda: zelená souvislá čára – preferované kombinace, zelená přerušovaná čára – užitečná kombinace s určitými limity, černá přerušovaná čára – možné, ale méně ověřené kombinace, červená čára – nedoporučená kombinace.

8.1.1 Žádoucí kombinace antihypertenziv

Za žádoucí kombinaci je považována taková, kde jsou účinky léčiv vzájemně doplňkové. Ať už ve smyslu **komplementárních nežádoucích účinků** (např. dysbalance kalia po nasazení ACEi resp. thiazidových diuretik), nebo ve smyslu **komplementárních mechanismů účinku**. Jinými slovy, logickým důsledkem nasazení BKK, diuretik či vazodilatancí v monoterapii je zpětnovazebná aktivace hlavních vazokonstrikčních mechanismů. Vhodnými do kombinace tak budou skupiny blokující či snižující aktivitu RAAS a/nebo sympatiku (ACEi, ARB, betablokátory). Obdobně je vhodná kombinace léčiv aktivujících sympatikus se sympatolytiky. Z pohledu prevence nežádoucích účinků je opět výhodná kombinace BKK a ACEi/ARB – častým nežádoucím účinkem BKK jsou perimaleolární otoky, jejichž pravděpodobným podkladem je nárůst intrakapilárního tlaku při mohutné dilataci prekapilárních arteriol; ACEi díky svému venodilatačnímu působení a relaxaci prekapilárního sfinkteru relativní rozdíl tlaků snižují a klesá tak i riziko rozvoje edémů.

To je uvažování v čistě farmakodynamickém rozměru, což může být v kontextu medicíny založené na důkazech (evidence-based medicine) považováno za nedostačující a je kladen důraz na využívání hlavně kombinací odzkoušených v randomizovaných klinických studiích. Naštěstí pro nás je výše zmíněný přístup založený na farmakodynamice poměrně široce v souladu s publikovanými daty. Současně se snad tento pohled stane nápomocným

v chápání obecných schémat vhodných (a nevhodných) kombinací antihypertenziv (viz Obrázek 8.2, nebo aktuální doporučené postupy pro léčbu hypertenze).

Za **preferenční dvojkombinace** lze považovat ACEi + BKK (pouze -dipiny), ACEi + thiazid, ARB + BKK (pouze -dipiny), ARB + thiazidy. **Akceptovatelné** jsou pak **kombinace** vazoselektivních BKK (-dipinů) a thiazidů či betablokátorů, nebo kombinace thiazidů a betablokátorů či kalium šetřících diuretik. Právě kombinace BKK a thiazidových diuretik je na Obrázku 8.2 naznačena jako vhodná, nicméně z farmakodynamického pohledu je zde významný překryv (natriuretický efekt, vazodilatace), ač v mohutnosti daného efektu jsou léčiva rozdílná. Chybějící aditivní benefit (antihypertenzní efekt) této dvojkombinace potvrdila i randomizovaná studie (Julius, 2004).

Při volbě terapie pro konkrétního pacienta mějme na paměti nejen farmakodynamiku léčiv, ale i další doplňující faktory: u antihypertenziv poměrně významně rasa pacienta, jeho věk, komorbidity, souběžná medikace, adherence k léčbě (úzce navazující na dostupnost kombinovaných lékových forem s obsahem více léčiv v jedné tabletě, tobolce tzv. polypills; finanční dostupnost léčby) a v neposlední řadě preference pacienta.

K tématu polypills (např. dvojkombinace telmisartan + hydrochlorothiazid či trojkombinace perindopril + indapamid + amlodipin) je třeba zdůraznit, že jsou skvělou volbou pro stabilní pacienty se zavedenou, účinnou a neměnnou léčbou adekvátně kompenzující krevní tlak; ale v rámci nastavování terapie a její titrace je s nimi třeba zacházet o to opatrněji. Stejně tak, pokud pacient zapomene užít jednu tabletu, znamená to vynechání dvou až třech léčiv najednou.

8.1.2 Nežádoucí kombinace antihypertenziv

Nevhodné kombinace antihypertenziv lze podobně jako kombinace žádoucí odhadnout na základě synergie efektů jednotlivých léčiv. Buď nejsou mechanismy dvou skupin antihypertenziv vzájemně komplementární, nebo dochází k adici/potenciaci na úrovni nežádoucích účinků:

- **BKK + thiazidy** (viz výše; kombinace bez aditivního antihypertenzního účinku);
- **ACEi + ARB** (zvýšené riziko hyperkalémie a poklesu renálních funkcí; kombinace bez aditivního antihypertenzního účinku);
- **ACEi + betablokátorů** (kombinace není žádoucí úvodní terapií, pokud je indikací hypertenze; naopak, v terapii srdečního selhání či po infarktu myokardu jde o kombinaci s mnoha benefity);
- **betablokátorů + BKK non-dihydropyridinového typu** (verapamil, diltiazem) (aditivní negativně chrono-, dromo- a inotropní efekt).

Pro úplnost uvedeme i nevhodné kombinace s klonidinem, navzdory tomu, že v perorální formě není na českém trhu dostupný. Nicméně centrální sympatolytický efekt lze pozorovat i u agonistů imidazolinových receptorů (rilmenidin, moxonidin) či methyldopy, což je významné hlavně směrem k betablokátorům.

- **betablokátorů + klonidin** (aditivní negativně inotropní efekt, riziko zesílení presorického efektu při náhlém vysazení klonidinu);

- **alfa-1 blokátory + klonidin** (díky omezené receptorové selektivitě může dojít k paradoxní elevaci krevního tlaku).

Výše zmíněné kombinace představují farmakodynamické lékové interakce velmi podobně jako interakce antihypertenziv s léčivými s potenciálem zvýšení krevního tlaku (viz Tabulka 8.3). Ale co antihypertenziva a interakce farmakokinetické (tedy interakce vedoucí k ovlivnění plazmatických koncentrací léčiv)? Z tohoto pohledu jsou antihypertenziva poměrně bezpečná skupina – betablokátory, ACEi, ani centrální antihypertenziva nemají významné interakce na úrovni cytochromů (ač některé betablokátory se metabolizují přes CYP450, vliv na výši krevního tlaku ve vztahu k rychlosti metabolismu nebyl popsán); rizikové jsou pouze BKK (verapamil a diltiazem jako cytochromové a P-glykoproteinové inhibitory, -dipiny zase jako substráty) a sartany.

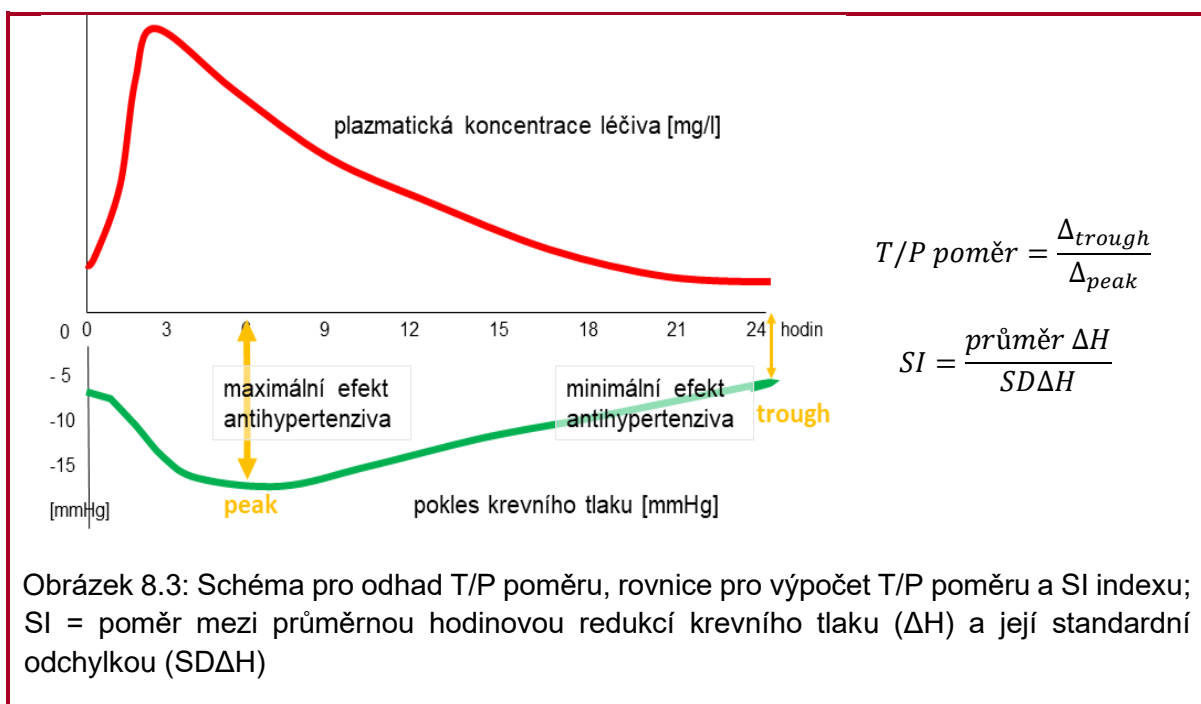
8.2 Farmakokinetika antihypertenziv a implikace do klinické praxe

Variabilita krevního tlaku v průběhu dne společně s průměrnou hodnotou krevního tlaku podmiňují rozvoj orgánových změn, morbiditu a mortalitu. Změny krevního tlaku kopírují cirkadiánní rytmus a denní aktivity, nicméně při podávání antihypertenziv k tomuto přispívá ještě vlastní farmakodynamický efekt, navíc proměnný v čase (čas dosažení maximální plazmatické koncentrace, biologický poločas). Z tohoto pohledu jsou nejvýhodnější léčiva se stabilním 24hodinovým či ještě delším efektem, kde i při dávkování 1× denně dosahujeme dobré kontroly tlaku na konci dávkovacího intervalu. Důležitá je současně prevence symptomatické hypotenze při maximálním efektu léčiva. Frekvence dávkování 1× denně je ideální i z hlediska compliance. Antihypertenziva jsou obvykle předepisována na ráno, ale v zásadě nic nebrání individuální úpravě; důležitá je compliance/adherence k léčbě.

Rozšiřující vysvětlení

K posouzení konzistence kontroly krevního tlaku po celých 24 hodin bylo definováno několik ukazatelů. Prvním z nich je tzv. **trough-to-peak ratio** (T/P ratio), neboli poměr farmakologického efektu na konci dávkovacího intervalu (výše krevního tlaku při nejnižší plazmatické koncentraci léčiva) k maximálnímu efektu při nejvyšší plazmatické koncentraci. Schematicky znázorněno na Obrázku 8.3. Čím více se T/P poměr blíží hodnotě 100 %, tím vyrovnanější (bezpíkový) antihypertenzní efekt můžeme očekávat. Žádoucí je tedy co nejvyšší hodnota T/P poměru.

Poměr T/P zahrnuje pouze krajní body dávkovacího intervalu (c_{MAX} neboli píkova, vrcholová koncentrace, a c_{MIN} neboli údolní, trough koncentrace), což samozřejmě není ideální. Proto se můžeme setkat s tzv. **smoothness indexem** (SI), který více hovoří o distribuci efektu léčiva v průběhu dávkovacího intervalu. Co do interpretace jeho hodnot, čím vyšší je smoothness index, tím účinnější a konstantnější antihypertenzní efekt léčivo poskytuje.



Zásadním farmakokinetickým parametrem tak bude biologický poločas (případně typ lékové formy – lékové formy s prodlouženým uvolňováním zajistí stabilní plazmatické koncentrace i u léčiv s krátkým poločasem). Přehled biologických poločasů a dalších charakteristik vybraných antihypertenziv poskytuje Tabulka 8.2.

Tabulka 8.2: Srovnání vlastností vybraných antihypertenziv (kromě diuretik – viz Tabulka 9.1 – a betablokátorů – viz Tabulka 5.2)

| léčivo | $T_{1/2}$ [h] | exkrece nezměněně renálně | obvyklá výše úvodní p.o. dávky | rychlost titrace (dosažení max. efektu v dané dávce) |
|------------------------------|---------------|---------------------------|--|--|
| kaptopril | 2–3 | 40–50 % | 25–50 mg | po 2 týdnech |
| enalapril | 11 | 20 %* | 5–10–20 mg | |
| perindopril | 30–120 | 4–12 %* | 4 mg (5 mg) dle soli | po 4 týdnech |
| ramipril | 13–17 | <2 %* | 2,5 mg | po 2–4 týdnech |
| losartan (aktivní metabolit) | 1,5–2,5 (3–9) | 4 % | 50 mg | po 3–6 týdnech |
| telmisartan | 24 | <1 % | 40 mg | po 4–8 týdnech |
| nifedipin | 1,7 | <1 % | 40 mg (jen jako formy s řízeným uvolňováním) | |
| amlodipin | 35–50 | <10 % | 5 mg | po 4 týdnech |
| rilménidin | 8 | 52–93 % | 1 mg | po 4 týdnech |
| doxazosin | 16–22 | <5 % | 1 mg | po 1–2 týdnech |
| urapidil | 3–8 | 50–70 % | 30 mg (jen jako formy s řízeným uvolňováním) | po 2–3 týdnech |

*ACE inhibitory podávány jako proléčiva a následně bioaktivovány na vlastní účinné příláty.

Hodnoty biologického poločasu například u ACEi nám dobře ilustrují, která léčiva se hodí do chronické terapie (perindopril, ramipril) a která naopak do řešení akutních stavů, nebo k citlivější titraci (kaptopril, enalapril; i díky dostupnosti injekční formy). Biologické poločasy nifedipinu a amlodipinu vysvětlují, proč nifedipin vyžaduje lékovou formu s prodlouženým uvolňováním, zatímco amlodipin může být zpracován do lékové formy s okamžitým uvolňováním (rozdíly ve výkyvech plazmatické koncentrace a souvisejí vazodilatace a např. reflexní tachykardie). Údaje o eliminaci daného léčiva renálně v nezměněné formě zase mohou být užitečné při řešení hypertenze u pacientů se závažnějším stupněm renální insuficience, abychom tudíž preventovali nežádoucí kumulaci léčiva v organismu. Dávkování, titrace a obecně racionální vedení antihypertenzní léčby budou rozebrány v přednášce a při řešení kazuistik.

8.3 Léky indukovaná hypertenze a možnosti jejího řešení

Celá řada léčiv má ve svém spektru nežádoucích účinků negativní vliv na výši krevního tlaku. Jejich použití bychom se tak měli u pacientů s hraničními hodnotami krevního tlaku či hypertenzí vyvarovat a zvolit alternativy, pokud je to možné, nebo s tímto typem toxicity pracovat a zařadit častější monitoring či zvolit adekvátní antihypertenzní terapii na podkladě mechanismu, jakým k elevaci krevního tlaku dochází. Přehled léčiv včetně potenciálního mechanismu nabízí Tabulka 8.3. Do tabulky bychom pak mohli zařadit i parenterální roztoky, parenterální výživu, které v neadekvátním objemu mohou vést k tekutinovému přetížení; ale také vazopresory (vazopresin), pohlavní hormony, hormony štítné žlázy, erythropoetin.

Naopak snížení krevního tlaku lze kromě antihypertenziv pozorovat po podání gliflozinů (SGLT-2 inhibitorů) primárně používaných v terapii diabetu (ev. srdečního selhání).

Tabulka 8.3: Léčiva s potenciálem elevace krevního tlaku

| léčivo, skupina léčiv | obecný mechanismus | poznámka |
|---|---|--|
| lokální alfa-1 sympatomimetika (nafazolin, xylometazolin, atd.) | zvýšení tonu sympatiku přímým efektem | lokálně navozená vazokonstrikce limituje systémovou absorpci, přesto může dojít k elevaci krevního tlaku |
| systémová alfa-1 sympatomimetika (noradrenalin) | zvýšení tonu sympatiku přímým efektem | terapeuticky využívány |
| SNRI (venlafaxin, duloxetin), inhibitory MAO (moklobemid) | zvýšení tonu sympatiku vlivem na zpětné vychytávání a degradaci | dávkově závislý nežádoucí účinek |
| glukokortikoidy | mineralokortikoidní efekt, zásah do produkce prostaglandinů a vyšší senzitivita k vazopresorům | 15–20 % pacientů léčených vysokými dávkami syntetických glukokortikoidů |
| abirateron | zesílená sekrece ACTH, zvýšená produkce kortikosteronu se silným mineralokortikoidním efektem (retence tekutin, homeostáza iontů) | abirateron je podáván s prednisonem s cílem zpětnovazebné blokády sekrece ACTH (prevence nežádoucích účinků) |
| posakonazol | zvýšená produkce kortikosteronu se silným mineralokortikoidním efektem | |

| | | |
|---|---|---|
| | (retence tekutin, homeostáza iontů), inhibice deaktivace kortizolu | |
| NSAID | retence tekutin, vliv na odpor cévní stěny | dávkově závislý efekt, závisí i na délce podávání a bazální aktivitě RAAS (tito pacienti budou senzitivnější) |
| kalcineurinové inhibitory (cyklosporin A, takrolimus,...) | komplexní mechanismus: vliv na periferní rezistenci (snížení hladiny prostacyklinu, aktivity NO), objemový efekt (snížení rychlosti glomerulární filtrace, zvýšená resorpce sodíku), rostoucí reninová aktivita | prevalence u cyklosporinu A až 50 %, dávková závislost, vhodné je TDM |
| inhibitory vaskulárního endotelového růstového faktoru (VEGF) | není přesně popsán; pravděpodobně zásah do produkce NO (sekundárně homeostázy sodíku) a dalších vazoaktivních látek, kapilární denzity (funkční vazokonstrikce, strukturální změny) | ke vzestupu tlaku dochází prakticky u všech léčených, a to v řádu jednotek dnů/týdnů po zahájení léčby VEGF; závažná hypertenze pouze u jednotek procent pacientů |

8.4 Dopady změn hemodynamiky na farmakokinetiku léčiv

Vliv hemodynamiky na farmakokinetiku léčiv je velmi komplexní, inter- a intraindividuálně podmíněná problematika. My toto téma zmiňujeme pouze okrajově, na několika ilustrativních příkladech. Přesto ji považujeme za klinicky relevantní a důležitou otázku například pro diferenciální diagnostiku nežádoucích účinků léčiv, nebo pochopení rozdílného dávkování léčiv v závislosti na hemodynamické stabilitě pacienta.

Hemodynamika je jedním z nejvýznamnějších faktorů ovlivňujících všechny fáze farmakokinetiky – absorpci, distribuci, metabolismus, exkreci. Klíčová je **míra perfuze jednotlivých tkání krví** jako transportním médiem léčiv.

Hypotenze a snížená perfuze může velmi významně ovlivnit **absorpci** léčiv ze střeva, ze svalů či z kůže a podkoží. Například u pacientů s vazopresorickou podporou (vyšší dávky noradrenalinu, nebo kombinace noradrenalin + vazopresin) a poruchou periferního prokrvení lze očekávat neúplné, zpomalené a nespolehlivé systémové vstřebávání s.c. podaných nízkomolekulárních heparinů; pacient tak může být ohrožen trombotickými komplikacemi, ale také rizikem tvorby “**depa**” v podkoží, odkud se následně po zlepšení perfuze periferních tkání LMWH mohou začít nepredikovatelně, nerovnoměrně vstřebávat. Stále mějme na paměti, že jde o léčiva s úzkým terapeutickým oknem. K velmi podobné situaci může dojít po intramuskulárním podání. Snížená periferní perfuze má dopady i do **velikosti distribučního objemu** Zde je tedy zcela zásadní vnímání jednotlivých farmakokinetických kompartmentů (krev, tuková tkáň, svalová tkáň, mozek,...). Při centralizaci oběhu je pochopitelně snížené prokrvení periferní tukové a svalové tkáně, tudíž intravenózně podané léčivo bude o to více zůstat v centrálním kompartmentu (krvi) a dostupnost léčiva do perfundovaných tkání bude o to vyšší (při podání standardní dávky mohou být pozorovány vyšší plazmatické koncentrace léčiva, případně symptomy z předávkování). Na úrovni exkrece jsou pak projevem **snížená perfuze ledvin, pokles glomerulární filtrace a účinnost tubulárních procesů**, spojené s rizikem kumulace renálně vylučovaných léčiv, především těch vylučovaných v nezměněné formě. A to je další velmi klinicky relevantní

problém vyžadující aktivní přístup v úpravě dávky. Nicméně anurická ledvina je do jisté míry chráněna před některými nefrotoxickými, hlavně koncentračně závislými efekty léčiv.

Při posuzování dopadů změn hemodynamiky na farmakokinetiku léčiv nezapomínejme na portální řečiště, jaterní first-pass efekt a léčiva s velkým podílem tohoto typu presystémové eliminace. Venózní stáza může mít významný vliv na rozsah first-pass efektu (viz Kapitola 5).

Klinicky relevantním problémem může být i opak tkáňové hypoperfuze; jinými slovy **zvýšené prokrvení** například svalů či podkoží při fyzické aktivitě, pobytu na slunci, v sauně s dopadem v podobě zvýšené systémové absorpce například depotních forem antipsychotik podaných do svalu, subkutánně podaného insulínu, nebo insulínových analogů.

V rámci změn hemodynamiky lze zmínit i stavy spojené s **objemovým přetížením/ redistribucí tekutin** – některé fenotypy srdečního selhání, závažnější stupně renální insuficience, neadekvátně vedená tekutinová terapie, hypoalbuminémie jakékoli etiologie. Tyto stavy opět ovlivňují všechny farmakokinetické fáze. Praktické příklady uvádí Kapitola 4, Kapitola 7 (Aplikační cvičení 1), Kapitola 5 (Aplikační cvičení 4)

9 Klinická farmakologie diuretik, terapie minerálových dysbalancí

Jitka Rychlíčková

Diuretika jsou léčiva schopná zasáhnout do metabolismu vody, ale ve většině případů až sekundárně; primárně je ovlivněn metabolismus iontů. To je ale v podstatě jediná společná vlastnost léčiv této skupiny. Jednotlivé podskupiny se významně liší v charakteru farmakodynamického účinku – přesněji v mohutnosti natriuretického efektu a vlivu na vodní bilanci, vlivu na další ionty (draslík, hořčík, vápník), vlivu na acidobazickou rovnováhu. Mezi jednotlivými diuretiky pozorujeme významné rozdíly ve farmakokinetice a sekundárně i v indikacích a právě na tyto aspekty se v následující kapitole podíváme blíže.

Problematika minerálových dysbalancí pak na diuretika úzce navazuje. Léčivům používaným pro korekci hypo- a hypernatrémie a hypo- a hyperkalémie se ale budeme věnovat v přednášce, stejně jako konceptu vysoce rizikových léčiv a pravidlům bezpečného zacházení s nimi.

Předpokládané znalosti:

- Homeostáza vody, iontů (Na, K, Ca, Mg), acidobazická rovnováha a jejich řízení.
- Příčiny dehydratace, hyperhydratace, edémů, iontových dysbalancí; třetí prostor.
- Hodnocení stavu hydratace (symptomy dehydratace, hyperhydratace).
- Základní farmakologie diuretik – hlavní skupiny a zástupci, mechanismus účinku, vliv na jednotlivé ionty, nežádoucí účinky, kontraindikace, základní lékové interakce.

Zkuste si zodpovědět následující otázky nebo odpověď vyhledejte:

1. Jaké skupiny diuretik znáte? V jaké části nefronu působí a jaké transportéry ovlivňují?
2. Dokážete popsat efekty vyvolané hydrochlorothiazidem – ionty, tekutiny, krevní tlak, aktivace kontraregulačních mechanismů?
3. Jaké nežádoucí účinky jsou typické pro spironolakton?
4. V čem spočívá riziko kombinace ACE inhibitorů s NSAID a diuretiky?

9.1 Klasifikace diuretik, farmakologický profil a dopady do praxe

Diuretika jsou zpravidla klasifikována dle místa svého účinku (proximální, kličková, distální nebo thiazidová, kalium šetřící); dle míry diuretického účinku (s vysokou, střední a nízkou účinností), případně dle výše stropového efektu. Klasifikaci dle místa účinku již dobře znáte ze základní farmakologie, a proto se v této kapitole zaměříme hlavně na zbylé dvě klasifikace a na praktické aplikace poznatků.

9.1.1 Farmakodynamika a farmakokinetika kličkových, thiazidových a kalium šetřících diuretik

Obecný mechanismus účinku kličkových, thiazidových i kalium šetřících diuretik je blokáda sodíkových transportérů v jednotlivých částech nefronu (podrobněji v Tabulce 9.1). Prakticky všechna tato léčiva ovlivňují své cílové struktury z lumenální strany tubulu (výjimkou jsou antagonisté mineralokortikoidních receptorů – spironolakton a eplerenon, které se vážou na cytosolové steroidní receptory). Jinými slovy, jak furosemid, tak thiazidy a amilorid musí být přítomné v tubulární tekutině, aby mohly vyvolat požadovaný farmakodynamický efekt, a to navíc v dostatečné koncentraci k překročení prahu pro navození diurézy (podrobněji níže).

Tabulka 9.1: Přehled vlastností nejčastěji používaných diuretik

| skupina diuretik dle místa účinku | kličková | distální | | kalium šetřící | |
|--|---|---|---------------------------------|---|--|
| | | thiazidová | thiazid-like | | |
| léčiva | furosemid | hydrochloro-thiazid | indapamid chlortalidon | spironolakton eplerenon | amilorid |
| mechanismus účinku | blokáda NKCC2 | blokáda NCC | | kompetitivní antagonismus receptorů pro aldosteron | blokáda ENaC |
| dělení dle míry natriuretického efektu | vysoce účinná | středně účinná | | nízce účinná | |
| biodostupnost [%] | 50 (10–100) | 55–77 | >93 65 | >90 | ≈ 50 |
| vazba na bílkoviny | 91–99 | 40–68 | 79 76 + vazba v erytrocytech | 90 50 | 30–40 |
| % vylučované renálně nezměněné | 80–90 (tubulární sekrece) | >95 (hlavně tubulární sekrece) | 5–7 50 | 0 (47–57 jako AM) <5 | 50 |
| T _{1/2} [h] | 0,5–2 (až 9,7 u závažné renální insuficience) | 6–15 | 14–24 40–60 | 1,5 (aktivní metabolit >15) 3–6 | 6–20 (až 100 u závažné renální insuficience) |
| dostupné i.v. | ano | ne | ne ne | kanreonát (AM spironolaktonu) | ne |
| obvyklé dávky | 20–80 mg pro dosi u edémů; 20–40 mg/den* | hypertenze 12,5–50 mg; edémy 50–100 mg, poté 25 mg; | 1,25– 2,5 mg 12,5–25 mg** | hypertenze 50–100 mg, HFrEF 12,5–50 mg, diuretikum 100–400 mg | 1,25–2,5 mg** |

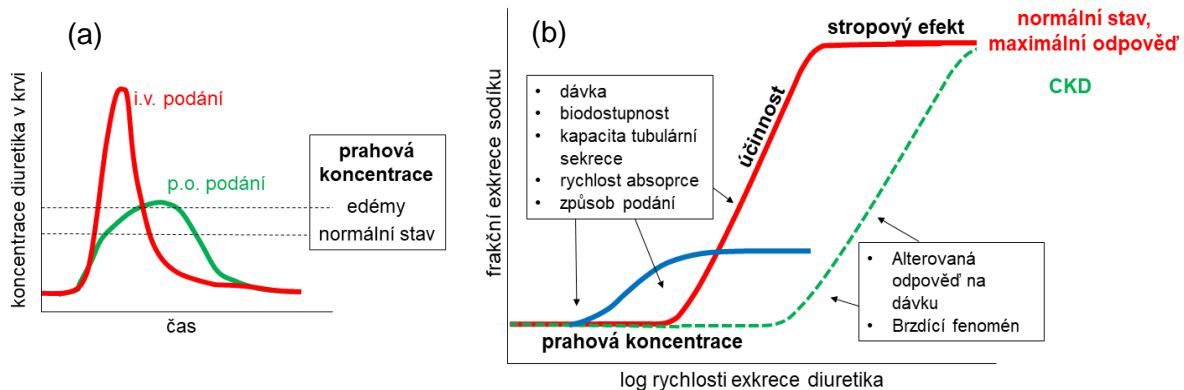
NKCC2 – kotransportér Na⁺/K⁺/2Cl⁻ typu 2, NCC – kotransportér Na⁺/Cl⁻, ENaC – epiteliální sodíkový kanál, AM – aktivní metabolity; HFrEF – srdeční selhání s redukovanou ejekční frakcí

* furosemid není antihypertenzivum 1. volby (viz kapitola 8), lze jej použít v kombinaci s dalšími antihypertenzivy, zvláště u pacientů s renální insuficiencí (viz níže)

** chlortalidon je v ČR dostupný pouze ve fixní kombinaci s amiloridem

Distribuce léčiv do tubulární tekutiny je možná v podstatě dvěma způsoby – glomerulární filtrací a aktivní tubulární sekrecí. Limitujícím faktorem pro glomerulární filtraci je vazba na plazmatické bílkoviny. Z Tabulky 9.1 je zřejmé, že furosemid se do tubulární tekutiny bude dostávat dominantně tubulární sekrecí (konkrétně cestou aktivních transportérů pro organické anionty OAT, organic anion transporter, a transportérů MRP, multidrug resistance-associated protein); hydrochlorothiazid má vazbu na plazmatické bílkoviny nižší, přesto se glomerulární filtrací do tubulu dostává jen přibližně 15 % dávky (>80 % je secernováno aktivně cestou OAT). Pro amilorid je hlavní glomerulární filtrace. Důležité je, že tubulární sekrece je aktivní proces vyžadující přívod kyslíku a energie, a také to, že na úrovni aktivních transportérů může docházet k lékovým interakcím (např. kompetice furosemidu s indometacinem o OAT transportér).

Druhým klíčovým aspektem klinické účinnosti diuretik je **dosažení dostatečné koncentrace** konkrétního diuretika v tubulární tekutině, neboli že u diuretik lze pozorovat významný vztah dávky a efektu. Tento vztah vyjadřují grafy na Obrázku 9.1.



Obrázek 9.1: Plazmatické koncentrace diuretika po i.v. a p.o. podání (a); křivka dávka-účiněk a její změny za různých podmínek (b); v části (b) jsou naznačena diuretika dle výše stropového efektu – s vysokým (červená křivka) a s nízkým (modrá křivka) stropovým efektem (zpracováno dle Ellison DH. Clin J Am Soc Nephrol. 2019;14(8):1248–1257)

Při plazmatických resp. tubulárních koncentracích nižších než je **koncentrace prahová**, není diuretický efekt navozen. Odhalení prahové koncentrace ale bývá skutečnou výzvou, protože je zde významná inter- a intraindividuální variabilita a rozhodně neplatí přímo úměrný vztah mezi dávkou a indukovanou diurézou u všech pacientů. Vlivů je zde hned několik (viz Obrázek 9.1):

- cesta podání (při i.v. podání je dosažena vyšší plazmatická koncentrace a rychleji než po p.o. podání; ne všechna diuretika jsou ale dostupná v i.v. formě),
- biologická dostupnost po p.o. podání (biodostupnost furosemidu po p.o. podání se pohybuje v rozmezí jednoho řádu tj. 10–100 %),
- porucha funkce a výkonnosti tubulárních transportérů pro aktivní sekreci při chronickém renálním selhávání; přístupnost cílových sodíkových transportérů při změně pH moči; celková kapacita nefronů.

Jinými slovy, edematózní stavy obecně (srdeční, hepatální a renální selhávání) vedou k posunu diuretického prahu nahoru a křivky dávka-účiněk doprava. V praxi se tak můžeme setkat s velmi dobrou účinností/diuretickým efektem po 20 mg p.o. (10–20 mg i.v.) furosemidu

(např. u pacientů s intaktními ledvinami a dobrou funkcí GIT, zdravých jedinců), ale také s potřebou denních dávek až kolem 250–500 mg p.o. u pacientů se závažným stupněm renální insuficience k udržení vyrovnané bilance tekutin a iontů. Závažný stupeň renální insuficience je zároveň spojen se snížením stropového efektu (natriuréza již neroste navzdory zvyšující se dávce).

Tím se dostáváme k druhému významnému momentu – plató fázi – křivky dávka-účinek (viz Obrázek 9.1), která reflektuje již zmíněný **stropový efekt** diuretik. Stropový efekt má praktický význam pro zhodnocení možností a vhodnosti titrace dávky. **Klasifikace diuretik z hlediska stropového efektu** je jednoduchá:

- diuretika s **vysokým** stropovým efektem – kličková;
- diuretika s **nízkým** stropovým efektem – thiazidová, kalium šetřící.

U diuretik s nízkým stropovým efektem je tedy křivka dávka-účinek plošší než v případě kličkových (viz Obrázek 9.1); u zdravého člověka po podání kličkových diuretik progresivně roste diuréza s dávkou a pro navýšení natriuretického efektu je u **kličkových diuretik** mnohem širší dávkové spektrum. Na druhou stranu díky jejich účinnosti roste se zvyšující se dávkou riziko předávkování a dehydratace pacienta. Současně to ovšem neznamená, že u **thiazidových diuretik** používáme koncept “jedna dávka pro všechny” (“one size fits all”). Naopak, při použití vyšší dávky se prodlužuje čas nad prahovou koncentrací a s vyšší dávkou tak pozorujeme *prolongovanou diurézu* (*nikoli ale supramaximální exkreci* sodíku za časovou jednotku, zde stropový efekt funguje; pozorujeme *prolongovaný saluretický účinek*). Čímž také odpovídáme na otázku, jak poznat, že dávka diuretika dosáhla stropového efektu/plató fáze – po zvýšení dávky již neroste frakční exkrece sodíku v moči.

S křivkou dávka-účinek souvisí další praktický aspekt používání diuretik. U kličkových diuretik lze na základě této křivky opodstatnit doporučení zdvojnásobit dávku, pokud původní nevyvolala požadovanou odpověď (křivka dávka-účinek má na ose x dávku v logaritmu).

9.1.2 Implikace do klinické praxe

Pojďme se nyní podívat na praktické využití výše uvedených informací k farmakodynamice a farmakokinetice jednotlivých diuretik:

- **mechanismus účinku a klasifikace diuretik dle účinnosti, zpětnovazebné mechanismy:** míra fyziologické reabsorpce sodíku se liší v jednotlivých částech nefronu; stejně tak se odlišují cílové struktury jednotlivých diuretik. Syntézou fyziologie a mechanismů účinku se tak dostáváme ke **klasifikaci diuretik dle míry diuretického účinku:**
 - **s vysokou účinností** – kličková diuretika: působí na úrovni vzestupného raménka Henleovy kličky, kde je fyziologicky resorbováno přibližně 25 % profiltrovaného sodíku; jinými slovy mohou vést k exkreci až 25% profiltrovaného sodíku; odtud potenciál nejvíce účinných diuretik;
 - **se střední účinností** – thiazidová diuretika: působí na úrovni distálního tubulu, kde je fyziologicky resorbováno 5–10 % profiltrovaného sodíku;
 - **s nízkou účinností** – kalium šetřící diuretika: působí na úrovni sběrného kanálku, kde jsou fyziologicky resorbována pouze 2–3 % profiltrovaného sodíku.

A jaké jsou dopady diuretické terapie? Blokáda reabsorpce sodíku kličkovými diuretiky zvyšuje nálož sodíku v distálním tubulu a redukuje *tonicitu intersticia* zodpovědnou za protiproudový mechanismus pro zakoncentrování moči. Na koncentraci sodíku v distálním tubulu reagují také specializované buňky *macula densa* a aktivují tubuloglomerulární feedback (vazokonstrikci *vas afferens*; thiazidová diuretika nejsou narozdíl od kličkových anatomicky schopna tubuloglomerulární feedback přímo ovlivňovat). Deplece intravazálního objemu vede *aktivaci renin-angiotenzin-aldosteronového systému* (RAAS), díky němuž, a vyšší nabídce sodíku v distálním segmentu distálního kanálku (vlivem kličkových i thiazidových diuretik), roste také exkrece draslíku (významné riziko hypokalémie). Neméně důležitý je rozvoj rezistence na diuretika (*chronická tolerance*), kdy po opakovaném podání klesá účinnost (mechanismus není jasný, mohlo by jít o hypertrofii distálního tubulu); tento jev může opodstatnit kombinaci diuretik.

- **kombinace diuretik:** Pro kombinace diuretik mohou být principiálně dva důvody – komplementární mechanismus účinku a komplementární nežádoucí účinky. Dovolujeme si uvést příklad pro každý tento důvod.
 - S ohledem na sekvenční účinek jednotlivých skupin diuretik v nefronu a logické zpětnovazebné adaptační mechanismy na dalších úrovních nefronu (rezistence, augmentovaná reabsorpce sodíku v distálních částech) při monoterapii se kombinace diuretik jeví jako potenciálně přínosné. Řeč může být o **sekvenční blokádě** furosemidem a thiazidovým diuretikem s cílem zvýšit natriurézu například u pacientů se závažným stupněm renální insuficience (pokles počtu funkčních nefronů, snížení dodávky diuretika do tubulární tekutiny, nižší kapacita a aktivita aktivních transportérů).
 - Běžná je také kombinace kalium šetřícího diuretika s thiazidovými či kličkovými diuretiky s cílem **protichůdného vlivu na kalémii**.
- **biodostupnost furosemidu po p.o. podání:** biologická dostupnost furosemidu je značně variabilní (10–100 %) s průměrem kolem 50–60 % a především nekonzistentní (intraindividuálně variabilní – vliv stravy, pH žaludku, perfuze střeva, otoků). Pro převod z perorální na parenterální formu ale můžeme orientačně použít poměr 2:1, neboli jednoduše vydělit p.o. dávku 2 (pomineme-li rozdíly v T_{MAX} , obdobnou natriurézu vyvolá 40 mg p.o. furosemidu při 50% biodostupnosti jako 20 mg i.v. při 100% biodostupnosti). Prakticky můžeme tento princip využít např. u pacientů s akutním srdečním selháním chronicky léčených furosemidem k lepšímu odhadu prahové dávky (k překročení prahové koncentrace) – pokud je pacient chronicky léčený 60 mg p.o. furosemidu denně, má být první dávka 60 mg i.v. (odpovídá cca 120 mg p.o.), kdy při parenterálním podání obcházíme potenciálně alterovanou absorpci (při retenci tekutin, otocích) a bolusovým podáním navozujeme vyšší plazmatickou/tubulární koncentraci. Absorpce furosemidu je poměrně pomalá a prodlužuje navozený diuretický efekt. Odtud lze odvodit mnemotechnickou pomůcku pro odhad délky účinku po jedné dávce p.o. furosemidu (6 hodin, “lasts six”) na základě zahraničního obchodního názvu (Lasix®).
- možnost použití diuretik u pacienta se závažným stupněm renální insuficience: kličková diuretika si zachovávají účinnost i při rychlosti glomerulární filtrace <10 ml/min (současně se významně prodlužuje biologický poločas), zatímco thiazidová diuretika

ztrácejí účinnost při glomerulární filtraci nižší než 20–30 ml/min. Thiazidová diuretika je možné podat i u pacientů s nižší glomerulární filtrací, ale typicky v rámci sekvenční blokády společně s furosemidem. V monoterapii u pacientů se stupněm CKD4 a vyšším pak ztrácejí účinnost a racionalitu.

9.1.3 Další farmakodynamické účinky diuretik

Farmakodynamický efekt diuretik si nejčastěji spojujeme s natriurézou, již současně podmiňujeme typické indikace (terapie hypervolémie, terapie hypertenze). Nicméně nezapomínejme na další účinky diuretik:

- **vazodilatační a antihypertenzní efekt thiazidových diuretik:** thiazidová a hlavně thiazid-like diuretika převyšují ostatní diuretika v antihypertenzním účinku a představují tak jednu ze skupin antihypertenziv 1. volby (viz kapitola 8) působící nejen *natriureticky/snížením intravazálního objemu* (především zpočátku terapie), ale i *snížením periferní vaskulární rezistence* (při dlouhodobější terapii, kdy se intravazální objem navrácí k původním hodnotám). Tímto můžeme vysvětlit i racionalitu použití velmi nízkých dávek thiazidových diuretik (hydrochlorothiazid 6,25 mg/den, indapamid 0,625 mg, chlortalidon 12,5 mg) v terapii hypertenze – dávky nutně nepřekračují prahovou koncentraci pro vyvolání diuretického účinku, ale terapeuticky využíváme vazodilatační potenciál. Zároveň jsou minimalizovány nežádoucí účinky a zlepšuje se tak poměr benefitů a rizik. Křivka dávka-účinek pro antihypertenzní efekt je plochá a nemá smysl extenzivní titrace dávky (hydrochlorothiazid nad 25 mg/den, apod.).
- **venodilatační působení furosemidu:** furosemid je po bolusovém i.v. podání schopen indukovat akutní pokles preloadu díky systémovému venodilatačnímu efektu (snížení tlaku v pravé síni, v kapilárním plicním řečišti, kapacitních cévách). Mechanismus tohoto účinku není jasný, pravděpodobný je zásah do produkce prostaglandinů. Co ale víme, je, že venodilatační efekt není podmíněn natriurézou, časově diuretickému účinku předchází – nastupuje v řádu jednotek minut po bolusovém i.v. podání furosemidu, zatímco diuretický efekt nastupuje v průběhu desítek minut. Bolus furosemidu tak může přinést rychlou úlevu od dušnosti např. u pacientů s akutním srdečním selháním. U pacienta, který chronicky furosemid neužívá bývá tento bolus 20 mg i.v.; u předléčených je pak dávka vyšší.

Na druhé straně po takové první dávce furosemidu bývá pozorován pokles účinnosti furosemidu – tzv. brzdící (braking) fenomén (*akutní tolerance*) související se zpětnovazebnou retencí sodíku jako odpovědí na rychlou natriurézu spojenou s poklesem intravazálního objemu. Akutní tolerance je obecně riziková u diuretik s krátkým biologickým poločasem; řešením je častější dávkování, použití kontinuální infuze, či volba léčiva s delším poločasem, je-li k dispozici.

- **antimineralokortikoidní účinek spironolaktону:** spironolakton působí jako antagonist mineralokortikoidních receptorů, ale díky své steroidní struktuře se váže také na androgenní a progesteronové receptory a získává tak další (off-label) indikace jako léčba hirsutismu a akné. Nezpochybnitelnou roli má také v terapii chronického srdečního selhání jako léčivo zpomalující fibrotickou přestavbu myokardu (typicky nízké dávky 12,5–25–50 mg/den, výhodou v kontextu dalších indikovaných diuretik je kalium šetřící efekt).

Efekt jednotlivých diuretik na další ionty kromě sodíku (K, Mg, Ca) patří do předpokládaných znalostí a budeme se mu věnovat pouze v rámci kazuistik.

9.2 Vybrané nežádoucí účinky diuretik

Z mechanismu účinku vyplývá na dávce závislý nežádoucí účinek v podobě mírné **hypovolémie**, obvykle přechodné dehydratace a zvýšené žízně. V závislosti na mohutnosti diuretického efektu lze ale indukovat posturální hypotenzi, závratě, synkopu; zde jsou riziková především vysoce účinná kličková diuretika.

S ohledem na mechanismus účinku diuretik lze také očekávat řadu minerálových dysbalancí. Typicky pro kličková a thiazidová diuretika je to **hypokalémie**. To je známá informace, pojďme se ale na tento problém podívat blíže.

- Thiazidová i kličková diuretika ze své podstaty zvyšují přívod sodíku do sběrného kanálku; absorpce sodíku epiteliálními sodíkovými kanály ENaC stimuluje **sekreci draslíku cestou ROMK** (rectifying outer medullary potassium channel) do lumen.
- K exkreci draslíku dále přispívá deplecí intravazálního objemu indukovaná **aktivace RAAS**. Thiazidová diuretika aktivují RAAS **pouze** svým volumovým efektem, zatímco u kličkových diuretik přispívá k volumovému efektu přímý efekt na stimulaci *macula densa* (stimulace salt-sensors zvýšenou dodávkou neresorbovaného sodíku). Díky aldosteronem podmíněné agresivní resorpci sodíku z lumen zde dochází ke změně náboje a zvýšenému vylučování draslíku (a vodíku).
- Čímž se dostáváme k dalšímu nežádoucímu účinku – **poruchám acidobazické rovnováhy**, které mohou dále prohlubovat hypokalémii (metabolická alkalóza v případě furosemidu a thiazidů).
- Kličková diuretika navíc **přímo ovlivňují resorpci draslíku** z lumen bloádou NKCC2.

Rozšiřující vysvětlení

Z výše zmíněných principů bychom celkem správně odhadovali, že významnější efekt na kalémii budou mít kličková diuretika, nicméně, mimo jiné díky jejich kalciuretickému efektu, kdy vápenaté ionty blokují ENaC, je sekrece draslíku cestou ROMK v tomto případě snížena.

V dávkách navozujících *stejný diuretický efekt* vyvolají závažnější hypokalémii *thiazidová diuretika*; v běžných terapeutických dávkách jsou ale kličková diuretika účinnější (mohutnější diuretický efekt), tudíž i riziko hypokalémie je vyšší.

Do souvislosti s hypokalémií je dáována **porucha sekrece insulinu** indukovaná thiazidy, čímž se z thiazidových diuretik stávají dvojsečné zbraně – účinná antihypertenziva, ale s rizikem metabolických nežádoucích účinků (hyperglykémie, ale i hypercholesterolémie). Nicméně je třeba zdůraznit, že dnes jsou thiazidová diuretika používána v řádově nižších dávkách než tomu bylo v minulosti (např. hydrochlorothiazid >150 mg/den vs. dnešních 6,25–50 mg/den) a daří se tak lépe vyvažovat poměr benefitů a rizik (vč. výše zmíněné hypokalémie, elevace LDL cholesterolu a triacylglycerolů). Navzdory tomu ale riziko nově vzniklé porušené

glukózové tolerance zůstává relevantním i při nízkých dávkách. Z pohledu metabolických nežádoucích účinků se nejbezpečnější jeví indapamid.

Zajímavý je vliv diuretik na natrémii. **Hyponatrémii** bychom mohli očekávat po podání všech diuretik, ale s ohledem na účinnost bychom ji jako nejpravděpodobnější odhadovali u furosemidu. Ve skutečnosti je ale nejvýznamnější u thiazidových, protože tato neinterferují s protiproudovým koncentračním mechanismem (zachovávají koncentrační schopnost ledvin) a redukují renální výdej čisté vody. Jinými slovy, furosemid ovlivňuje jak výdej sodíku, tak výdej vody, zatímco hydrochlorothiazid je spojen s menšími ztrátami vody v porovnání se ztrátami sodíku. Plazmatická koncentrace sodíku tak díky tomu klesá, obvykle v průběhu 2–3 týdnů po zahájení terapie/titraci; následně se pacient dostává do steady-state, kdy k dalším poklesům nedochází.

Ostatní minerálové dysbalance a další nežádoucí účinky diuretik jsou předmětem předpokládaných znalostí.

9.3 Indikace diuretik obecně, specifické indikace

Již z názvu samotné skupiny diuretik lze odvodit indikaci **tekutinového přetížení** (srdeční, hepatální selhávání a ascites, renální insuficience, nefrotický syndrom, plicní edém např. při akutním koronárním syndromu). Využíváme diuretika navozený pokles intravazální náplně a související pokles venózního tlaku (snížení kapilárního hydrostatického tlaku). V případě antagonistů aldosteronových receptorů u **srdečního selhání** i efekt na přestavbu myokardu. Na druhé straně hypoalbuminemické otoky, perimaleolární otoky při terapii dihydropyridinovými kalciovými blokátory, nebo angioedém při terapii ACE inhibitory indikacemi logicky nejsou.

V předchozím textu jsme opakovaně zmiňovali indikaci **esenciální hypertenze** – především pro thiazidová a thiazid-like diuretika. Spironolakton je lékem volby primárního hyperaldosteronismu (jedné z příčin **sekundární hypertenze**). Další indikací diuretik jsou poruchy **plazmatických koncentrací iontů** (terapie poruch kalémie, natrémie, kalcémie) a na stejném principu funguje ovlivnění močových koncentrací iontů a pH moči, potažmo **prevence a terapie ledvinových kamenů**, či podpora **vylučování léčiv** (tzv. ion-trapping).

Diuretický efekt, neboli zvýšení objemu moči, lze docílit i podáním manitolu (osmotické diuretikum, diuretický efekt není podmíněn natriurézou), theofylinu a dalších methylxantinů (např. kofein), gliflozinů (SGLT-2 inhibitorů), tekutin, vaptanů (antagonistů V2 receptorů pro vazopresin), inotropik, alkoholu.

Aplikační cvičení:

55letý pacient transportován do nemocnice pro dušnost, která budí ze spaní (dává si dva polštáře pod hlavu, trvá dva dny), dále pacient udává otoky dolních končetin (trvá 4 dny). Bolesti na hrudi nekuje, palpitace jen občas, když nemůže dýchat. V rámci diferenciální diagnostiky vyloučeny jiné příčiny a stav je uzavřen jako dekompenpace chronického srdečního selhání při významné aortální stenóze (k dovyšetření). Dále v anamnéze chronické renální selhání, CKD, stupně 3b, subakutní NSTEMI (ramus interventricularis

anterior, RIA), řešeno zavedením drug-eluting stentu, DES (duální protidestičková terapie, DAPT, na 12 měsíců).

Fyzikální vyšetření – výběr: TK 150/90, TF 60/min, TH 85 kg (+8 kg za poslední týden) symetrické otoky dolních končetin po stehna.

Pacient chronicky užívá kyselinu acetylsalicylovou (Anopyrin) 100 mg tbl p.o. 1–0–0, klopidogrel (Trombex) 75 mg tbl p.o. 1–0–0, perindopril (Perinalon) 4 mg tbl.p.o. 1–0–0, furosemid (Furon) 40 mg tbl p.o. 1–1/2–0, spironolakton (Verospiron) 25mg tbl p.o. 1–1–1, rosuvastatin (Rosucard) 20 mg tbl p.o. 0–0–1.

Jaké jsou předpoklady zahájení diuretické terapie obecně? Jaké mohou být známky tekutinového přetížení?

Řešení:

Základem pro nasazení diuretické terapie je zhodnocení tekutinové bilance/tekutinového přetížení pacienta.

Známky nárůstu objemu extracelulární tekutiny:

- hypertenze (může se objevit nezávisle na ostatních symptomech);
- přírůstek na váze (výskyt edémů znamená u dospělého vzestup o >2–3 kg tělesné hmotnosti);
- periferní edémy (nárůst objemu intersticiální tekutiny);
- pleurální efuze, ascites (nejsou přítomné bez periferních edémů s výjimkou pacientů se srdečním selháváním, onemocněním jater a dalšími komorbiditami);
- mírný vzestup rychlosti glomerulární filtrace.

Jaké léčivo byste zvolili pro našeho pacienta? Jakou cestu podání a dávku byste zvolili? Jakých nežádoucích účinků byste se obávali?

Řešení:

Lékem volby v tomto případě bude furosemid – pro mohutnost diuretického účinku, stupeň renální insuficience.

Cesta podání: Perorální biodostupnost může být limitovaná z řady důvodů (otok GIT při srdečním selhávání, pH žaludku,...), vhodnější bude parenterální cesta podání. Bolusové podání i.v. furosemidu s sebou nese i potenciál úlevy od dušnosti díky venodilatačnímu účinku.

Dávka: Pacient je chronicky léčen p.o. furosemidem, tudíž lze tuto dávku použít k odhadu intravenózní dávky. Při 60 mg p.o. denně zahájíme dávkou minimálně 60 mg i.v. Diuretický efekt by se měl objevit v řádu desítek minut. Dále lze pokračovat bolusovým či kontinuálním parenterálním podáním, nebo vyzkoušet efekt p.o. (např. 125 mg p.o.).

Rizika: dehydratace pacienta, minerálové dysbalance (hlavně hyponatrémie, hypokalémie).

10 Klinická farmakologie antitrombotik

Milan Juhás

Z farmakologického hlediska antitrombotika představují jednu ze základních skupin léčiv podávaných v terapii kardiovaskulárních onemocnění. Mezi antitrombotika řadíme skupiny léčiv schopné ovlivňovat hemostázu: aktivaci a agregaci trombocytů (antiagregancia) nebo inhibovat aktivitu koagulačních faktorů (přímá i nepřímá antikoagulacia), a tím bránit formaci trombu v arteriálním či žilním systému.

Předpokládané znalosti:

- Fyziologie hemostázy.
- Patofyziologie aterotrombotických a trombembolických stavů.
- Ateroskleróza a rizikové faktory aterotrombotických příhod.
- Trombembolie a rizikové faktory hluboké žilní trombózy či plicní embolie.
- Základní farmakologie antitrombotik.

Zkuste si zodpovědět následující otázky nebo odpověď vyhledejte:

1. Dohleďte si indikace vybraných antiagregačních a antikoagulačních farmak dostupných v ČR (Clexane[®], Eliquis[®], Brilique[®], Anopyrin[®], Kengrexal[®]).
2. Jednou z nejčastěji předepisovaných skupin léčiv napříč odbornostmi jsou nesteroidní antiflogistika (NSA). Jaká rizika vyplývají z kombinace NSA s antitrombotiky?
3. Jaké jsou základní testy pro monitorování účinnosti heparinu, LMWH, warfarinu?

10.1 Antiagregace

10.1.1 Arteriální a žilní trombóza

Složení arteriálního a žilního trombu je podobné, nicméně vzájemně se liší kvantitativním zastoupením fibrinu a trombocytů. V arteriálním „bílém“ trombu dominují trombocyty, vzniká na podkladě endoteliální dysfunkce a ruptury potenciálně nestabilního aterosklerotického plátu u pacientů s přítomnými rizikovými faktory. Mechanismus formace arteriálního trombu spočívá v obnažení subendoteliální matrix bohaté na adhezivní proteiny. Interakcí povrchových glykoproteinů na trombocytech s proteiny subendotheliální matrix dochází k aktivaci trombocytů a vyplavení působků (serotonin, adrenalin, trombin, thromboxan A₂ a ADP), jejichž úlohou je propagace aktivace trombocytů. Interakcí aktivního glykoproteinu IIb/IIIa na povrchu trombocytu s fibrinem dochází k tvorbě finálního trombu. Farmakologicky jsme schopni zacílit na řadu proteinových struktur na povrchu trombocytu a ovlivnit proces formace arteriálního trombu (kyselina acetylsalicylová, klopidogrel, prasugrel, ticagrelor, cangrelor) nebo docílit jeho rozpuštění (eptifibatid).

„Červený“ žilní trombus bohatý na erytrocyty vzniká na podkladě tzv. Virchowovy triády – stáza krve, získaný nebo vrozený hyperkoagulační stav či poškození endotelu. Aktivací koagulačních faktorů-proteáz dochází k formaci trombinu (faktor IIa), který z rozpustného fibrinogenu tvoří fibrinové monomery. Síťováním monomeru fibrinu vzniká fibrinový polymer,

který vycytává a aktivuje trombocyty – takto zjednodušeně vzniká trombus v žilním systému, jehož potenciál k embolizaci se odvíjí od jeho primární lokalizace.

10.1.2 Antiagregancia používaná v léčbě aterotrombotických příhod

Kyselina acetylsalicylová se v **akutním stavu** podává ve formě i.v. nasycovací dávky – 150–300 mg za účelem dosažení rychlé a úplné inhibice aktivovaných trombocytů; od druhého dne pokračujeme udržovací dávkou 100 mg p.o. 1× denně. V léčbě aterotrombotických příhod kombinujeme kyselinu acetylsalicylovou s inhibítorem receptoru P2Y₁₂ pro ADP – klopidogrel, prasugrel nebo ticagrelor. Mluvíme o tzv. duální antiagregaci (DAPT, dual antiplatelet therapy). Kombinací dvou antiagregačně působících léčiv dochází ke snížení rizika recidivy aterotrombotické příhody za cenu přijatelného zvýšení rizika krvácení. Úkolem lékaře je vybrat vhodnou kombinaci a délku podávání antiagregačních léků podle léčené diagnózy, zvoleného způsobu léčby a rizika krvácení každému pacientovi na míru.

Klopidogrel podáváme v nasycovací dávce 300 mg nebo 600 mg p.o. a od druhého dne pokračujeme v udržovací dávce 75 mg 1× denně p.o. Podobně jako u kyseliny acetylsalicylové, účelem podání nasycovací dávky je rychlá a účinná inhibice aktivovaných a prevence aktivace dalších trombocytů. Klopidogrel je proléčivo a k efektivní ireverzibilní inhibici trombocytů je nezbytně nutná jeho aktivace. Po perorálním podání je majorita (85 %) klopidogrelu inaktivovaná esterázami na neúčinný metabolit, zbývajících 15 % je oxidováno systémem cytochromoxidáz P450 (zejména P450 CYP2C19) na thiol-metabolit, který ireverzibilně inhibuje ADP receptor na povrchu trombocytů. Slabinou klopidogrelu a jeden z důvodů výzkumu nových molekul schopných účinně a bezpečně tlumit aktivaci trombocytů u pacientů s aterotrombotickými příhodami je značná interindividuální variabilita v terapeutické odpovědi způsobená genetickými polymorfismy v genu kódující enzym P450 CYP2C19.



K zamyšlení

Zkuste se zamyslet, zda znáte léčivo vykazující klinicky významnou lékovou interakci s klopidogrelem, jejíž podstatou je inhibice bioaktivity.

Chemický analog klopidogrelu – prasugrel je indikován v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou k prevenci aterotrombotických příhod u pacientů s akutním koronárním syndromem (STEMI, NSTEMI, nestabilní angina pectoris) léčených metodou perkutánní koronární intervence (PCI). V léčbě akutního koronárního syndromu podáváme prasugrel v nasycovací dávce 60 mg p.o., na kterou v odstupu 24 hodin navazuje udržovací dávka 10 mg 1× denně p.o. Pouze u vulnerabilních osob – pacienti s hmotností pod 60 kg, případně pacienti nad 75 let věku – je udržovací dávka redukována na 5 mg 1× denně p.o. Prasugrel je proléčivo a po perorálním podání je hydrolyzován střevními karboxylesterázami na thiolakton, který podléhá oxidaci pomocí P450 CYP3A4 a CYP2B6 na aktivní metabolit. Prasugrel je rovněž ireverzibilním inhibítorem receptoru pro ADP, a proto obnova funkce trombocytů trvá 7–10 dní od poslední podané dávky (navzdory průměrnému poločasů aktivního metabolitu přibližně 7 hodin). Vzhledem k lepší biologické dostupnosti a vyššímu podílu aktivního metabolitu z podané dávky je prasugrel potentnějším inhibítorem aktivace trombocytů než klopidogrel.

Chemicky odlišnou strukturu od předchozích zástupců má tikagrelor – reverzibilní inhibitor receptoru pro ADP. Nasycovací dávka tikagreloru je 180 mg p.o., na kterou navazuje udržovací dávka 90 mg podávaná 2× denně p.o. Tikagrelor je indikován v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou k prevenci aterotrombotických příhod u pacientů s akutním koronárním syndromem zpravidla po dobu 12 měsíců od PCI či aortokoronárního bypassu. Relativně novou indikací je možnost podání redukované dávky 60 mg 2× denně v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou u vysoce rizikových pacientů po uplynutí 12 měsíců od intervence na „klasické“ duální antiagregaci s plnou dávkou tikagreloru. Na rozdíl od přechodných je tikagrelor přímo účinné léčivo bez nutnosti aktivace. Z tikagreloru vzniká oxidací pomocí P450 CYP3A4 a CYP3A5 metabolit, jehož antiagregační aktivita je ekvivalentní nativní molekule. Reverzibilní charakter inhibice destiček spolu s biologickým poločasem přibližně 8–12 hodin ukazuje na rychlejší obnovu funkce destiček po přerušení podávání (3 až 5 dní) oproti klopidogrelu či prasugrelu.

Nové inhibitory receptoru pro ADP mají navíc kromě obecných také specifické kontraindikace: prasugrel nelze podat u pacientů s anamnézou ischemické cévní mozkové příhody či transitorní ischemické ataky, tikagrelor je kontraindikován u pacientů s anamnézou intrakraniálního krvácení nebo při souběžném podání se silnými inhibitory P450 CYP 3A.

Aplikační cvičení:

50letý pacient (180 cm; 85 kg) je přijat do kardiocentra s podezřením na akutní koronární syndrom s elevací ST úseku. Doposud nebyl ničím léčen, v laboratoři bez pozoruhodností kromě pozitivivity kardiomarkerů.

Jakou terapii by měl pacient dostat ještě před diagnostickou koronarografií?

Řešení

Pacient by měl dostat nasycovací dávku antiagregancií: klopidogrel 600 mg p.o. nebo prasugrel 60 mg p.o. nebo ticagrelor 180 mg p.o. plus kyselina acetylsalicylová 250 mg i.v. plus antikoagulační léčba (i.v. heparin 6000–8500 IU nebo enoxaparin 60–80 mg i.v.; podrobněji níže).

Pokračování

Koronarografie prokázala významnou stenózu proximální RIA, která byla řešena PCI s implantací lékového stentu. Který z dostupných inhibitorů receptoru pro ADP je u tohoto pacienta nejvhodnější?

Které z dostupných antiagregancií by bylo nejvhodnější, pokud by tomuto pacientovi bylo 80 let?

Řešení

V ideálním případě by byl u tohoto mladého kardiaka se STEMI bez komorbidit nejvhodnější antiagregans prasugrel.

U staršího kardiaka (80 let) je indikována redukce udržovací dávky prasugrelu na 5 mg/den bez vlivu na nasycovací dávku. Nicméně je potřeba přiznat, že benefit ve prospěch prasugrelu u takto starých pacientů se ve srovnání s klopidogrelem stírá a použití prasugrelu u pacientů ≥ 75 let se nedoporučuje. Proto je vhodné místo podávání redukované dávky prasugrelu zvážit switch na klopidogrel.

10.1.3 Délka podávání antiagregační terapie

Standardní doba podávání DAPT je 12 měsíců po intervenci a po uplynutí této doby, vysazujeme inhibitor receptoru pro ADP a v dlouhodobé sekundární prevenci pokračujeme v podávání kyseliny acetylsalicylové v monoterapii. Pokrokem ve vývoji technologií intervenční kardiologie (nová generace lékových stentů) a dostupnost nových antiagregačních léčiv přináší možnosti v individualizaci délky podávání DAPT. U vysoce rizikových pacientů stran krvácení resp. u vysoce rizikových pacientů stran rizika recidivy aterotrombotické příhody existují objektivní skórovací systémy, jejichž úkolem je identifikace rizika ischemie či krvácení a pomoc v rozhodování o délce podávání DAPT. Prvním skórovacím systémem je tzv. DAPT score vycházející z retrospektivní analýzy pacientů zařazených do studie PROTECT. DAPT score zahrnuje řadu rizikových faktorů a v klinické praxi lze využít kalkulátor (<https://tools.acc.org/daptriskapp/#!/content/calculator/>). Po sečtení bodování (rozmezí -2 až +10) se doporučuje u pacientů s vysokým ischemickým rizikem (DAPT skóre ≥ 2) podávat DAPT až po dobu 30 měsíců. Pacientům s nízkým rizikem (DAPT skóre < 2) ischemické příhody je doporučována standardní délka podávání DAPT na 12

měsíců (www.daptstudy.org). Slabinou tohoto skórovacího systému je paradoxně pokrok v intervenční kardiologii, kdy v současnosti preferujeme implantaci nové generace everolimových lékových stentů s urychlenou endotelizací namísto paklitaxelových stentů.

Přesnější doporučení k délce podávání DAPT je skórovací systém PRECISE-DAPT (www.precisedaptscore.com), který je založen na retrospektivní analýze dat pacientů s urgentní či elektivní PCI. PRECISE-DAPT skóre rozděluje pacienty s vysokým rizikem krvácení vhodné ke zkrácenému podávání DAPT na 3 až 6 měsíců (PRECISE-DAPT hodnota ≥ 25), případně pacienty s nízkým rizikem krvácení (PRECISE-DAPT hodnota < 25) vhodné k podávání DAPT ve standardní délce 12 měsíců či déle. Kalkulátor k použití v praxi najdete v odkazu: <http://www.precisedaptscore.com/predapt/webcalculator.html>.

10.1.4 Možnosti změny (switch) antiagregační terapie

V průběhu léčby antiagregancii může nastat situace, kdy je nutná změna inhibitoru ADP receptoru. Buď z důvodu nežádoucího účinku, intolerance, interakce či preference pacienta jsme nuceni přistoupit k záměně mezi jednotlivými zástupci. Ireverzibilní inhibice ADP receptoru u klopidoogrelu a prasugrelu rezultující v 7denní přetrvávající efekt od poslední dávky resp. reverzibilní inhibice ADP receptoru tikagrelor vedoucí k přetrvávání efektu 3 dny od poslední dávky s sebou nese riziko krvácení v situaci, kdy efekt předchozího inhibitoru ADP trvá a do tohoto terénu podáváme nový lék. Ať už nás ke změně vede jakýkoliv důvod, v klinické praxi rozhoduje o strategii „switch“ antiagregancí časový odstup od akutního koronárního syndromu a způsob jeho ošetření (zpravidla PCI). Pokud provádíme switch za hospitalizace, v průběhu které byl proveden výkon na koronárních tepnách za účelem léčby akutního koronárního syndromu, považujeme celou tuto hospitalizaci za akutní stav. V tomto případě by mělo být po vysazení původního antiagregancia přistoupeno k reloadingu novým antiagregačním lékem.

Uvedu příklad: Pacient s akutním koronárním syndromem je před přijetím do katetizačního centra předléčen klopidoogrelem. Při diagnostické angiografii je zjištěna významná stenóza kmene levé koronární tepny, kardiolog indikuje PCI na kmeni levé koronární tepny s implantací stentu. Vzhledem k rizikovosti PCI si přeje switch na tikagrelor – postupujeme tak, že vysadíme klopidoogrel a podáme reloading 180 mg tikagreloru. V odstupu 12 hodin pokračujeme v udržovací dávkou tikagreloru 90 mg p.o. po 12 hodinách. Situace by byla zcela odlišná, kdyby se jednalo o elektivní PCI u stabilního pacienta s ICHS. V této situaci je reloading nepovinný. K doplnění celkového obrázku v rámci změn antiagregancí je nutno poznamenat, že klinická data o bezpečnosti switche existují pouze při změně z klopidoogrelu na tikagrelor. Jakékoliv jiné změny antiagregační léčby v akutní fázi resp. v chronické fázi se bohužel neopírají o data z randomizovaných klinických studií.

Aplikační cvičení:

60letý kardiak – bývalý kuřák (174 cm; 95 kg) s anamnézou ICHS (st.p. NSTEMI přední stěny před 10 lety) je přijat pro dušnost a bolesti na hrudi ke koronarografii: NSTEMI při kritické stenóze odstupe RC řešeno PCI s implantací lékového stentu. Pacient chronicky neužíval žádná preventivní antitrombotika. Na angiosále podaná nasycovací dávka antiagregace: 180 mg tikagreloru p.o. plus 250 mg i.v. kyseliny acetylsalicylové. Jelikož si pacient v předchorobí stěžoval na dušnost a kašel svému praktickému lékaři, byl mu předepsán makrolid klarithromycin – v den přijetí na angiosál je klarithromycinem léčen třetí den.

Jaké riziko vyplývá z kombinace tikagreloru s klarithromycinem? Jak lze tento stav řešit? Laboratoř je u pacienta bez pozoruhodností, kromě lehké anémie s hemoglobinem 120 g/l.

Řešení

Klarithromycin je silným inhibítozem cytochromoxidázy P450 CYP3A4. Z toho vyplývá zvýšené riziko krvácení v důsledku lékové interakce. Dochází k významnému zvýšení expozice tikagreloru vlivem inhibice metabolismu klarithromycinem. Tato interakce je natolik významná, že souběžné podání klarithromycinu či jiných silných inhibítozem a tikagreloru je kontraindikované.

V tomto případě je vhodný switch antiagregace na klopidogrel: Vysadit tikagrelor a vzhledem k akutní fázi infarktu myokardu je nutné podat reloading klopidogrelu – 600 mg p.o. a od druhého dne pokračovat udržovací dávkou 75 mg 1× denně. Data z klinických studií, která by podporovala tento reloading neexistují – jedná se o doporučení s váhou konsensu expertů. Jediná data z klinických hodnocení o bezpečnosti switchu jsou dostupná při změně z klopidogrelu na ticagrelor (studie PLATO – Wallentin et al.).

Druhou možností je ponechat tikagrelor a místo klarithromycinu podat azithromycin, jehož inhibiční efekt na P450 CYP3A4 je nevýznamný.

Zkuste se nyní zamyslet, zda by bylo možné tomuto pacientovi místo klopidogrelu nasadit prasugrel (s ohledem na indikace, kontraindikace a lékové interakce) a navrhněte možné dávkování a cestu podání.

10.2 Antikoagulancia

10.2.1 Prevence a léčba TEN

Antikoagulancia jako podskupina antitrombotik jsou léčiva schopná cíleně ovlivnit aktivitu nebo koncentraci koagulačních faktorů. V současné době máme k dispozici antikoagulancia s nepřímou inhibiční aktivitou (nefrakcionovaný heparin, LMWH, fondaparinux, warfarin) nebo přímo účinná antikoagulancia inhibující klíčový enzym v koagulační kaskádě (inhibitory faktoru Xa – rivaroxaban, apixaban, edoxaban; inhibitor faktoru IIa – dabigatran). Nepřímá antikoagulancia potřebují k vlastní farmakodynamické účinnosti kofaktor – antitrombin III

(heparin, LMWH, fondaparinux) nebo se podílí na zpomalení syntézy koagulačních faktorů (warfarin).

Obecně antikoagulantia využíváme v **terapii** tromboembolické nemoci a **k její prevenci**. Mimo farmakologické metody používáme v prevenci TEN i nefarmakologické postupy: časná mobilizace, dostatečná hydratace, kompresivní punčochy s graduovaným tlakem a intermitentní pneumatická komprese.

Za účelem stanovení rizika rozvoje TEN využíváme v klinické praxi skórovací systémy: Capriho skóre pro chirurgické pacienty (kalkulátor např. zde: <https://venousdisease.com/dvt-risk-assessment-online/>) a Padua skóre pro interní pacienty (kalkulátor např. zde: <https://www.mdcalc.com/padua-prediction-score-risk-vte/>).

10.2.2 Dávkování, monitorace a komplikace parenterálních antikoagulantů

Při terapeutickém podání heparinu postupujeme následovně: Po podání i.v. bolusové dávky ve výši 70 až 100 IU/kg hmotnosti pokračujeme i.v. kontinuální infuzí v dávce 500–1000 IU/hodinu. První kontrolu aPTT provádíme s ohledem na farmakokinetické vlastnosti heparinu v odstupu 5 až 7 hodin od začátku podávání a opakujeme do dosažení terapeutického aPTT (tj. do dosažení aPTT v rozmezí 1,5–2,5× normální kontroly) 3× denně. Po dosažení terapeutického aPTT může být přistoupeno k prodloužení intervalu mezi jednotlivými kontrolami, nicméně je potřebné vzít v úvahu riziko krvácivých komplikací. **Naopak při profylaxi tromboembolické nemoci** není monitorace aPTT indikována, podáváme fixní dávky heparinu v síle 5000 IU 2–3× denně formou subkutánní injekce.

Heparin je jedním ze základních léků využívaných zejména v intenzivní péči pro svoje výhodné vlastnosti v tomto stavu: rychlý nástup účinku, při poškození ledvin nedochází ke zvýšení rizika krvácení vlivem kumulace, relativně nízká cena a dostupnost antidota – protamin sulfátu. Vlastní neutralizace se provádí pomalou i.v. injekcí protaminu v dávkovacím poměru 100 IU protamin sulfátu: 100 IU heparinu podaného za poslední tři hodiny. Na druhou stranu má heparin svá omezení: pro nelineární farmakokinetiku a různorodost v obsahu dlouhých/krátkých řetězců napříč jednotlivými šaržemi heparinu vyžaduje časté monitorování koagulačních časů a vyznačuje se úzkým terapeutickým oknem. K zajištění plné antikoagulace je nezbytné kontinuální podávání v i.v. infuzi.

Závažnou komplikací v léčbě heparinem je heparinem indukovaná trombocytopenie (HIT). Relativně benigní HIT-1 je charakterizovaná rychlým nástupem – prakticky od 1. až 2. dne léčby s mírným poklesem cirkulujících trombocytů. Není nutné přerušovat podávání heparinu; po ukončení podávání se počet trombocytů obnoví. Zatímco HIT 2. typu, HIT-2, je imunologicky zprostředkovaný nežádoucí účinek, při němž dochází k tvorbě specifických protilátek IgG proti komplexu heparin-destičkový faktor 4 (PF4). V tomto případě je nezbytné okamžité ukončení podávání heparinu a pokračování buď fondaparinuxem nebo argatrobanem nebo p.o. antikoagulantii; bohužel LMWH v tomto případě nelze použít. Riziko HIT-2 stoupá v přímé úměře k délce podávání plného heparinu, typicky se projeví nejdříve od 4. až 5. dne léčby. Stav je život ohrožující pro riziko trombózy a současně krvácení. Vyskytuje se přibližně u 0,5 až 5 % pacientů léčených heparinem. Navíc je potřeba mít na paměti, že protilátky proti komplexu heparin-PF4 přetrvávají v organismu po dobu 6 měsíců od epizody HIT-2. V tomto období je opětovné podání heparinu či LMWH zcela kontraindikováno. Před vlastním nasazením heparinu je vhodné znát stav počtu trombocytů a v průběhu léčby pečlivě sledovat dynamiku. Při poklesu trombocytů o 50 % z výchozí hodnoty v adekvátním časovém

odstupu od nasazení heparinu, zvažujeme laboratorní došetření HIT-2 (např. titr protilátek pro komplex heparin-PF4 faktor) a převádíme pacienta na alternativní lék dle původní indikace.

Některé nevýhodné vlastnosti heparinu vedly k přípravě LMWH – zkrácení řetězce na molekulovou hmotnost cca 3600–5000 Da. Hlavní výhodou LMWH oproti heparinu je korelace antikoagulační aktivity s hmotností – toho využíváme hlavně při nastavení dávky **v terapeutické indikaci**: pro enoxaparin platí 100 IU/kg s.c. 2× denně (neboli 1 mg/kg 2×denně); pro nadroparin 86 IU/kg s.c. 2× denně. Uvedeme-li praktický příklad

- pro pacienta s tělesnou hmotností 80 kg a s hlubokou žilní trombózou bude terapeutická dávka enoxaparinu odpovídat 8000 IU (80 kg × 100 IU) s.c. podávaným 2× denně; v případě nadroparinu by to pak bylo 6880 IU s.c. podávané 2× denně.
- Enoxaparin je na trhu dostupný ve formě předplněných stříkaček, kde je koncentrace enoxaparinu 10 000 IU/ml, dostupné jsou obvykle objemy 0,2 ml (odpovídá 2000 IU), 0,4 ml (4000 IU), 0,6 ml (6000 IU), 0,8 ml (8000 IU) a 1,0 ml (10000 IU). Pokud by náš pacient dostal enoxaparin, předepsali bychom 0,8 ml (8000 IU) s.c. po 12 hodinách.
- Obdobná je situace u nadroparinu pouze s mírnými odlišnostmi v koncentraci. To jsou ale údaje, které je možné rychle dohledat v SPC přípravku.
- Co je ale důležité, je zřejmá korelace tělesné hmotnosti a dávky (80 kg; 0,8 ml), díky které je možné terapeutickou dávku odhadnout velmi rychle bez složitých výpočtů.
- Pozor, toto neplatí pro profylaktické indikace (prevence hluboké žilní trombózy u chirurgických, ortopedických a interních pacientů). A stejně tak pozor na přípravky s přídomkem „forte“ v obchodním názvu – tyto přípravky obsahují vyšší koncentraci LMWH a umožňují aplikaci pouze 1× denně. Pozor na to, že u enoxaparinu forte je třeba odlišné dávkování (150 IU/kg s.c. 1× denně).

Dalšími výhodami je delší doba působení (možnost podání 2× denně i v terapeutické indikaci, resp. dokonce 1× denně při využití „forte“ forem), možnost i.v. a s.c. podání – po patřičné edukaci dokáže pacient aplikaci LMWH zvládnout sám v domácích podmínkách; zlepšení biologické dostupnosti po s.c. podání a oproti heparinu nižší riziko HIT.



Příklady

Příklad 1: Zkuste navrhnout dávkování enoxaparinu v terapeutické indikaci – léčbě hluboké žilní trombózy – u pacientky s tělesnou hmotností 63 kg. V doporučených postupech či SPC zkuste vyhledat, jak dlouho by pacientka měla být léčená. Pacientka má anamnézu osmihodinového letu před třemi dny s bolestmi a jednostranným otokem levé dolní končetiny trvajícím dva dny.

Příklad 2: Zkuste navrhnout dávkování enoxaparinu v profylaktické indikaci – prevence hluboké žilní trombózy po totální náhradě kyčelního kloubu – u pacientky s tělesnou hmotností 63 kg. V doporučených postupech či SPC zkuste vyhledat, jak dlouho by pacientka měla být léčená. Pacientka nemá žádné další významné rizikové faktory.

Při použití LMWH není monitorace antikoagulační aktivity nutná, nicméně je v některých situacích na místě: pacienti s pokročilou renální insuficiencí s clearance kreatininu pod 30 ml/minutu, případně při nestabilitě renálních funkcí, při podání dětem nebo těhotným ženám, u obézních či astenických pacientů, případně při podávání LMWH v kombinaci s antiagregancii. Vlastní monitorace účinnosti či bezpečnosti LMWH se provádí testem anti-Xa aktivity ve vrcholu farmakologického působení podané dávky (okno cca 2–5 hodin od podání s.c. dávky LMWH; měřena píkóvá, vrcholová koncentrace, C_{MAX}). Pro správnou monitoraci je nezbytné zajistit odběr vzorku krve v ustáleném stavu – to znamená podávat stejnou dávku LMWH ve stejném intervalu po dobu cca 4–5 násobku biologického poločasu konkrétního LMWH. V praxi monitoraci anti-Xa provádíme nejčastěji 3 hodiny po podání 3. dávky LMWH (enoxaparin, nadroparin). K zajištění bezpečné plné (jinými slovy terapeutické) antikoagulace je aktivita anti-Xa v rozmezí 0,5–1,0 IU/ml. Pro profylaxi (stanovení anti-Xa není zpravidla indikováno) je cílové anti-Xa na úrovni 0,2–0,4 IU/ml.

Nevýhodou LMWH je pouze parciální odpověď na neutralizaci protaminem (platí poměr 1 mg (100 mg) protamin sulfátu : 100 IU LMWH) a nutnost redukce dávky při závažné renální insuficienci. V případě rozvoje HIT-2 je indikována změna antikoagulace na syntetický selektivní inhibitor faktoru Xa fondaparinux.

Biologický poločas fondaparinuxu je delší než u LMWH (17–21 hodin) a u pacientů s renální insuficiencí prodlužuje. Z toho vyplývá kontraindikace podání fondaparinuxu u pacientů s clearance kreatininu pod 20 ml/minutu, pro riziko intrakraniálního krvácení je relativně kontraindikován u pacientů s akutní bakteriální endokarditidou; další kontraindikací je samozřejmě aktivní krvácení či anamnéza hypersensitivity. Fondaparinux je selektivní inhibitor faktoru Xa (vyžaduje kofaktor antitrombin III) a podobně jako u LMWH, stanovujeme aktivitu anti-Xa v ustáleném stavu (4 dny stabilního dávkování a intervalu podání) 3 hodiny po podání s.c. injekce. Díky prodlouženému biologickému poločasu lze podávat 1× denně. Nevýhodou je absence antidota a kumulace při poškození ledvin.

Aplikační cvičení:

55letá pacientka-hypertonička (174 cm; 100 kg), kuřačka, přijata pro bolestivý otok LDK. Dle angiologického vyšetření uzavřeno jako hluboká žilní trombóza v. poplitea. Vaším úkolem je nastavit iniciální antikoagulační léčbu jedním z následujících antikoagulancií (výběr molekuly dle vašeho zvážení s ohledem na stav renálních funkcí) a ověřit správnost nastavené dávky vhodnou monitorovací metodou: nefrakcionovaným heparinem, enoxaparin v následujících situacích (na pomoc si vezměte SPC Clexane® či Heparin Léčiva®):

- a. pacientka má normální renální funkce;
- b. pacientka má chronickou renální insuficienci s kreatininem 350 $\mu\text{mol/l}$ a clearance kreatininu (CrCl) přibližně 25 ml/minutu;
- c. pacientka je v pravidelném hemodialyzačním programu (intermitenzní hemodialýza probíhá 3× týdně).

Řešení

- a. Antikoagulovat lze oběma molekulami. Za hospitalizace bychom volili enoxaparin. S ohledem na tělesnou hmotnost (100 kg) v dávce 1,0 ml (10 000 IU) s.c. po 12 hodinách. Monitorace antikoagulační aktivity v tomto případě není potřeba.
- b. Antikoagulaci volíme s ohledem na základní diagnózu renálního selhávání. Pokud je renální insuficience chronická bez možnosti zlepšení, použijeme enoxaparin v redukované dávce o 50 % oproti dávce indikované u normálních renálních funkcí, konkrétně je i při 50% redukci jednotlivá dávka ponechána (tj. dle tělesné hmotnosti), ale celková denní dávka je snížena díky prodloužení intervalu mezi dávkami (z 12 na 24 hodin). Tj. u pacientky s hmotností 100 kg podáme 1,0 ml (10 000 IU) s.c. á 24 hodin. Bezpečnost a účinnost zvolené dávky ověříme správně načasovaným odběrem krve za účelem stanovení anti-Xa aktivity – 3 až 4 hodiny po podání 4. dávky (kontrola anti-Xa posunuta až po 4. dávce pro obezitu a s.c. podání, jinak by bylo možné kontrolovat již po 3. dávce). Cílem je dosažení účinného anti-Xa v rozmezí 0,5–1,0 IU/ml. Další možností je použití heparinu, kdy i.v. bolusem podáme 10 000 IU (70–100 IU/kg) a poté pokračujeme kontinuální infuzí 1000 IU/hodinu. Kontrola antikoagulační aktivity v odstupu 5–6 hodin od začátku kontinuální infuze s cílem udržet aPTT v rozmezí 60–80 s (1,5–2,5 násobek normy).
- c. Možno využít redukovanou dávku enoxaparinu a monitoraci nastavit podobně jako v bodě b). Je potřeba mít na paměti, že takto nastavenou antikoagulaci využijeme i s cílem prevence trombózy dialyzačního okruhu. Další možností je využití heparinu ve stejné dávce i.v. bolusu a i.v. kontinuální infuze jako v bodě b).

10.2.3 Perorální antikoagulancia, přechod na per os antikoagulaci

Obecně není z dlouhodobého hlediska výhodné podávat parenterální antikoagulancia. Standardem je warfarin, případně přímá orální antikoagulancia (DOAC). Při využití některých DOAC v léčbě TEN je indikováno předlčení parenterálním antikoagulanciem (konkrétně

v případě dabigatran etexilátu a edoxabanu), zatímco jiná lze nasadit rovnou (rivaroxaban, apixaban). Při využití DOAC **v prevenci systémové embolizace u fibrilace síní** toto předlčení parenterálním antikoagulanciem není potřeba a DOAC nasazujeme rovnou – podrobněji viz SPC daných přípravků.

Co se týká indikací DOAC, aktuálně mají všechna DOAC kromě edoxabanu indikaci prevence TEN **při náhradě velkých kloubů**; všechna DOAC bez výjimek jsou pak indikována v terapii TEN a v prevenci CMP či systémové embolizace při fibrilaci síní a o jejich volbě rozhodují přidružené faktory, stav eliminačních funkcí, interakce, ekonomické otázky. Dále jsou zde specifické indikace:

- Rivaroxaban v nízké dávce 2,5 mg 2× denně je navíc v kombinaci s DAPT (klopidogrel s kyselinou acetylsalicylovou) indikován u pacientů s akutním koronárním syndromem.
- Nízká dávka rivaroxabanu 2,5 mg 2× denně v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou je indikována k prevenci ischemických příhod u pacientů s vysokým rizikem recidivy.
- Rivaroxaban získal také indikaci k léčbě TEN u dětských pacientů.

Jednotlivé indikace, dávkování, načasování podání s ohledem na chirurgický výkon a kritéria k podání redukované dávky jsou nad rámec tohoto textu a jsou k nalezení v SPC příslušných přípravků.

Warfarin představuje další perorální variantu antikoagulační terapie s obdobnými indikacemi jako DOAC; specifikem je kromě jiného možnost použití u pacientů s mechanickou chlopenní náhradou ev. po zvážení přínosů a rizik v některých fázích těhotenství. Warfarin standardně nasazujeme v jedné denní dávce (obvykle zahajujeme dávkou 5 mg p.o.) za krytí LMWH nebo heparinem či fondaparinuxem. Parenterální antikoagulans a warfarin podáváme současně do té doby, než nastoupá INR k cílovým hodnotám dle indikace. Důvodem je přechodný prokoagulační stav vyvolaný rychlejší deplecí (kratším poločasem) proteinu C a S než koagulačních faktorů. K orientaci v doporučených dávkách poslouží následující Tabulka 10.1, kterou jinak jednoduše naleznete v SPC warfarinu:

Tabulka 10.1: Doporučené dávkování warfarinu dle INR

| Den | INR | Dávka warfarinu v mg/den |
|-------|---------|------------------------------|
| 1. | – | 5–10 |
| 2. | – | 5–10 |
| 3. | <2,0 | 5–10 |
| | 2,0–2,4 | 5 |
| | 2,5–2,9 | 3 |
| | 3,0–3,4 | 2,5 |
| | >4,0 | vynechat jeden den |
| 4.–6. | <1,4 | 10 |
| | 1,4–1,9 | 7,5 |
| | 2,0–2,4 | 5 |
| | 2,5–2,9 | 4,5 |
| | 3,0–3,9 | 3 |
| | 4,0–4,5 | vynechat jeden den, poté 1,5 |

| | | |
|-----|---------|--|
| | >4,5 | vynechat dva dny, poté 1,5 |
| 7.- | | Týdenní dávka warfarinu |
| | 1,1–1,4 | zvýšit o 20 % |
| | 1,5–1,9 | zvýšit o 10 % |
| | 2,0–3,0 | zachovat dávkování |
| | 3,1–4,5 | snížit dávku o 10 % |
| | >4,5 | vynechat, až do INR <4,5, poté pokračovat dávkou sníženou o 20 % |

Nutnost časté monitorace INR a četné lékové či potravinové interakce přispěly k vývoji DOAC (viz výše). Velkou výhodou DOAC je predikovatelná antikoagulační aktivita, minimum lékových interakcí a ve většině případů dostupnost specifického antidota (idarucizumab, andexanet alfa). Nevýhodou DOAC je vysoká cena ve srovnání s warfarinem, kdy léčba DOAC na 3 měsíce je přibližně 20násobně dražší než terapie warfarinem. Monitorace antikoagulační aktivity DOAC není v drtivé většině situací potřeba, nicméně v klinické praxi se s tím můžeme setkat u pacientů s hraničními renálními parametry, kdy chceme vyloučit riziko krvácení vyplývající z kumulace DOAC.

Aplikační cvičení:

61letý pacient (178 cm; 70 kg) s diagnostikovaným srdečním selháváním s redukovanou ejekční frakcí levé komory (20 %) s nálezem intrakardiálního trombu v levé komoře indikován k antikoagulaci warfarinem. Laboratoř je až na mírnou anémii v normě. Jak tuto antikoagulaci zahájíte a povedete?

Řešení

V prvním kroku podáme plnou terapeutickou dávku LMWH – např. enoxaparin v dávce 0,6 ml (6000 IU) po 12 hodinách s.c. (pokud není adekvátní objem předplněných stříkaček na trhu – v tomto případě 0,7 ml, zaokrouhlujeme obvykle směrem dolů). Za monitorace renálních parametrů a stavu krevního obrazu podáme 5–10 mg warfarinu v jedné denní dávce. Vzhledem k genovým polymorfismům vyskytujícím se v kavkazské populaci se doporučuje začít dávkou 5 mg warfarinu na den. Od druhého dne monitorujeme protrombinový čas a poměr INR, a to právě z důvodu rizika pomalé metabolizace warfarinu. Enoxaparin a warfarin podáváme současně do doby, než docílíme účinného INR v rozmezí 2–3, a to ve dvou po sobě jdoucích odběrech. Warfarin má dlouhý biologický poločas (20–60 hodin), a proto, pokud bude INR ve 4. den od nasazení pod 1,4, navýšíme dávku warfarinu na 10 mg 1× denně a monitorujeme INR každých 24 hodin. Při INR v rozmezí 1,4–1,9 navýšíme dávku warfarinu na 7,5 mg 1× denně. Naopak, v případě, že již 3. den po nasazení warfarinu bude INR v terapeutickém rozmezí, zredukujeme udržovací dávku warfarinu o 50 % oproti původní dávce.

10.2.4 Management antikoagulace při elektivních invazivních výkonech

V průběhu léčby antikoagulačním léčivem mohou nastat situace, kdy je v zájmu pacienta potřebné přistoupit k úpravě či dokonce přerušení podávání. Management antikoagulace při elektivních výkonech se řídí typem antikoagulancia, druhem plánovaného výkonu a asociovaným rizikem krvácení, stavem renálních funkcí.

- Výkony se zanedbatelným rizikem krvácení (dentální výkony, endoskopické výkony bez plánované biopsie či resekce, povrchové chirurgické výkony, některé oftalmologické výkony) zpravidla nevyžadují přerušení podávání DOAC. Tyto typy výkonů časujeme 12 hodin od poslední dávky DOAC (dabigatran etexilát, apixaban) nebo 24 hodin od poslední dávky (rivaroxaban, edoxaban). V praxi výkony se zanedbatelným rizikem krvácení vyžadují vynechání jedné dávky DOAC. Výhodou tohoto postupu je možnost časné dimise, nicméně vyžaduje instruktáž pacienta, co dělat v situaci kdy se projeví krvácení.
- Výkony s nízkým rizikem (endoskopická biopsie, biopsie prostaty nebo močového měchýře, elektrofyziologické vyšetření či katetrová ablace, angiografie nekoronárních tepen, implantace trvalé kardiostimulace či kardioverteru-defibrilátoru) vyžadují 24hodinové přerušení podání DOAC. Vzhledem k majoritě eliminace dabigatranu renální cestou, podle stavu kreatininové clearance indikujeme přerušení 24 hodin předem (pacienti s normální hodnotou Clearance kreatininu), 36 hodin předem (CrCl 50–79 ml/minutu) a 48 hodin předem (CrCl 30–49 ml/minutu). Inhibitory faktoru Xa vysazujeme 24 hodin před výkonem (normální CrCl až 30 ml/minutu) a 36 hodin před výkonem (CrCl 15–29 ml/minutu). V případě příznivého vývoje pooperačního stavu s extrakcí drenáže lze DOAC začít 12–24 hodin po výkonu. Bridging pomocí LMWH či heparinu není indikován ani v jednom ze zmíněných případů.
- Výkony s vysokým rizikem krvácení (endoskopické výkony s polypektomií, ERCP se sfinkterotomií, spinální nebo epidurální anestezie, lumbální punkce, hrudní a břišní chirurgie, velké ortopedické operace, biopsie jater nebo ledvin, transuretrální resekce prostaty) vyžadují komplexní přípravu a zpravidla bridging pomocí LMWH nebo heparinu. DOAC vysazujeme 48 hodin před výkonem (platí pro všechny inhibitory faktoru Xa) a dabigatran dle stavu ledvin (normální CrCl 48 hodin, CrCl 50–79 ml/minutu 72 hodin, CrCl 30–49 ml/minutu 96 hodin). Před vlastním výkonem nepodáváme bridging LMWH či heparin a po výkonu podáváme LMWH či heparin v profylaktických dávkách. V případě absence krvácivých komplikací a po pečlivém zvážení benefitů a rizik vracíme DOAC či navyšujeme LMWH či heparin k plným terapeutickým dávkám 48–72 hodin po výkonu.

Přemostění, neboli bridging antikoagulační terapie, obecně spočívá v nahrazení antikoagulancia s delším poločasem léčivem s kratším poločasem, které umožní citlivější kontrolu antikoagulace v periprocedurálním období. Nutnost přemostňovat terapii se řídí poměrem rizik krvácení a trombembolie, je tedy vždy posuzována na individuální úrovni.

Obecné schéma přemostění perorálních antikoagulancií je tedy následující:

- vysazení antikoagulancia v doporučeném intervalu před výkonem,
- provedení plánovaného výkonu, či nasazení profylaktické parenterální antikoagulace, pokud je výkon z nějakého důvodu opožděn;
- po provedení výkonu zahájení profylaktické antikoagulace dle stavu pacienta a konkrétních doporučení autorit;
- zahájení plné terapeutické antikoagulace parenterálními antikoagulancií, DOAC, či zahájení podávání warfarinu.

11 Klinická farmakologie antipsychotik

Kristýna Nosková

Kapitola opakuje nejdůležitější znalosti o antipsychotících, které rozšiřuje o management vybraných nežádoucích účinků, podrobné farmakokinetické vlastnosti vybraných léčiv, terapeutické monitorování plazmatických koncentrací, problematiku dávkové závislosti a její vliv na farmakodynamiku antipsychotik. Okrajově též shrnuje lékové formy antipsychotik, které budou extenzivněji probírány na přednášce. Přednáška navíc téma antipsychotik doplní o výběr vhodného léčiva pro konkrétního pacienta, kombinace (výhodné či rizikové) antipsychotik s ostatními psychofarmaky a farmakoterapii delirantních stavů.

Předpokládané znalosti:

- Role dopaminu v CNS.
- Vztah mezi cholinergním a dopaminergním systémem v CNS.
- Rozdělení a příklady zástupců jednotlivých skupin antipsychotik.
- Základní farmakokinetika antipsychotik.
- Farmakodynamika antipsychotik (MÚ, receptorový profil – zapojené receptory).
- Základní nežádoucí účinky jednotlivých skupin antipsychotik.

Zkuste si zodpovědět následující otázky nebo odpověď vyhledejte:

1. Je známa příčina schizofrenie? Jaké jsou možnosti terapie?
2. Která generace antipsychotik je v aktuální klinické praxi volena při iniciační terapii schizofrenie?
3. Co jsou to pozitivní a negativní symptomy schizofrenie? Jak si vysvětlujeme efekt antipsychotik vůči těmto symptomům?

11.1 Úvod

Antipsychotika jsou z chemického i klinického pohledu heterogenní skupina léčiv, která je primárně používána pro terapii schizofrenie, psychóz a stavů vyžadujících potlačení agitovanosti či neklidu. Mimoto jsou používány jako stabilizátory nálady při léčbě bipolární afektivní poruchy, v případě rezistentních depresivních a úzkostných stavů, rezistentní nespavosti, úporného zvracení a řady dalších indikací.

Antipsychotika dělíme do dvou generací:

- 1. generace antipsychotik (AP1G) (dříve nazývána typická antipsychotika):
 - a. Incizivní: haloperidol, flupentixol, melperon,
 - b. Sedativní: levomepromazin.
- 2. generace antipsychotik (AP2G) (dříve nazývána atypická antipsychotika):
 - a. Dopaminoví antagonisté (DA): tiaprid, sulpirid, amisulprid,
 - b. Multireceptoroví antagonisté (MARTA): klozapin, olanzapin, quetiapin,

- c. Serotoninový a dopaminový antagonisté (SDA): risperidon, ziprasidon,
- d. Parciální agonisté/antagonisté dopaminu (PAD): aripiprazol.

Hlavní klinický rozdíl mezi těmito dvěma generacemi spočívá **ve výskytu nežádoucích účinků** (zejména extrapyramidových symptomů a hyperprolaktinémie), jejichž incidence je nejvyšší u incizivních AP1G; a dále také tím, že AP2G vykazují **vyšší účinnost na negativní symptomy** schizofrenie.

Mechanismus účinku

Společným mechanismem účinku je antagonizace D_2 receptorů v CNS. Výsledným efektem je úprava hyperdopaminerního stavu, který je považován za příčinu narušeného zpracování informací (dopaminerní teorie psychóz). Kromě dopaminerní existují i některé další teorie psychóz, které byly postulovány v posledních dvou dekadách (glutamátová teorie, stresová hypotéza atd.). Tato problematika však přesahuje možnosti rozsahu kapitoly a dále se zaměříme pouze na dopaminerní teorii.

Antipsychotický účinek AP1G je přímo spojen s **mírou obsazenosti D_2 receptorů** (větší afinita = větší antipsychotický efekt), v případě AP2G je situace poněkud komplikovanější, protože mají k D receptorům nižší afinitu a přesto je jejich antipsychotický efekt vyšší než u AP1G. Pro tento fakt existují teorie:

1. Rychlost disociace z D_2 receptorů

AP2G se na D_2 receptory vážou „volněji“ než AP1G a z receptorů rychle disociují, takže mají při zachování stejného účinku menší potenciál k rozvoji nežádoucích účinků – hovoříme o tzv. teorii „hit and run“. Příklady takovýchto AP jsou klozapin či quetiapin.

2. Poměr vazby na $D_2/5-HT_2$ receptory

Vztah mezi serotoninem a dopaminem je další determinantou, která významně ovlivňuje antipsychotický efekt a četnost výskytu některých NÚ. AP, která mají vysokou afinitu vůči presynaptickým $5-HT_{2A}$ receptorům vykazují nižší potenciál rozvoje EPS a lepší efekt na negativní symptomy. Mechanismus tohoto působení tkví v tom, že $5-HT_{2A}$ jsou tzv. heteroreceptory. Jejich antagonizací se **zvyšuje uvolňování dopaminu** v nigrostriatu (→ nižší potenciál EPS) a v mezokortikální dráze (při schizofrenii je dopaminerní aktivita snížena → zvýšení dopaminu → snížení negativních symptomů).

Receptorový profil jednotlivých antipsychotik shrnuje Tabulka 11.1.

Tabulka 11.1: Receptorový profil vybraných antipsychotik

| | Léčivo | Afinita vůči receptorům | | | | | Dávkovací rozmezí | |
|------------|-------------|-------------------------|------------|----------------|------|--------------------|-------------------|-------------|
| | | D2 | α 1 | H ₁ | M | 5-HT _{2A} | | |
| AP2G | AP1G | levomepromazin | ++ | +++ | +++ | + | ++ | 25-250 mg |
| | | haloperidol | +++ | ++ | + | - | ++ | 2-20 mg |
| | | melperon | +++ | ++ | - | - | ++ | 50-300 mg |
| | DA | flupentixol | +++ | ++ | +++ | + | + | 1,5-2 mg |
| | | sulpirid | ++ | | - | - | - | 50-1600 mg |
| | | amisulprid | +++ | - | - | - | - | 50-1200 mg |
| | MARTA | tiaprid | + | - | - | - | - | 100-1800 mg |
| | | klozapin | + | +++ | ++++ | ++ | +++ | 100-900 mg |
| | | olanzapin | + | + | +++ | ++ | +++ | 5-20 mg |
| | SDA | quetiapin | + | +++ | +++ | + | ++ | 150-800 mg |
| risperidon | | +++ | +++ | - | + | + | 2-16 mg | |
| PAD | ziprasidon | +++ | ++ | ++ | - | ++++ | 40-160 mg | |
| | aripiprazol | ++++ (PA) | + | + | - | +++ | 10-30 mg | |

Dávkově závislý efekt

Jak již bylo naznačeno výše, antipsychotika vykazují **dávkově závislý efekt**, který souvisí s jejich afinitou vůči jednotlivým receptorům.

Typickým příkladem pro ilustraci je **sulpirid**. V nízkých dávkách (50–150 mg) má nejvyšší afinitu k presynaptickým D-receptorům, což funkčně převáží antagonismus na postsynaptických receptorech. Výsledkem je zvýšené uvolňování dopaminu do synaptické štěrbiny a v těchto dávkách tedy nevykazuje antipsychotický účinek, ale spíše antidepresivní. Při navýšení dávky (300–600 mg) je schopen dostatečně obsadit i postsynaptické D receptory a působit antipsychoticky.

Podobného mechanismu můžeme využít u **úporné nespavosti** u AP, která mají vysokou afinitu k H₁ receptorům; lze použít především sedativní AP1G či quetiapin. Malé dávky těchto léčiv budou působit sedativně za současné minimalizace typických nežádoucích účinků (nutno podotknout, že se často jedná o off-label použití).

Příklad dávkově závislého efektu u quetiapinu:

- malé dávky 20–50 mg → obsadí pouze H₁-receptory (sedativní efekt),
- střední dávky (200–300 mg) → obsazeny i receptory 2-HT_{2A} a 5-HT_{2C} (antidepresivní účinek),
- vysoké dávky (600 mg) → obsazeny D₂ receptory z více než 60 % (antipsychotický účinek).

Na druhou stranu, některá AP vykazují **stropový efekt**. To znamená, že od určité dávky se již nezvyšuje jejich antipsychotický účinek, ale pouze incidence nežádoucích účinků (např. risperidon, aripiprazol, ale i quetiapin). Tento fakt má význam při titraci dávek a při rotaci antipsychotik a následné volbě ekvivalentních dávek. Například 20 mg olanzapinu odpovídá

dávce 8,25 mg risperidonu, nicméně vzhledem ke stropovému efektu risperidonu, není tato rotace vhodná.

Léčebným cílem je dosažení plné remise (absence symptomů). Je nutno podotknout, že plný účinek AP se rozvíjí v řádech týdnů (nejčastěji 4–6) a v případě klozapinu a antipsychotik s dlouhým biologickým poločasem či aktivními metabolity trvá nástup účinku ještě déle. Nástup účinku po 2–4 týdnech je obecně považován za pozitivní prediktor pro dosažení remise.

11.2 Nežádoucí účinky antipsychotik

Nežádoucí účinky (NÚ) AP můžeme rozdělit na predikovatelné, které souvisejí s jejich receptorovým profilem (viz Tabulka 11.1) a nepredikovatelné, dále na dávkově závislé (sedace, extrapyramidové symptomy), které jsou snáz predikovatelné, či na dávce nezávislé (agranulocytóza), které vyžadují bedlivý monitoring pacienta (pravidelné laboratorní testy u pacientů léčených klozapinem).

Dle závažnosti oscilují od charakteru mírných (suchost v ústech, mírná ospalost či sedace), přes středně závažné a závažné (obstipace, sexuální dysfunkce, nárůst hmotnosti, EPS, ortostatická hypotenze, porucha akomodace a kognice, hepatotoxicita) až po velmi závažné a život ohrožující (agranulocytóza, diabetes mellitus, myokarditida, maligní neuroleptický syndrom).

Některé NÚ zhoršují kvalitu života pacientů natolik, že často vedou k jejich spontánnímu vysazení (např. nárůst hmotnosti, sexuální dysfunkce) a z toho důvodu je právě profil NÚ jedním z hlavních faktorů, který se bere v potaz při volbě správného AP. Řada NÚ je však preventabilních (monitoring hepatálních funkcí a glykémie, kardiologické vyšetření, atd.) nebo při jejich výskytu do jisté míry zvládnutelné buď záměnou, snížením dávky či farmakologicky. V dalším textu uvádíme příklady vybraných NÚ a možné způsoby jejich řešení.

11.2.1 Neurologické nežádoucí účinky

Neurologické nežádoucí účinky, také známy jako **extrapyramidové symptomy (EPS)**, se vyskytují především u incisivních AP1G (haloperidol), protože vykazují vyšší míru blokády D receptorů. Dle dynamiky nástupu je rozdělujeme na akutní neboli časný (Parkinsonský syndrom, akutní dystonie, akutní akatizie) a tardivní neboli pozdní (tardivní dyskineza, tardivní dystonie, tardivní akatizie). Příčinou rozvoje je dysbalance mezi dopaminergní a cholinergní transmisí v CNS – relativní nedostatek dopaminu vůči nadbytku acetylcholinu. Pro úplnost dodáváme, že EPS mohou vyvolat také léčiva strukturně odvozena od antipsychotik: antiemetika (thiethylperazin); prokinetika (metoklopramid); antihistaminika (promethazin).

Akutní EPS:

- **Dystonie** se vyskytují v řádu hodin až dnů po podání první dávky AP a pro pacienta jsou jednak subjektivně značně nepříjemné (bolestivé) a navíc neléčená dystonie, pokud je provázena dysfagií a dyspnoe může být život ohrožující, tudíž vyžaduje urgentní léčbu. Obvykle se přistupuje k podání anticholinergika (při těžkém stavu i.v. atropin, p.o. biperiden), případně lze zvážit i podání benzodiazepinu. Pokud je podání anticholinergika s efektem, jedná se o diagnostický test, potvrzující iatrogeně navozený EPS. Po odeznění akutních symptomů je možno pokračovat podáváním anticholinergika p. o. Obvykle je vyžadována léčba v řádech dnů (1–3 dny). V situacích

u kterých je vyšší riziko rozvoje EPS (např. i.v. podání vysoce potentního D-antagonisty jako je haloperidol, EPS v anamnéze, atd.) je možno podat anticholinergikum i v profylaktickém režimu (nejnovější doporučení tento postup již nedoporučují).

- **Parkinsonský syndrom** se obvykle vyskytuje v řádech dnů až měsíců po prvním podání AP a na rozdíl od dystonií, jejichž výskyt je častější u mladých mužů, je rizikovou skupinou rozvoje ženské pohlaví a vyšší věk. Obvykle se nejdříve přistupuje ke snížení dávky či záměně za méně potentního D-antagonistu (např. za olanzapin či quetiapin). V případě nutnosti je možné též podat anticholinergikum, které bývá aplikováno s dobrým efektem.
- **Akatizie** se obvykle rozvíjí v průběhu několika dnů až týdnů po začátku léčby. Při rozvoji se obvykle snižuje dávka nebo volí jiné AP (AP2G mimo risperidon, přičemž nejmenší potenciál se zdá, že má klopazapin a quetiapin). Jako symptomatickou léčbu lze podat neselektivní betablokátor (obvykle propranolol, pokud není k dispozici tak metoprolol), anticholinergikum (opět biperiden), serotonergně působící léčiva (mirtazapin) či benzodiazepin (diazepam, klonazepam). Akathisia je také častým NÚ u některých nejnovějších antipsychotik (aripiprazol, lurasidon).

Tardivní EPS jsou jedny z nejobávanějších NÚ, protože jsou na rozdíl od akutních ireverzibilní a při jejich manifestaci nelze podat anticholinergikum, které by situaci mohlo ještě zhoršit. Typicky se rozvíjejí v rámci měsíců až roků po započetí léčby. Není také doposud jasné, zda dávka (ať už kumulativní či jednotlivá) vede k vyšší incidenci výskytu. Rizikovými faktory jsou rychlý nástup akutních EPS, což může být signál pro včasné snížení dávky a možnost jak preventovat rozvoj tardivních EPS. Více ohroženi jsou též starší pacienti a pacienti afrického etnika.

Nejvyšší riziko rozvoje tardivních EPS je nepřekvapivě u AP1G a v případě manifestace se obvykle volí záměna za léčivo z 2. generace, což by mělo po několika týdnech vést k úpravě symptomatologie. Pokud EPS přetrvávají, další léčebné možnosti zahrnují podání benzodiazepinu klonazepamem, popřípadě záměnu za klopazapin. Pokud jsou terapeutické možnosti vyčerpány, lze zvážit off-label podání tetrabenazinu. Jedná se o selektivní inhibitor vezikulárního monoaminového transportéru 2 (VMAT2), a výsledkem jeho podání je inhibice vyplavení monoaminů do synaptické štěrbiny (podobně jako reserpin, který je ovšem neselektivním inhibitorem VMAT1 i 2).

11.2.2 Hyperprolaktinémie, sexuální dysfunkce

Zvýšená hladina prolaktinu může vést k řadě akutních nežádoucích účinků, jako jsou sexuální dysfunkce, anovulace, galaktorea či gynekomastie. Nejvyšší potenciál rozvoje mají vysokoafinitní D-antagonisté z AP1G a z AP2G pak risperidon, paliperidon a amisulprid. Ostatní látky z AP2G jsou nazývána tzv. prolaktin-šetřící léčiva, která by měla být volena například u žen, které si přejí otěhotnět (AP, které nezvyšuje prolaktin má nižší riziko interference s reprodukčními funkcemi).

Při manifestaci hyperprolaktinémie (potvrzená buď laboratorně, nebo symptomaticky) volíme pro další postup snížení dávky antipsychotika či rotaci za méně rizikovou látku. Pokud je tato rotace považována za rizikovou s ohledem na průvodní onemocnění, může být další možností augmentace stávajícího antipsychotika aripiprazolem. A v případě neúčinnosti aripiprazolu

Ize zvážit podání bromokriptinu či kabergolinu, jakožto D-agonistů, nicméně jejich podání může vést k dekompenzaci antipsychotické léčby a tedy zhoršení psychotických symptomů.

11.2.3 Cerebrovaskulární a kardiovaskulární nežádoucí příhody

Rizikovými faktory jsou průvodní ischemické srdeční onemocnění, vysoké dávky antipsychotik a rychlé podání při i.v. aplikaci. Hlavním mechanismem je blokáda rychlých repolarizačních draslíkových kanálů v myokardu, což vede k prodloužení QT intervalu a rozvoji komorových arytmií. Prevencí těchto NÚ může být pravidelné kardiologické vyšetření včetně změření base-line QT intervalu před započítím terapie antipsychotiky, pravidelný monitoring vnitřního prostředí (kalémie, magnezémie) a revize farmakoterapie s ohledem na konkomitantní podávání léčiv vedoucích k prolongaci QTc (např. antidepressiva ze skupiny SSRI). Prodloužený QT interval znamená delší než 450–500 ms, přičemž nad 500 ms je výrazné riziko vzniku arytmiie (torsades des pointes); nejvíce rizikový je sertindol (prodloužení 23–30 ms) a ziprasidon (prodloužení 3–30 ms)

11.2.4 Anticholinergní účinky

Nejčastěji se projevují jako suchost v ústech, retence moči, snížená motilita GIT až obstipace, porucha vizu, porucha kognice či tachykardie. Nejvíce rizikovou skupinou jsou sedativní AP1G a AP2G ze skupiny MARTA. Všechny tyto nežádoucí účinky mohou vést od mírných zdravotních komplikací, jako je zvýšená kazivost zubů až po život ohrožující stavy pod obrazem paralytického ileu či infarktu myokardu. Řešením, jak zvládat tyto stavy, je v první řadě snížení dávky AP či záměna za látku s nižším anticholinergním potenciálem, případně pokud se jedná pouze o mírné NÚ, které neohrožují pacienta na životě, můžeme přistoupit k symptomatické terapii – v případě zácpy dostatečná hydratace a použití laktulózy či změkčujících laxativ.

11.2.5 Metabolické změny

Zahrnují nejčastěji nárůst hmotnosti, poruchy v glukózovém a lipidovém metabolismu (rozvoj diabetu mellitu a hyperlipoproteinemie), proto je u pacientů doporučeno pravidelně monitorovat metabolické parametry (glykemie, lipidový profil, hmotnost). Metabolické NÚ úzce souvisejí s rozvojem kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních příhod, degenerativními kloubními onemocněními vlivem nárůstu hmotnosti, zhoršení jaterních a ledvinných funkcí. U AP, které vedou k signifikantnímu nárůstu tělesné hmotnosti je velké riziko spontánního vysazení či snížené adherence pacienta k léčbě. Největší nárůst hmotnosti je pozorován u léčiv ze skupiny MARTA, jmenovitě u olanzapinu a klozapinu. U pacientů, kterým AP při léčbě základní choroby jinak vyhovuje, lze volit symptomatickou léčbu. V případě hyperlipoproteinemie to znamená podání statinů, v případě nárůstu hmotnosti prokázal dobrý efekt metformin či topiramát (off-label) a narůstá evidence ve prospěch použití naltrexonu. Pacienti by měli být pravidelně monitorováni a podporováni v aktivním životním stylu. U pacientů s vysokým rizikem metabolických NÚ se doporučuje přechod na AP s nižším rizikem (aripiprazol).

11.2.6 Neuroleptický maligní syndrom (NMS)

Jedná se o jeden z nejzávažnějších nežádoucích účinků spojených s podáváním antipsychotik. Mezi jeho projevy patří febrilie, autonomní nestabilita, zhoršení psychického stavu, svalová rigidita a v laboratorních výsledcích můžeme vidět elevovanou kreatininkinázu. Mezi významné rizikové faktory patří kombinace více AP, konkomitantní podání s lithiem či benzodiazepiny, parenterální podání především vysokoafinitních AP (AP1G), rychlá eskalace

dávky a NMS v anamnéze. Jedná se o stav, který vyžaduje rychlou intervenci, neboť mortalita dosahuje až 5 %. Při podezření na NMS je prvním krokem přerušeni podávání AP či jiných antidopaminergních látek (např. metoklopramid), chlazení pacienta, agresivní hydratace a korekce elektrolytových dysbalancí. V případě závažného NMS je na místě podání dantrolenu a D₂-agonistů (např. bromokriptin, amantadin) či elektrokonvulzivní terapie. Po prodělaném NMS by se v několika dalších týdnech (min. 2 týdny) neměla AP podávat a případný neklid pacienta se řeší symptomaticky, nejčastěji podáváním benzodiazepinů.

11.2.7 Neutropenie/agranulocytóza

Rozvoj neutropenie až agranulocytózy je spojen především s podáváním klozapinu (některé kazuistiky popisují i rozvoj po podání olanzapinu a risperidonu), přičemž nejvyšší riziko je v prvních měsících terapie. Hlavní strategií je v prvé řadě včasný záchyt, tudíž se u pacientů provádí pravidelný monitoring krevního obrazu vč. stanovení absolutního počtu neutrofilů (ANC) a pokud se neutropenie vyskytne, je doporučeno přerušeni léčby klozapinem (snížení dávky nemá efekt). V situaci, kdy ke klozapinu pacient dospěl po mnoha předchozích pokusech AP a již neexistuje další alternativa, je na místě zvážit podání granulocyt-kolonie stimulujícího faktoru (filgrastim). Na druhou stranu tento přístup má také svoje limity – lék se podává pouze parenterálně s.c. a jeho cena je velmi vysoká, tudíž je tento přístup vyhrazen pouze úzké skupině pacientů.

Výskyt nežádoucích účinků bývá velmi často mnohočetný a pro úspěšnou terapii je výběr správného léčiva pro konkrétního pacienta při posouzení všech rizik a výhod zcela zásadní. Farmakoterapie AP bývá neojediněle zatížena non-compliance na straně pacienta, protože kromě výskytu NÚ je stále ve hře i základní onemocnění pacienta. Velkou výhodou je v tomto případě fakt, že lze volit mezi širokou škálou lékových forem.

11.3 Lékové formy AP

AP jsou dostupná ve formě p.o. lékových forem (tbl., tob., disp.tbl., sirup, roztok, kapky), i.v. roztocích a dále ve formě i.m. dlouhodobě působících injekcí (olejové roztoky či hydrofilní suspenze), jejichž největší benefit spočívá především v zajištění dostatečné compliance pacienta. Aplikují se obvykle 1× za měsíc a lékař má tak plnou kontrolu nad tím, zda pacient léčivo užívá či nikoliv. Jejich výhody a nevýhody budou dále diskutovány na semináři.

11.4 Farmakokinetika

Absorpce a distribuce

Všechna antipsychotika mají dobrou biologickou dostupnost (F) a lze je podávat per os. Hydrofilní tiaprid je vhodné pro zvýšení F podávat nalačno, naopak ziprasidon po jídle. Obecně vykazují **vysokou vazbu na plazmatické bílkoviny**, výjimku tvoří pouze melperon a látky ze skupiny antagonistů dopaminergních receptorů (sulpirid, amisulprid, tiaprid). Distribuční objem je velký především u látek z 1. generace a v kombinaci s jejich vysokou plazmatickou vazebností tedy nemůžeme očekávat, že budou odstranitelné dialýzou.

Metabolismus a exkrece

Kromě levomepromazinu a melperonu vykazují ostatní antipsychotika lineární farmakokinetiku, tudíž při titraci dávky nehrozí tak velké riziko předávkování. Biologický poločas $T_{1/2}$ je u antipsychotik poměrně variabilní, nejdelší je u aripiprazolu

a levomepromazinu a nejkratší u tiapridu, což se odráží na dávkovacích režimech. U léčiv s krátkým $T_{1/2}$ podáváme v několika jednotlivých dávkách během dne (2–4× denně), látky s dlouhým $T_{1/2}$ pak v jedné denní dávce.

Většina AP podléhá **extenzivnímu metabolismu** přes cytochrom P450 (CYP); výjimku tvoří dopaminoví antagonisté, kteří jsou nezměněné vylučovány močí.

Do metabolismu AP jsou zapojeny především enzymy CYP2D6, 3A4, 1A2 a 2C19, tudíž kombinace s léčivými či přítomnost dalších činitelů (genetický polymorfismus, kouření cigaret či jeho zanechání), které ovlivňují jejich aktivitu, mohou vést ke změně plazmatických koncentrací AP.

AP sama aktivitu CYP450 významně neovlivňuje; pouze levomepromazin a melperon vykazují střední inhibici CYP2D6 a melperon též CYP3A4.

Řada antipsychotik je metabolizována na **aktivní metabolity**, přičemž klinický význam mají pouze některé (v Tabulce 11.2 vyznačeno tučně). Zajímavý je metabolit risperidonu paliperidon, který má významně delší $T_{1/2}$ než parentní látka (3 h vs. 24 h) a který je dostupný i jako samostatný léčivý přípravek. Většina antipsychotik či jejich metabolitů je vylučována ledvinami močí, výjimku tvoří flupentixol, ziprasidon a aripiprazol, jejichž exkrece je majoritně stolicí.

Tabulka 11.2: Farmakokinetický profil antipsychotik

| Léčivo | PB % | V_d (l/kg) | $T_{1/2}$ (h) | MTB | AM | Exkrece % | Poznámky |
|----------------|------|--------------|---------------|---------------------|------------|---------------|-----------------------------------|
| levomepromazin | 90 | 42 | 15–30 | 3A4, 2D6 | ne | močí | nelineární FK, inhibitor 2D6 |
| haloperidol | 90 | 8–21 | 6–20 | 3A4, 2D6 | ne | M 30, S 20 | |
| melperon | 32 | 7–10 | 6–8 | 3A4, 2D6 | ano | močí | nelineární FK, inhibuje 3A4 a 2D6 |
| flupentixol | 95 | 14 | 35 | játra | ne | stolicí | |
| sulpirid | 40 | 1 | 7 | - | ne | nezměněn močí | |
| amisulprid | 17 | 6 | 12 | - | ne | nezměněn močí | |
| tiaprid | ne | 1,4 | 3 | - | ne | nezměněn močí | nalačno ↑ F |
| klozapin | 95 | 1,6 | 16 | 1A2, 2D6, 2C19, 3A4 | ano | M 50, S 30 | jaterní FPE |
| olanzapin | >90 | 13 | 30 | 1A2, 2D6, 2C19 | ano | M 60 | |
| quetiapin | 83 | 4 | 7 | 3A4 | ano | M 70, S 20 | |
| risperidon | 90 | 1–2 | 3, AM24 | 2D6, 3A4 | ano | M 80, S 20 | |

| | | | | | | | |
|-------------|----|-----|------|----------|------------|---------------|-----------|
| ziprasidon | 99 | 1,5 | 5–10 | 3A4 | ano | M 30, S 70 | jídlo ↑ F |
| aripiprazol | 99 | 5 | 75 | 3A4, 2D6 | ano | M 30, S 70 | |

11.5 TDM antipsychotik

Terapeutické monitorování plazmatických koncentrací AP dosáhlo v posledních letech v klinické praxi širokého využití. Stanovením plazmatických koncentrací léčiva jsme schopni odpovědět na celou řadu otázek, které v případě (nejen) psychiatrických pacientů mohou mít nejrůznější vysvětlení. Díky TDM jsme schopni individualizovat terapii u konkrétních pacientů a tím optimalizovat léčbu.

Mezi základní indikace TDM u antipsychotik patří:

- nedostatečná odpověď na léčbu:
 - příčinou může být non-adherence, která u pacientů se schizofrenií dosahuje až 40 %,
 - dále se může jednat o genetickou odchylku v metabolických enzymech (ultrarychlý metabolizátor),
- špatná tolerance léčby:
 - díky TDM lze rozlišit, zda se opět jedná o genetickou odchylku (pomalý metabolizátor) či interindividuální změnu ve farmakodynamice,
- podání léčiva s úzkým terapeutickým oknem:
 - TDM se pak využívá se především v iniciační fázi léčby pro optimalizaci dávkování – díky TDM jsme schopni vytitrovat dávku do bezpečných a účinných koncentrací (využívá se především u klopazinu),
- pacienti s poruchou eliminačních orgánů:
 - jaterní či renální insuficience,
 - srdeční selhání,
- recidiva při zachování stejné dávky,
 - napomůže odlišit příčinu – např. zda se jedná o non-adherenci či změnu stavu onemocnění (např. vlivem změny denzity receptorů – up-regulace a down-regulace při chronickém podávání AP),
- kombinace s léčivem, která mají interakční potenciál (induktory, inhibitory CYP450),
- změna lékové formy:
 - převedení pacienta z perorální na depotní lékovou formu,
- děti či senioři:
 - změna farmakokinetických parametrů oproti dospělé populaci,
 - odlišná odpověď na léčbu vlivem farmakodynamických změn,

- těhotné a kojící ženy,
 - díky TDM lze u těhotných udržet dávku léčiva na nejnižší možné terapeuticky účinné koncentraci,
 - lze stanovit koncentraci léčiva i v mateřském mléce a na základě výsledků doporučit přerušování či pokračování kojení.

Pro správnou interpretaci plazmatické koncentrace léčiva je nutno, aby v čase odběru bylo dosaženo ustálených plazmatických koncentrací (tzv. steady state), k čemuž jak známo dochází po uplynutí 4–5 biologických poločasů, a odběr plánovat před podáním léčiva (stanovení údolní koncentrace, trough, C_{MIN}), protože tyto údolní koncentrace vykazují nejvyšší variabilitu.

12 Klinická farmakologie antiepileptik

Adriana Papiež, Kristýna Nosková

Kapitola je zaměřena na specifika fenytoinu, valproátu, levetiracetamu a lamotriginu. V dnešní době se čím dál častěji setkáváme s modernějšími antiepileptiky (lakosamid, perampnel a další), nicméně výše zmíněná léčiva jsou stále součástí klinické praxe a zároveň jsou nositeli významných lékových interakcí, nežádoucích účinků či farmakokinetických charakteristik. Přestože se skupina antiepileptik může jevit jako úzkoprofilová (typicky neurologická), s pacienty užívajícími tato léčiva se setkáme v různých medicínských oborech. A protože jde o léčiva s úzkým terapeutickým oknem, je vhodné jejich rizikovost vnímat v širokém kontextu klinických situací. Kapitola si klade za cíl zdůraznit klinicky významné vlastnosti a farmakologická specifika použití antiepileptik, podává přehled o dostupných lékových formách a shrnuje problematiku interakcí a terapeutického monitorování u jednotlivých léčiv. Dále přináší praktický přehled farmakoterapie *status epilepticus* a shrnutí typických nežádoucích účinků antiepileptik.

Předpokládané znalosti:

- Mechanismy účinků antiepileptik.
- Interakční potenciál antiepileptik (s vysokým a nízkým interakčním potenciálem).
- Základní farmakokinetika antiepileptik.
- Základní nežádoucí účinky antiepileptik.

Zkuste si zodpovědět následující otázky nebo odpověď vyhledejte:

1. Jaké jsou indikace antiepileptik mimo epilepsii?
2. Pro která antiepileptika je indikováno TDM?

12.1 Úvod

Antiepileptika, neboli též širší označení antikonvulziva (protikřečová léčiva), jsou heterogenní skupina léčiv, jejichž společným jmenovatelem je použití v terapii a prevenci epileptických záchvatů. Vykazují rozličný mechanismus účinku, díky kterému ve výsledku snižují vznik, šíření a trvání epileptické aktivity v CNS. Vzhledem k různorodosti patofyziologie epileptických záchvatů jsou v klinické praxi běžné (a racionální) kombinace jednotlivých antiepileptik. Užívání antiepileptik je dlouhodobé a v průběhu let může dojít ke změnám jednotlivých léků nebo kombinací. V tomto kontextu je třeba vnímat nežádoucí účinky včetně teratogenity a včetně dlouhodobých nežádoucích účinků (osteoporóza), možnost užití v těhotenství, při kojení apod. Cílem terapie je dosažení a udržení remise. Aktuální doporučení týkající se terapie epilepsie vydává Mezinárodní liga proti epilepsii (International League against Epilepsy), v ČR má zastoupení ve formě odborné společnosti České ligy proti epilepsii.

Dále v textu bude diskutována problematika použití čtyř antiepileptik (fenytoin, valproát, levetiracetam a lamotrigin). Pro rychlou orientaci a zopakování nalezete v Tabulka 12.1 shrnutí jejich nejdůležitějších farmakokinetických vlastností.

Tabulka 12.1: Základní farmakokinetické charakteristiky vybraných antiepileptik

| | eliminace | biologický poločas (h) | vazba na bílkoviny | metabolizace | exkrece | poznámka |
|----------------------|------------|------------------------|--------------------|--|---------------------------------|---|
| fenytoin | 1./0. řádu | 22 (7–42) | 90 % | CYP2C9 (90 %) CYP2C19 (10 %) | primárně žlučí (inaktivní mtb.) | ve stáří se clearance snižuje o 15–20 % |
| valproát | 1. řádu | 10–16 | 85–95 % | glukuronidace (40–50 %) beta-oxidace (40–50 %) CYP450 (10 %) | | vysoká inter- a intra-individuální variabilita |
| levetiracetam | 1. řádu | 7 | <10 % | není výrazně metabolizován | z 95 % renálně | v těhotenství dochází ke snížení sérových koncentrací o 60 %. |
| lamotrigin | 1. řádu | 24–35 | 55 % | glukuronidace | renálně (inaktivní mtb.) | |

12.1.1 Fenytoin

Z Tabulka 12.1 je evidentní, že jediný fenytoin se vyznačuje **nelineární farmakokinetikou (0. řád)** – při nižších sérových koncentracích (<10 mg/l) se uplatňuje kinetika 1. řádu, ale se stoupající koncentrací dochází postupně k saturaci enzymatického systému a kinetika se mění na kinetiku 0. řádu. Z toho plyne, že po saturaci organismu fenytoinem může i malá změna v dávce vést k výrazné změně plazmatických koncentrací léčiva. Dále se se zvyšující se dávkou prodlužuje i biologický poločas. Fenytoin se navíc vyznačuje vysokou inter-individuální variabilitou; to znamená, že pacienti užívající stejnou dávku mohou mít až několikanásobné rozdíly v sérových koncentracích. Z toho důvodu je velmi žádoucí terapeutický monitoring fenytoinu (TDM). Dlouhý biologický poločas způsobuje dosažení ustálených koncentrací až po cca 7–14 dnech podávání stejné dávky. Společně s valproátem patří mezi antiepileptika s vysokou **vazbou na plazmatické bílkoviny** a z tohoto důvodu může být při určitých klinických situacích (např. renální nebo hepatální selhání, kompetice o vazbu albumin v podobě bilirubinu nebo dalších léků, atd.) ovlivněna jejich volná (účinná) frakce. Tyto situace budou popsány níže.

Fenytoin je dostupný ve dvou lékových formách – jako roztok pro intravenózní podání a ve formě tablet. Intravenózní cesta podání se upřednostňuje v případech, kdy je nutné rychlé dosažení cílových koncentrací (*status epilepticus*), nebo v případech, kdy není možné podání *per os*. Jedním z limitujících faktorů použití i.v. fenytoinu je **rychlost podání (maximálně 50 mg/min)**, dále úzké terapeutické okno a nežádoucí účinky, zejména ty kardiovaskulární (hypotenze, arytmie až riziko srdeční zástavy). Tyto nežádoucí účinky jsou způsobeny zejména rychlým podáním fenytoinu, proto je nutné dodržet maximální rychlost i.v. přívodu. Fenytoin se může ředit pouze do fyziologického roztoku (FR); v 5% glukóze (G5%) dochází k precipitaci.

Standardní dávkování

Nasycovací dávka i.v. 15–20 mg/kg (jen pokud je to indikováno, např. probíhající *status epilepticus*, max. 1500 mg). Udržovací dávka 5–7 mg/kg/den, ev. 100–125 mg každých 6–8 hodin (dále dle naměřených plazmatických koncentrací).

Aplikační cvičení:

Navrhněte dávku a ordinaci i.v. fenytoinu pro pacienta (70 kg) s probíhajícím *status epilepticus*.

Řešení:

Nasycovací dávka: 20 mg/kg = 1400 mg; rychlost podání max. 50 mg/min → podat nejrychleji za 28 min. Pamatovat na ředění pouze do FR. Ampule fenytoinu dostupné na trhu obsahují 250 mg léčiva v jedné ampuli, proto je pro jednodušší manipulaci vhodné dávku zaokrouhlit na 1375 mg, což představuje 5,5 ampulí.

1375 mg/50 ml FR podat za 28 min (rychlost 1,8 ml/min), poté 125 mg i.v. á 6 hodin.

TDM fenytoinu

Cílové koncentrace fenytoinu při terapii záchvatů jsou v rozmezí **10–20 µg/ml**. Toto rozmezí platí pro množství celkového (vázaného i volného) fenytoinu a jedná se o údolní koncentrace (před podáním další dávky). Jelikož se ale fenytoin vysoce váže na albumin, existuje řada situací, kdy není optimální řídit se naměřenými celkovými koncentracemi léčiva. V těchto případech by bylo nejvhodnější měření **volné frakce** fenytoinu, ale tuto službu řada laboratoří neposkytuje. Proto existují kalkulátory, které umožňují orientační výpočet volné frakce fenytoinu ev. korekci naměřené koncentrace fenytoinu dle albuminu. Použití takového kalkulátoru si můžete vyzkoušet na následujícím [odkazu](#). Obecný vzorec pro korekci fenytoinu na albumin je následující (Cheng et al. 2016):

$$fenytoin_{korigovaný} = \frac{fenytoin_{naměřený}}{((albumin \times korekční\ koeficient) + 0,1)}$$

korekční koeficient při clearance kreatininu >20 ml/min = 0,275; při clearance kreatininu <20 ml/min = 0,2

Volná frakce fenytoinu, která je zodpovědná také za toxicitu, může být změněna i v případě hyperbilirubinémie, nebo v přítomnosti dalších léčiv vysoce se vázajících na plazmatické proteiny (např. valproát, kyselina salicylová), kdy dochází k vytěsnění fenytoinu z vazby na albumin. V těchto případech je teoretický výpočet volné frakce složitý a doporučuje se stanovení skutečné volné koncentrace fenytoinu. Literatura obecně popisuje, že volná frakce fenytoinu by měla být v rozmezí 1–2 µg/ml.

Aplikační cvičení:

40letý pacient (180 cm, 67 kg) byl přijat na neurologickou JIP z důvodu dekompenzace epilepsie, při příjmu obraz *status epilepticus*. Pacient chronicky užívá valproát. Z pohovoru s rodinou vyplyne podezření na non-compliance; rodina popisuje též abúzus alkoholu a špatnou životosprávu. V laboratorním nálezu je později domněnka non-compliance potvrzena, neboť je naměřená nulová koncentrace valproátu. Pacientovi je podána nasycovací dávka fenytoinu, která je s uspokoivým klinickým s efektem, a dále je podávána udržovací dávka 125 mg každých 8 hodin. Postupně dochází k úpravě stavu. 7. den je provedena kontrola údolní hladiny fenytoinu 9 µg/ml. Byla zkontrolována mimo jiné i hladina albuminu (24 g/l), renální funkce, (v normě) a jaterní enzymy (mírně elevované). Je potřeba úprava dávky fenytoinu?

Řešení:

Je vhodné přepočítat naměřenou koncentraci fenytoinu na albumin. Pokud použijeme výše uvedený kalkulátor, dostaneme výsledek 11,8 µg/ml, což je v terapeutickém rozmezí. Pokud je tedy pacient klinicky bez křečí, není potřeba dávku fenytoinu navyšovat. Vhodnější je zvážit převedení pacienta na jiné antiepileptikum s menším interakčním potenciálem a nižším rizikem nežádoucích účinků. Čistě z farmakologického hlediska není z důvodu elevovaných jaterních enzymů optimální volbou valproát, ale spíše levetiracetam. Při změně antiepileptické medikace je doporučeno podávat dále fenytoin až do dosažení účinných koncentrací levetiracetamu, aby se předešlo případnému reboundu epileptických záchvatů.

Lékové interakce

U fenytoinu je velmi důležitý i vysoký interakční potenciál, který je jedním z limitujících faktorů jeho častějšího použití v klinické praxi. Fenytoin je **substrátem CYP2C9** a minoritně CYP2C19, ale je rovněž silným **induktorem CYP3A4 a CYP1A2**. Snižuje tedy hladinu mnoha léčiv, například amiodaronu, digoxinu, warfarinu, fentanyl, statinů, haloperidolu, nebo jiných antiepileptik, například karbamazepinu.

Ke změně koncentrace fenytoinu může docházet při kombinaci s léčivými ovlivňujícími CYP2C9 (inhibitory: kotrimoxazol, flukonazol, amiodaron; induktory: karbamazepin, rifampicin) a dále při kombinaci s léčivými s vysokou vazbou na plazmatické bílkoviny.

12.1.2 Valproát

Valproát je často používané antiepileptikum dostupné v široké paletě lékových forem – roztoku, sirupu, tablet s prodlouženým uvolňováním, injekčním roztoku pro intravenózní podání. Maximální rychlost podání u i.v. lékové formy je 5 mg/kg/min. Povšimněte si, že ve srovnání s fenytoinem umožňuje rychlé nasycení distribučního objemu pacienta bez rizika projevů závažných nežádoucích účinků. Valproát je možné ředit jak do FR, tak do G5%.

Standardní dávkování

Nasycovací dávka i.v. 30 mg/kg (jen pokud je to indikováno, např. *status epilepticus*, max. 3 g). Udržovací dávka 20–30 mg/kg/den – průměrně 1200–2100 mg/den; dávka se postupně titruje o 5–10 mg/kg ve 3–7denních intervalech. S výhodou lze použít tablety s prodlouženým uvolňováním.

TDM valproátu

Monitoring valproátu je doporučen stejně jako u fenytoinu, protože rovněž nelze předpovědět koncentrace v plazmě na základě podané dávky. Terapeutické rozmezí pro valproát je **50–100 mg/l** a těmto hodnotám by měly odpovídat údolní koncentrace valproátu. Vazba na albumin (cca 90 %) je závislá na dávce a je nasatitelná – při vysokých sérových koncentracích valproátu se procento vázané formy snižuje. Volná (nevázaná) frakce se zvyšuje i v případech jiných klinických situací: ve stáří, v případě chronické jaterní insuficience, v pozdějším stádiu těhotenství a dalších stavech spojených s hypoalbuminemií. Navíc i některá léčiva mají schopnost vytěsnit valproát z vazby na albumin (salicyláty), a tím zvýšit jeho volnou frakci. Ve všech výše popsaných případech by proto bylo optimální měření volné, a ne celkové, frakce léčiva. Také pro valproát jsou k dispozici [kalkulátory](#) pro přibližný přepočtení naměřené koncentrace na aktuální hodnotu albuminu. Výsledky výpočtu volné frakce je však nutno brát s rezervou a, stejně jako u fenytoinu, hodnotit s ohledem na klinický stav pacienta.

Lékové interakce

Jelikož se valproát metabolizuje pomocí CYP450 jen minimálně (10 %), kombinace se silnými induktory nebo inhibitory cytochromu obvykle nevede ke klinicky významnému ovlivnění hladiny valproátu.

Ke klinicky závažné interakci dochází při kombinaci valproátu s antibiotiky ze skupiny **karbapenemů** (meropenem, imipenem, ertapenem). Předpokládaným mechanismem interakce je indukce formace valproát-glukuronidu v játrech a inhibice jeho hydrolýzy na aktivní valproát v kombinaci se zvýšením renální eliminace valproát-glukuronidu. Dochází k velmi rychlému a výraznému poklesu sérových koncentrací valproátu (pokles o 60–100 % za 24–48 hodin). Ukončením podávání karbapenemu nedochází ke spontánní úpravě hladiny valproátu. Po vysazení karbapenemu může trvat 5 až 14 dní než koncentrace valproátu vystoupají na původní hodnoty. Proto je doporučena prevence této interakce, v průběhu trvání interakce je doporučena pečlivá monitorace hladin valproátu a dočasné překrytí pacienta jiným antiepileptikem.

Opatrnost vyžaduje rovněž současné podání **lamotriginu s valproátem** – dochází ke kompetitivní inhibici glukuronidace lamotriginu, což významně prodlužuje eliminační poločas lamotriginu a zvyšuje se tím riziko nežádoucích účinků (Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza).

12.1.3 Levetiracetam

Levetiracetam má oproti fenytoinu a valproátu výhodné farmakokinetické vlastnosti – vyznačuje se lineární farmakokinetikou s nízkou inter- i intra-individuální variabilitou. Vazba na plazmatické bílkoviny je minimální (<10 %), není výrazně metabolizován, hlavní metabolickou cestou je enzymatická hydrolýza acetamidové skupiny, a vyznačuje se proto nízkým interakčním potenciálem. Opatrnost je nutná u pacientů s renálním selháním, kde může docházet ke kumulaci léčiva. Je proto potřebné upravit dávkování dle renální clearance (Tabulka 12.2).

Levetiracetam je, podobně jako valproát, dostupný jak v perorálních lékových formách (tablety, roztok), tak v intravenózní formě. Lze jej podávat, stejně jako valproát, rychlostí nejvýše 5 mg/kg/min a ředit jak do FR, tak G5%.

Převod levetiracetamu z i.v. lékové formy na *per os* formu je jednoduchý, z důvodu téměř 100% biologické dostupnosti perorální formy. Ponechává se stejná dávka i frekvence dávkování, jaké byly nastaveny při intravenózním podávání.

Standardní dávkování

Nasycovací dávka i.v. 30–40 mg/kg (lze až 60 mg/kg, jen pokud indikováno, např. *status epilepticus*). Udržovací dávka 1000–3000 mg/den ve dvou dílčích dávkách (denní dávku lze navýšit až na 4500 mg).

Tabulka 12.2: Dávkování levetiracetamu dle renálních funkcí

| Clearance kreatininu (ml/min/1,73 m ²) | Dávka a frekvence podávání |
|--|----------------------------|
| ≥80 | 500–1500 mg dvakrát denně |
| 50–79 | 500–1000 mg dvakrát denně |
| 30–49 | 250–750 mg dvakrát denně |
| <30 | 250–500 mg dvakrát denně |

TDM levetiracetamu

Vzhledem ke své predikovatelné farmakokinetice (dobrá absorpce, malá vazba na plazmatické bílkoviny, nemetabolizuje se, vylučuje se pouze glomerulární filtrací), snadně změně lékových forem, malému interakčnímu potenciálu a dobrému bezpečnostnímu profilu, není TDM levetiracetamu obecně nutné. Nicméně existují situace, ve kterých nám TDM může pomoci. Příkladem jsou pacienti v kritickém stavu, u kterých může docházet k augmentované renální clearance, v těhotenství, u dětí a seniorské populace. V literatuře lze nalézt nejrozumnější zdroje týkající se požadovaného terapeutického rozmezí, nicméně nejčastěji cílíme na nejnižší koncentrace, při kterých jsou záchvaty pod kontrolou v rozmezí **6–46 mg/l**.

Lékové interakce

Jak již bylo řečeno výše, velkou výhodou levetiracetamu je nízký interakční potenciál. Neovlivňuje koncentrace jiných současně podávaných antiepileptik a současně není ovlivněna ani koncentrace levetiracetamu. Klinicky významná může být kombinace vysokodávkovaného metotrexátu (dávky 500 mg/m² a výše). Levetiracetam interferuje se sekrečním mechanismem v renálních tubulech a výsledkem je snížení clearance metotrexátu a zvýšené riziko toxicity.

12.1.4 Lamotrigin

Na rozdíl od výše zmíněných antiepileptik, lamotrigin není dostupný v i.v. formě. Vazba na albumin je kolem 50 %, nicméně změny v koncentraci albuminu nebo vytěsnění lamotriginu z vazby na albumin nevedou ke klinicky významnému zvýšení plazmatické koncentrace, které by mohlo pacienta ohrozit toxicitou.

Standardní dávkování

Při nasazování lamotriginu je nutné pamatovat na pomalou titraci dávky z důvodu rizika závažných nežádoucích účinků při rychlém nasazení vysokých dávek. Dávkovací schéma (Tabulka 12.3) se liší v závislosti na konkomitantním podání valproátu či ostatních antiepileptik (je tomu tak z důvodu klinicky významných interakcí popsaných níže).

Tabulka 12.3: Postupná titrace dávky při zahajování léčby lamotriginem

| | kombinovaná terapie s valproátem a bez induktorů glukuronidace | monoterapie nebo kombinovaná terapie s antiepileptikem bez vlivu na glukuronidaci | kombinovaná terapie bez valproátu a s induktory glukuronidace |
|-------------------|---|--|--|
| 1. a 2. týden | 12,5 mg 1× denně | 25 mg 1× denně | 50 mg 1× denně |
| 3. a 4. týden | 25 mg 1× denně | 50 mg 1× denně | 50 mg 2× denně |
| udržovací terapie | zvyšovat o 25–50 mg týdně až do dosažení optimálního efektu (100–200 mg/den v 1 nebo 2 dávkách) | zvyšovat o 50–100 mg týdně až do dosažení optimálního efektu (100–200 mg/den v 1 nebo 2 dávkách) | zvyšovat max. o 100 mg týdně až do dosažení optimálního efektu (200–400 mg/den ve 2 dávkách) |

Lékové interakce

Induktory glukuronidace (fenytoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital) snižují plazmatické koncentrace lamotriginu. Při kombinaci lamotriginu s **perorálními kontraceptivy** dochází ke zvýšení clearance lamotriginu a pacientka je ohrožena selháním antiepileptické léčby. Nutná je proto monitorace hladin. Tuto interakci lze do jisté míry ovlivnit i volbou antikoncepce – preferovány jsou jednofázové, které se užívají bez týdenní pauzy, aby nedocházelo k výkyvům plazmatických koncentrací antikoncepce. Významná je i výše zmíněná interakce s **valproátem**, která má vliv i na strategii dávkování lamotriginu. Důležité je zmínit interakci s **karbamazepinem** – po přidání lamotriginu v denní dávce 100 až 200 mg může dojít k vzestupu epoxy-metabolitu karbamazepinu až o 45 %, což zvyšuje riziko projevu nežádoucích účinků karbamazepinu (závratě, ataxie, diplopie, rozmazané vidění a nauzea). Opět je proto při konkomitantní terapii vhodná monitorace plazmatických koncentrací obou léčiv.

12.2 Doporučený postup farmakoterapie u *status epilepticus*

Generalizovaný konvulzivní ***status epilepticus*** je akutní, život ohrožující stav, který vyžaduje neprodlenou léčbu (minimalizace jak morbidity, tak mortality). Je to stav, při kterém dochází k opakované či prolongované záchvatové aktivitě. Riziko komplikací narůstá s délkou trvání záchvatu, zejména při trvání více jak 30 minut. Příčinou je buď *de novo* vzniklá epilepsie či její dekompenzace při chronické terapii (např. vysazení medikace, interakce léků vedoucí ke snížení plazmatických koncentrací antiepileptika atd.). V literatuře lze nalézt celou řadu doporučených postupů pro zvládnutí *status epilepticus*, nicméně my se v dalším textu odkazujeme na postup doporučený Českou ligou proti epilepsii.

Mezi základní postupy u pacienta se *status epilepticus* patří zajištění dýchacích cest, zajištění nitrožilního přístupu (pro podání léčiv, krevní odběry, korekci vnitřního prostředí), EEG monitorace, prevence renálního selhání při myoglobinurii a antiedemátózní terapie (riziko edému mozku u prolongovaného *status epilepticus*). Vzhledem k požadavku na rychlý nástup účinku a rychlé vysycení distribučního objemu, podáváme léčiva vždy v **maximálních**, či **nasycovacích** dávkách.

Lékem **1. volby** jsou benzodiazepiny, jmenovitě diazepam (alternativně lze midazolam). Jejich velkou výhodou jsou možnosti různých cest podání v případě, že se nepodaří zajistit žilní vstup. Lze je podávat intranazálně, intramuskulárně (i.m.) či rektálně (p.r.):

- **diazepam:**

- i.v.: dospělí: 10 mg (v ředění do 5 ml FR) jako rychlý bolus; děti: 0,3 mg/kg/dávku (ředění zůstává stejné);
- p.r.: dospělí: 10 mg; děti: <15 kg 5 mg, ≥15 kg 10mg.

Při intravenózním podání je nutné pamatovat i na možné nežádoucí účinky benzodiazepinů, kterými jsou zejména útlum dechového centra a následná hypoventilace a riziko vzniku hypotenze. V případě rozvoje nežádoucích účinků zahájíme symptomatickou léčbu (volumoterapie, „prodýchnutí“ pacienta pomocí ambuvaku), která bývá dostatečná. Podání antidota (flumazenilu) by mělo být vyhrazeno pro pacienty, u kterých symptomatická léčba není dostatečná.

Vzhledem k pomalé absorpci, není vhodné podání diazepamu intramuskulárně, tudíž, pokud není zajištěn i.v. vstup a není k dispozici rektální léková forma, přistupujeme k i.m. či intranasálnímu podání midazolamu:

- **midazolam:**

- i.m.: dospělí: 10 mg, děti pod 40 kg: 5 mg;
- intranasálně: dospělí: 10 mg, děti: 0,3 mg/kg.

Nedojde-li k ukončení křečí po dobu dalších 5 minut, je indikováno podat 2. dávku benzodiazepinu. Pokud i nadále nedochází k úpravě stavu, je nutné podání 2. linie medikace (5 min po 2. dávce benzodiazepinu).

2. linie:

- **fenytoin:**

- i.v.: dospělí: 20 mg/kg (max. 1,5 g/dávka, max. rychlostí v infuzi 50 mg/min).

Pokud není dostatečný efekt, lze přidat 5 mg/kg. I zde je nutno mít na paměti možná rizika spojená s podáváním i.v. fenytoinu (bradykardie, srdeční zástava, hypotenze a taktéž lokální komplikace („purple glove syndrome“ – bolest, otok a změna barvy v místě vpichu, která se šíří po končetině distálně)).

Alternativou k fenytoinu je valproát, levetiracetam, eventuálně fenobarbital. V případě fenobarbitalu je nutné mít na paměti, že při jeho kombinaci s benzodiazepiny hrozí výrazné riziko hypoventilace a hypotenze.

- valproát: i.v. 40 mg/kg (max. 3 g/dávka, max. rychlostí 5 mg/kg/min);
- levetiracetam: i.v. 40–60 mg/kg (max. 4500 mg/dávka, max. rychlostí 5 mg/kg/min);
- fenobarbital: i.v. 20 mg/kg (max. 1 g, max. rychlostí 50 mg/min).

Nedochází-li i nadále k úpravě stavu (40 min) je nutné zahájit **3. linii léčby**, tedy hlubokou anestezii s definitivním zajištěním dýchacích cest: midazolam, ketamin v anesteziologických dávkách ev. propofol, thiopental.

12.3 Nežádoucí účinky antiepileptik

Osteoporóza – je známo, že více než polovina pacientů dlouhodobě užívajících antiepileptika trpí osteopenií/osteoporózou. Příčinou nepříznivého vlivu antiepileptik je jak přímý útlum kosti (inhibice diferenciacie osteoblastů, snížení mineralizace kosti), tak nepřímý efekt prostřednictvím zrychlení metabolizace vitamínu D (především enzymové induktory) na neaktivní metabolit (rozvíjí se tedy hypovitaminóza D, hypokalcémie a hyperparatyreóza), a snížení produkce testosteronu v Leydigových buňkách. Nejčastější výskyt je u fenytoinu, karbamazepinu, ale též u gabapentinu, pregabalinu, levetiracetamu a lamotriginu.

Vliv na hladinu hormonů – snížená produkce testosteronu a ostatních androgenů, či jejich zvýšená degradace vlivem indukce metabolismu vede u mužů k sexuálním dysfunkcím a poruše fertility. Byly pozorovány změny ve vazbách na proteiny vázající pohlavní hormony (sexual hormones binding globulines). Zvýšený metabolismus byl pozorován též u hormonů štítné žlázy, přičemž vyšší riziko je pozorováno u pacientů se subklinickou poruchou štítné žlázy, tito pacienti obvykle vyžadují substituční léčbu. Nejrizikovějšími antiepileptiky jsou karbamazepin, fenobarbital a fenytoin.

Nežádoucí účinky na CNS – nejčastěji se rozvíjí sedace po iniciální titraci antiepileptika; vzácně se může objevit psychóza, neepileptický myoklonus (nejčastěji po gabapentinu a pregabalinu), akutní dystonie a dyskineze (fenytoin) či parkinsonský syndrom (valproát). Antiepileptiky navozená hyperamonémie, která v nejhrošším případě může skončit pod obrazem encefalopatie, je nejčastěji spojována s valproátem, nicméně elevace amoniaku je popisována i po podání fenytoinu, topiramátu a karbamazepinu.

Hepatotoxicita – většinou se rozvíjí v prvních třech měsících po nasazení terapie. Nejvyšší riziko je při terapii valproátem (1 případ z 35000 léčených), menší u fenytoinu, karbamazepinu a felbamátu.

DRESS – drug-related rash, eosinophilia and systemic symptoms – v minulosti též nazýván „anticonvulsant hypersensitivity syndrome“. Jedná se o závažnou akutní reakci s horečkami, exantémem, eozinofilií a multiorgánovým selháním 1 až 12 týdnů po nasazení léčby. Reakce byla pozorována nejčastěji při terapii fenytoinem, karbamazepinem a lamotriginem. Mortalita je mezi 10–40 %.

Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza – typické projevem bulózního exantému s následnou exfoliací kůže. Často jsou přidružené i jiné systémové symptomy, například postižení kostní dřeně, jater nebo GIT, leukocytóza. Nejčastější výskyt je u **lamotriginu** (při nasazování proto nutná pomalá titrace), dále opět u **karbamazepinu** a **fenytoinu**.

13 Klinická farmakologie cílených léčiv používaných v onkologii

Regina Demlová

Kapitola se soustředí na principy cílené léčby v onkologii, přičemž opakuje nejdůležitější znalosti o mechanismech účinků monoklonálních protilátek a malých chemických cílených léčiv a vysvětluje základní farmakologické rozdíly mezi těmito dvěma skupinami. Rozšiřuje pohled na cílenou léčbu ve smyslu precizní onkologie, využití cílených léčiv při tzv. tumor agnostickém principu protinádorové terapie a zmiňuje úlohu „molecular tumor boards“ a nutnost multidisciplinární spolupráce. Pro pochopení klasifikace cílených léčiv, která vychází nejčastěji z jejich cílového působení, ukazujeme na příkladu jednoho z možných cílů, receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR), stávající možnosti jeho farmakologického ovlivnění. Další cílové struktury a komplexnější přehled v současnosti využívaných cílených léčiv bude doplněn přednáškou k tomuto tématu, důvodem je především fakt, že díky obrovskému pokroku a rozmachu cílené protinádorové léčby každoročně narůstá počet registrovaných cílených léčiv a současně jsou identifikovány nové cílové struktury, na která tato léčiva působí. Okrajově se text věnuje také profilu nežádoucích účinků cílených léčiv v onkologii a důležitosti možných lékových interakcí. Přednáška pak dále doplní informace o tzv. imunoterapii nádorů, která cílí na struktury nacházející se na imunokompetentních buňkách, věnovat se bude zejména léčivům specificky ovlivňujících receptory na povrchu T-lymfocytů, tzv. imunologickým „checkpoint inhibitorům“.

Předpokládané znalosti:

- Buněčný cyklus a jeho fáze.
- Membránové receptory a intracelulární signální dráhy nádorové buňky.
- Základní farmakologie cytostatik – mechanismus účinku, kontraindikace, nežádoucí účinky.
- Základní farmakologie cílených léčiv v protinádorové terapii – mechanismus účinku, nežádoucí účinky.
- Farmakologická specifika biotechnologických léčiv.

Zkuste si zodpovědět následující otázky nebo odpověď vyhledejte:

1. Jaké skupiny cytostatik znáte? Znáte alespoň jednoho nejvýznamnějšího zástupce z každé skupiny cytostatik?
2. Jak se liší chimérická, humanizovaná a plně humánní monoklonální protilátka?
3. Znáte některé cílové struktury nádorové buňky, které se dají farmakologicky ovlivnit, a příklad léčiva, které na ně působí?
4. Jaké jsou nejčastější nežádoucí účinky cílených léčiv inhibujících EGFR a proč?
5. Jaký enzym(y) rodiny CYP450 se podílí na metabolismu imatinibu?

13.1 Úvod

Cílená léčba v onkologii představuje novější skupinu léčiv, která byla vyvinuta na základě hlubšího poznání procesů kancerogeneze a regulačních pochodů nádorových buněk. Díky prudkému rozvoji a širší dostupnosti molekulárně biologických metod v posledních desetiletích byly velmi detailně popsány složité procesy, které v nádorové buňce probíhají a jsou podmíněny několikanásobnými genetickými změnami buňky, které vedou k produkci **aberantních a fúzních molekul RNA a jimi kódovaných proteinů**. Jimi se nádorové buňky liší od zdravých buněk. Na základě těchto poznání byla nastolena cesta hledání nových léků, které by tyto signální cesty ovlivnily. Cílená protinádorová léčba se zaměřuje právě na ně a představuje novou generaci léčiv, která na rozdíl od cytostatik nezasahují a nepoškozují genetickou informaci buněk, ale zasahují o několik úrovní níže, v oblasti proteinů s regulačními a signálními účinky. To je odlišuje od standardních cytostatik, která poškozují DNA nádorových buněk neselektivně, tedy bohužel i DNA buněk zdravých. Z tohoto důvodu se také liší charakter, četnost a intenzita nežádoucích účinků cytostatik a cílené léčby (viz níže). Je důležité říci, že cílená léčiva nevytřsnila, ale spíše doplnila cytostatickou léčbu – poměrně často jsou podávány kombinační režimy cytostatik a cílených léčiv (např. paklitaxel, doxorubicin a trastuzumab v léčbě metastazujícího karcinomu prsu, nebo 5-fluorouracil, leukovorin, oxaliplatin a cetuximab nebo panitumumab v léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu). Pokud je však určitá molekulární změna silným "hybatelem" biologie nádoru, což znamená, že přežití nádorové buňky je vysoce závislé na onkogenních drahách kódovaných konkrétní patogenní mutací, může být cílená monoterapie rovněž vysoce účinná (např. imatinib u bcr/abl pozitivní chronické myeloidní leukemie nebo erlotinib, gefitinib, afatinib, osimertinib u EGFR-mutovaného nemalobuněčného karcinomu plic).



K zamyšlení

Zkuste se zamyslet a charakterizovat mechanismus účinku cytostatik paklitaxelu a docetaxelu. Na základě znalostí základní farmakologie uveďte cílovou strukturu monoklonální protilátky trastuzumabu.

Kromě farmakologického cílení na struktury, které se nachází na povrchu nádorových buněk nebo farmakologického ovlivnění intracelulární signální dráhy nádorové buňky, se v léčbě nádorů v posledních letech významně uplatňují také **monoklonální protilátky, které ovlivňují cílové struktury imunokompetentních buněk**, zejména T-lymfocytů. V klinické praxi se úspěšně uplatňuje farmakologické ovlivnění „tlumicích“ receptorů, především proteinu programované buněčné smrti (PD-1) nebo cytotoxického T-lymfocytárního antigenu-4 (CTLA-4), které bývají označovány také jako kontrolní body imunitní reakce (checkpoints). Nádorové buňky jsou schopny pomocí specifických ligandů aktivovat, a tím zastavit imunitní reakci. Checkpoint inhibitory (inhibitory PD-L1/PD-1 nebo CTLA-4) se zaměřují právě na tyto cílové struktury a jejich inhibicí se obnovuje imunologická odpověď cytotoxických T-lymfocytů proti nádorovým antigenům. O této tzv. „imunoterapii“ nádorů se podrobněji dozvíte v rámci přednášky k tomuto tématu.

13.2 Biologická a cílená léčba, monoklonální protilátky a „small drugs“

Na úvod je také potřeba vysvětlit rozdíly mezi pojmy biologická léčba a léčba cílená, které se někdy nesprávně zaměňují. **Biologická léčiva** jsou pojmem širším, jsou odvozena od přirozených, tělu vlastních molekul, nejčastěji proteinů, jsou vyráběna biotechnologickými rekombinantními postupy, mají velmi složitou terciární a kvartérní strukturu a vysokou molekulovou hmotnost. Radíme mezi ně hormony (příkladem inzulin, růstový hormon), růstové faktory (příkladem G-CSF, erythropoetin, oktreotid/lanreotid) a zejména celou škálu monoklonálních protilátek, využívaných nejen v onkologii, ale i léčbě řady dalších, zejména autoimunitně podmíněných onemocnění. Název cílená léčiva je odvozen z anglického názvu „**targeted therapy**“, v onkologii zahrnuje protinádorová léčiva, jejichž mechanismus účinku je jiný než necílené poškozování nukleových kyselin, jak již bylo vysvětleno v úvodu. Patří sem dvě velké skupiny léčiv, a to jak výše zmíněné biologické **monoklonální protilátky** (-mAbs), které cílí na určitý buněčný proces s cílem poškodit dominantně buňky nádoru (případně jeho mikroprostředí) a minimálně ovlivnit buňky zdravé. Druhou velkou skupinou jsou syntetické látky chemického původu, léčiva o nevelké molekulové hmotnosti, jejichž cílem je obvykle zablokovat aktivní centrum některého regulačně důležitého enzymu v rámci intracelulární signální kaskády v nádorové buňce. V anglické literatuře se tyto léky velmi často nazývají termínem **small drugs** (-nibs). Srovnání biologických léčiv a syntetickou cílenou léčbou nabízí Tabulka 13.1.

Tabulka 13.1. Rozdíly mezi biologickými léčivy a syntetickou cílenou léčbou

| základní charakteristiky | biologika | malé molekuly |
|---------------------------------|--|----------------------------|
| Chemické složení | bílkovina | organické malé molekuly |
| Struktura | známá sekvence, různá 3D struktura a glykosylace | dobře definovaná struktura |
| Molekulová hmotnost | >1000 Da | <700 Da |
| Stabilita | proteáza a citlivost na teplotu | většinou stabilní |
| Podání | parenterální | perorální |
| Biologický poločas | (obvykle) dlouhý | (obvykle) krátký |
| Lokalizace cíle léčiva | buněčná membrána | vnitrobuněčný |

Převzato z Mócsai A., Kovács L., Gergely P. What is the future of targeted therapy in rheumatology: biologics or small molecules? BMC Medicine. 2014;12:43.

13.3 Precizní onkologie, tumor-agnostická terapie a „molecular tumor boards“

Vývoj a zavedení cílených léčiv do klinické praxe umožnil rozvoj precizní onkologie, která využívá technologie z oblasti molekulární biologie a genetiky pro individualizaci léčby nádorových onemocnění. Jako příklad můžeme uvést léčivo, které působí jako inhibitor receptoru EGFR, a které je indikováno pouze u karcinomu plic, u něhož je předem potvrzena přítomnost aktivační mutace v genu pro tento receptor. Jiným příkladem může být podání některého z BRAF inhibitorů u pacientů s maligní melanomem, u kterých byla prokázána BRAF mutace. Precizní onkologie ve smyslu individualizovaného podání léčiv na základě molekulárního testování prediktivních biomarkerů u konkrétních histopatologicky definovaných nádorů je součástí klinické onkologie již více než jednu dekádu a většina

cílených léčiva byla takto také hodnocena v klinických studiích a následně registrována pro konkrétní typ nádoru s danou mutací.

Od tohoto přístupu je ale velmi blízko k otázce, zda by nedávalo smysl použít inhibitor EGFR nebo inhibitor BRAF také u jiných typů nádorů, než je karcinom plic nebo maligní melanom, pokud u nich nalezneme aktivační mutaci v genu EGFR nebo BRAF. V tomto případě bychom již hovořili o tzv. tumor agnostickém přístupu v protinádorové léčbě. Tento přístup nezvažuje histologický původ nádoru, nýbrž jeho indikačním kritériem je právě přítomnost mutace v genu, pro který máme k dispozici cílené léčivo. Aby to bylo možné, je ovšem třeba nejen komplexní genomové profilování nádorů, ale také dostupnost cílených léčiv, jejichž registrace a ideálně i úhrada proběhla na tumor agnostickém principu. První úspěšné případy už máme, ale jsou zatím velmi ojedinělé. V současnosti mají tumor agnostickou registraci například inhibitory NTRK nebo checkpoint inhibitory (anti-PD-L1). V prvním případě je indikačním kritériem přítomnost aktivační fúze genu NTRK, ve druhém potvrzení mikrosatelitní nestability nádoru (MSI). Pokud bychom takto tumor-agnosticky chtěli použít i jiná léčiva, musíme je v současnosti podávat v režimu off-label (viz kapitola 2.4).

Precizní onkologie a zejména pak právě tumor-agnostická terapie vyžaduje nutně multidisciplinární přístup a spolupráci. Tato multioborová spolupráce má v současnosti podobu tzv. molekulárních tumor boardů (MTB), česky lze využít termínu molekulárně-onkologická indikační komise. V této komisi musí být zastoupeny následující odbornosti: klinický onkolog, patolog, molekulární genetik (molekulární patolog), lékařský genetik, klinický farmakolog/farmaceut. Rolí této indikační komise je nalezení vhodného a vysoce individualizovaného léčebného plánu nad rámec standardní léčby, a to na základě vyhodnocení komplexních genomových analýz. MTB jsou v současné době ustaveny ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze, Fakultní nemocnici Brno, Masarykově onkologickém ústavu, Fakultní nemocnici Hradec Králové a Fakultní nemocnici Motol, v ostatních komplexních onkologických centrech jsou zvažovány. Samozřejmě to neznamená, že tato služba je dostupná pouze pro pacienty těchto center, pacienti z jiných center mohou být na jakékoli z těchto pěti center referováni.

13.4 Principy klasifikace cílených léčiv

Představit přehledné rozdělení cílených léčiv je poměrně obtížné, protože didaktická klasifikace těchto léčiv nebyla dosud jednoznačně ustavena. Nejpřehlednější rozdělení vychází z cílového působení jednotlivých léčiv (viz. Tabulka 13.2), přičemž obecně lze mechanismy účinku rozdělit na několik skupin níže. Jistě se lze setkat i s jiným schematickým dělením, neboť uvedené léky se často v mnohém prolínají, navíc signální dráhy pro danou malignitu nemusí plnit výlučně patologickou funkci u tohoto nádoru, ale „zkříženě“ mohou inhibovat i jiné onkoproteiny (např. imatinib není výlučným inhibitorem Bcr-Abl, ale inhibuje i jiné kinázy PDGFR, cKIT). Cílem textu není uvést úplný přehled cílených léčiv, podrobněji bude představen v rámci přednášky k tomuto tématu.

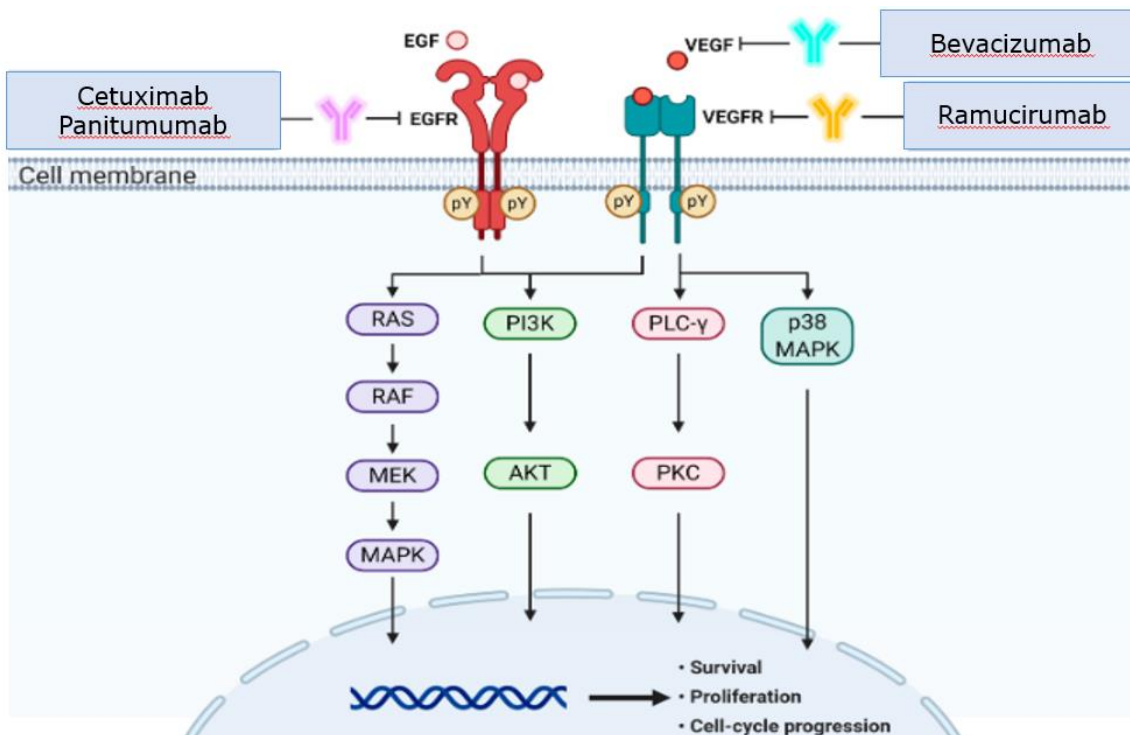
Tabulka 13.2: Přehled vybraných cílených léčiv využívaných v onkologii

| Léčivo | Cíl | Indikace |
|-------------|---|--|
| afatinib | EFGR, HER2 | NSCLC |
| bevacizumab | VEGF | NSCLC, Ca vaječníků, RCC, kolorektální karcinom, Ca prsu |
| cetuximab | EFGR | Ca kolorekta a Ca hlavy a krku |
| crizotinib | MET, ALK | NSCLC |
| dabrafenib | BRAF | melanom, NSCLC |
| erlotinib | EGFR | NSCLC, Ca pankreatu |
| imatinib | Bcr-abl, KIT, PDGFR, SRC | CML, ALL, GIST |
| lapatinib | EGFR a HER2 | Ca prsu |
| palbociclib | CDK-4/6 | Ca prsu |
| pazopanib | VEGFR | RCC, sarkomy |
| regorafenib | VEGFR, TIE2, KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600, PDGFR, FGFR | Ca tlustého střeva, GIST, HCC |
| ruxolitinib | JAK | myelofibróza |
| sorafenib | BRAF, Flt-3, RET, KIT, VEGFR, PDGFR-β | HCC |
| sunitinib | VEGFR, KIT, RET, PDGFR | GIST, pNET, RCC |
| trametinib | MEK | melanom, NSCLC |
| trastuzumab | HER2 | Ca prsu, Ca žaludku |

ALL – Akutní lymfoblastická leukemie, Ca – nádor, CML – chronická myeloidní leukemie, GIST – gastrointestinální stromální tumor, HCC – hepatocelulární karcinom, NSCLC – nemalobuněčný karcinom plic, pNET – pankreatický neuroendokrinní nádor, RCC – karcinom ledviny

13.4.1 Inhibice endogenního ligandu cílového receptoru

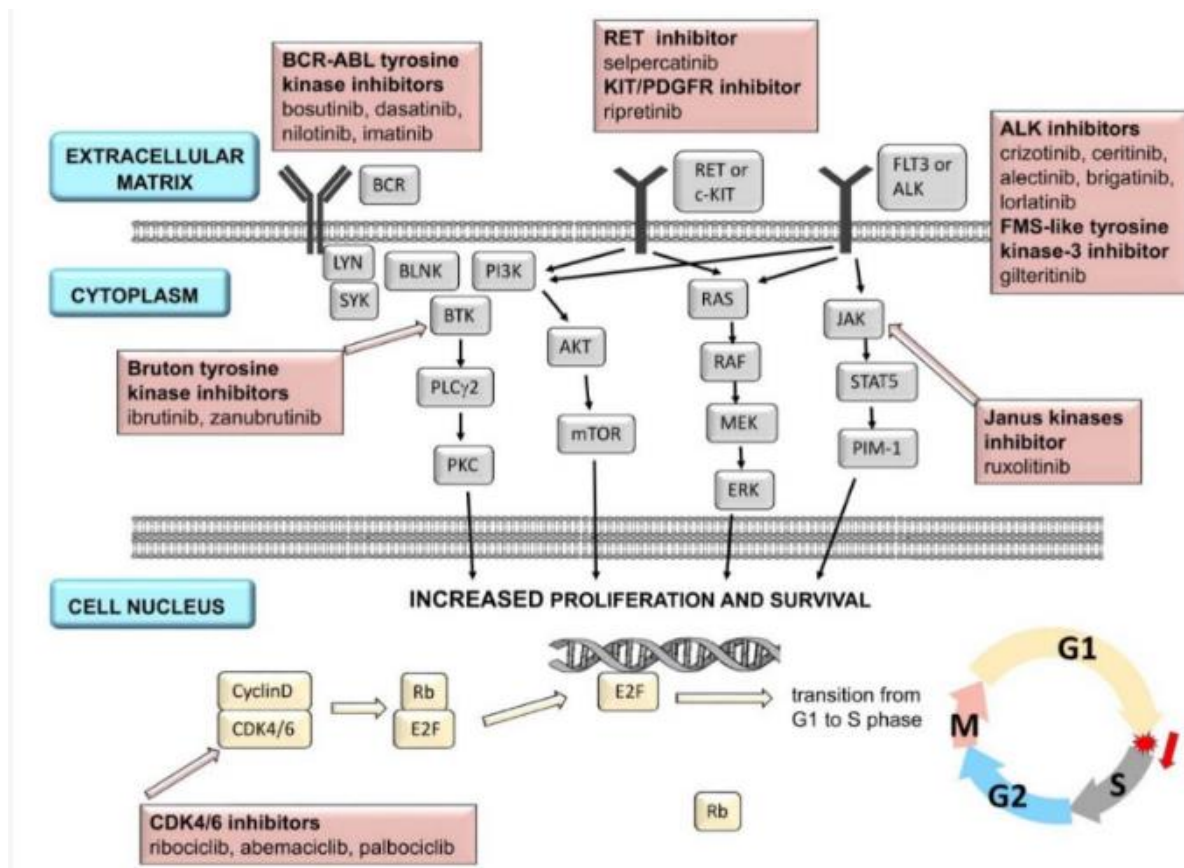
Tímto mechanismem působí látky, které jsou schopny vyvézt a inhibovat endogenní ligand, který po vazbě na specifický membránový receptor spustí sled nitrobuněčných pochodů, označovaných jako transdukční kaskáda (např. bevacizumab jako inhibitor VEGF) (Obrázek 13.1).



Obrázek 13.1: Zjednodušené schéma působení vybraných monoklonálních protilátek v onkologii převzato z Hwang K, Yoon JH, Lee JH, Lee S. Recent Advances in Monoclonal Antibody Therapy for Colorectal Cancers. Biomedicines. 2021; 9(1):39

13.4.2 Inhibice receptorů pro růstové faktory

Takto působící cílená léčiva jsou schopna inhibovat receptory pro růstové faktory, přičemž farmakologicky se může jednat o **monoklonální protilátky, které vykazují afinitu k extracelulární doméně** daného receptoru a současně působí jako jeho **antagonista**. Takto působí řada monoklonálních protilátek (např. cetuximab jako inhibitor EGFR). Druhou možností je inhibice intracelulární domény daného receptoru. Takto působí právě malé chemicky definované **inhibitory tyrozinkinázových receptorů** (např. erlotinib jako EGFR inhibitor) (Obrázek 13.2). Jsou indikovány u léčby nádorů s vysokou aktivitou příslušných receptorů pro daný růstový faktor, které se v rámci precizní onkologie předem, a dnes již rutinně, stanovují.



Obrázek 13.2: Zjednodušené schéma přenosu signálu v buňce a vybrané cíle pro TKI, převzato z Grela-Wojewoda, A.; et al. Cardiotoxicity Induced by Protein Kinase Inhibitors in Patients with Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 2815

13.4.3 Inhibice intracelulární signalizace nádorové buňky

Tato skupina se velmi intenzivně vyvíjí a do klinické praxe byla zavedena celá řada léčiv, která zasahují na některém z míst vnitrobuněčné down-stream signální dráhy. Každá signální molekula má svoji specifickou (proteinovou) kinázu. Některé léky inhibují pouze jeden typ kinázy (selektivní inhibitory) (např. trametinib – MEK inhibitor), jiné (neselektivní) inhibují několik typů kináz současně (např. sorafenib – BRAF, Flt-3, RET, KIT, VEGFR, PDGFR-β).

13.4.4 Inhibice regulačních proteinů buněčného cyklu

Buněčný cyklus představuje velmi komplexní proces, který může být ovlivněn řadou strategií. Jedním z perspektivních léčebných směrů je vývoj malých molekul, které inhibují aktivitu cyklin-dependentní kinázy (CDK) tím, že interagují s vazebným místem pro ATP. Cyklin dependentní kinázy patří mezi hlavní regulátory buněčného cyklu. Jedná se o serin treonin kinázy zodpovědné za fosforylaci a s ní spojenou aktivaci cyklinů. Klíčovým je cyklin D, který je aktivován fosforylovanou formou CDK 4/6. Výsledkem aktivace cyklinů D je fosforylace Rb (retinoblastomového) proteinu, jenž inaktivuje transkripční faktor E2F. Tento proces umožní buňce přejít přes G1 kontrolní bod z G do S fáze buněčného cyklu. Pokud buňka výše zmíněné pochody nedokončí a buněčný cyklus nepřejde do S fáze, dochází k aktivaci apoptózy. Alterace výše popsaného mechanismu vede ke ztrátě regulace buněčného cyklu a ke vzniku hormonální rezistence. V nádorových buňkách karcinomu prsu je častá zvýšená exprese a aktivita Cdk4/6, bývá přítomna i řada mutací genů vedoucích ke zvýšené produkci

cyklinu D. Příkladem inhibitorů Cdk4/6, používaných v klinické praxi jsou palbociklib, ribociclib nebo abemaciclib.

13.4.5 Příklad farmakologického ovlivnění EGFR

Jedním z cílových receptorů, který byl v zájmu časového vývoje cílených léčiv hned v počátcích, je receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR). Na tomto příkladu se pokusíme demonstrovat možnosti farmakologického ovlivnění receptoru pomocí cílových léčiv, která působí některými z mechanismů působení, popsanych výše. **Rodina epidermálních receptorů růstových faktorů (EGF)** zahrnuje 4 známé subtypy receptorů, EGFR známý také jako ErbB-1 nebo HER1, HER2/Neu (ErbB-2), ErbB-3/HER3 a ErbB-4/HER4. Změny v rodině receptorů EGFR často doprovází vznik a rozvoj řady karcinomů a zcela zásadně u nich zasahuje do procesu kancerogeneze. Receptor pro epidermální růstový faktor je přítomen u řady karcinomů a významně se podílí na jejich vzniku. I z tohoto důvodu byl receptor pro epidermální růstový faktor vybrán jako jeden z prvních cílů moderních léčiv.

Aplikační cvičení:

Jedním ze subtypů EGFR receptoru je HER2/Neu (ErbB-2). Jaká znáte cílená léčiva, která jej ovlivňují, a jaké jsou jejich nejčastější nežádoucí účinky?

Řešení

Farmakologicky lze ovlivnit HER2/Neu receptor podáním specifické monoklonální protilátky, inhibující extracelulární doménu receptoru, nebo inhibitorem jeho intracelulární kinázové domény. **Trastuzumab** je monoklonální protilátka proti HER-2/neu, přičemž základním předpokladem úspěšné léčby trastuzumabem je přesné a spolehlivé určení nadměrné exprese HER-2 proteinu nebo genové amplifikace v nádoru. Vyskytuje se u 25–30 % žen s karcinomem prsu a koresponduje se špatnou prognózou onemocnění. Trastuzumab je podle výsledků klinických studií účinný v monoterapii i v kombinaci s chemoterapií u pacientek s časným nebo metastatickým karcinomem prsu a zvýšenou expresí HER-2/neu, dále pak u metastazujícího adenokarcinomu žaludku. Léčba trastuzumabem je obvykle velmi dobře tolerována, závažnějším pozdním nežádoucím účinkem může být kardiotoxicita. Mezi další mABs ovlivňující HER2/Neu patří **pertuzumab, trastuzumab emtansin a trastuzumab deruxtecan**. Poslední dva jmenované jsou konjugáty trastuzumabu a cytostatika emtansinu, resp. deruxtecanu – protilátka zde zajišťuje cílenou distribuci jinak vysoce toxického cytostatika. Nedávno se ukázalo, že trastuzumab deruxtecan přináší prospěch i při nižších hladinách exprese HER2/Neu.

Další léčebnou možností ovlivnění HER2/Neu jsou inhibitory blokující tyrozinkinázovou aktivitu tohoto receptoru. Malé molekuly těchto aktivních látek se kompetitivně vážou na vazebné místo pro makroergní fosfát ATP na intracelulární doménu receptoru. Tím dojde k zablokování fosforylace a přenosu signálu. Lapatinib je duální inhibitor – váže se do vazebného místa pro ATP receptorové tyrozinkinázy jak EGFR, tak u Her2/neu a brání tak autofosforylaci a inicializaci signálu. Je indikován k terapii Her2/neu u karcinomu prsu. Nejčastějšími nežádoucími vedlejšími účinky jsou průjem a kožní toxicita.

Bylo by možné zkombinovat trastuzumab s lapatinibem ke zvýšení protinádorového účinku? Zdůvodněte.

Řešení:

Ano, kombinace lapatinibu a trastuzumabu významně zlepšila patologickou kompletní odpověď (pCR), přežití bez příhody a celkové přežití v léčbě HER2-pozitivního karcinomu prsu ve srovnání se samotným trastuzumabem nebo lapatinibem, protože mají komplementární mechanismy účinku a synergické protinádorové působení u HER2-pozitivního karcinomu prsu.

Aplikační cvičení:

Obdobně je dalším ze subtypů také receptor EGFR1, známý také jako ErbB-1 nebo HER1. Jaká znáte cílená léčiva, která jej ovlivňují?

Řešení

Cetuximab je chimérická monoklonální protilátka, která se kompetitivně váže na extracelulární doménu EGFR (HER1), tímto antagonizuje vazbu dalších možných aktivátorů. Klinické studie s cetuximabem prokázaly velmi dobrou toleranci bez hematologické toxicity. V současnosti je cetuximab využíván zejména v kombinačních režimech s chemoterapií u metastazujícího kolorektálního karcinomu (viz výše). Obdobný mechanismus účinku má humanizovaná monoklonální protilátka **panitumumab**.

Gefitinib je malá molekula, derivát chinazolinu, inhibující tyrozinkinázovou aktivitu EGFR (HER1) s dobrou biologickou dostupností po perorálním podání. Je využíván zejména u pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic progredujícím po selhání chemoterapie. Gefitinib prokázal velmi dobrou toleranci bez hematologické toxicity. Obdobnou látkou je **erlotinib**, u kterého byla prokázána účinnost u karcinomu ovaria, nádorů hlavy a krku a nemalobuněčného karcinomu plic. Nežádoucí účinky jsou podobné jako u gefitinibu, průjem a kožní toxicita.

Jaké nežádoucí účinky bychom mohli očekávat při podání gefitinibu nebo cetuximabu v klinické praxi?

Řešení

Vzhledem k funkci receptoru pro epidermální růstový faktor (regulace fyziologického vývoje epidermis) jsou u obou přípravků popsány kožní nežádoucí účinky jako je akné, vyrážka, svědění.

13.5 Nežádoucí účinky cílených léčiv

Molekulárně cílená protinádorová léčba je zaměřena na struktury, které jsou životně důležité pro nádorovou buňku, přičemž pro zdravou tkáň mají omezenější význam. Obecně lze konstatovat, že cílená léčiva mají ve srovnání s cytostatiky méně nežádoucích účinků, neboť chemoterapie ovlivňuje DNA jak nádorových, tak zdravých buněk. Neznamená to však, že by cílená léčba byla bez nežádoucích účinků, jejich typ, intenzita a závažnost se od cytostatik

liší. Stejně tak se **odlišuje profil nežádoucích účinků monoklonálních protilátek a malých tyrozinkinázových molekul.**

13.5.1 Nežádoucí účinky monoklonálních protilátek

K projevům nežádoucích účinků monoklonálních protilátek mohou vést nejčastěji tři mechanismy, a to reakce na podání cizorodé bílkoviny, reakce na látky uvolněné nádorovými buňkami a ovlivnění funkce buněk zdravých tkání.

Po podání monoklonální protilátky jako látky bílkovinné povahy může dojít k **alergické reakci**, která může být různě závažná, od svědění kůže a kopřivky přes dušnost až po anafylaktický šok. Tyto reakce jsou relativně vzácné a nejčastěji k nim dochází krátce (během několika minut) po zahájení první infuze, proto se u některých monoklonálních protilátek první infuze podává pomalu (i několik hodin) a pacienta je nutno pečlivě sledovat. **Riziko reakce je závislé na podílu cizorodé bílkoviny v protilátce**, u chimérických protilátek (typická koncovka -ximab) častěji než v případě podání humanizovaných (-zumab) nebo plně humánních léčiv (-mumab). V případě jakékoli reakce je nutno infuzi přerušit a pokud je to nutné, léčbu opatrně znovu zahájit, obvykle nižší rychlostí a za pečlivého monitoringu vitálních funkcí. Ke snížení rizika reakce se před podáním některých protilátek podává premedikace kortikoidy nebo antihistaminiky.

Do druhé skupiny patří nežádoucí účinky spojeny s rychlou odpovědí nádoru a rozpadem nádorových buněk, a to zejména při léčbě rychle odpovídajících (fast-responding) hematologických malignit. Jedná se o syndrom z **uvolnění cytokinů** s projevy podobnými jako při alergické reakci, případně o zvýšení hladin některých látek v krvi (kyselina močová, draslík aj.), které mohou vést např. k poškození ledvin.

Pokud je cílová struktura dané protilátky přítomna nejen na nádorových buňkách, ale též na buňkách normálních tkání, může docházet výskytu dalších nežádoucích účinků. Receptory jsou součástí buněčného signálního systému, který řídí pochody také ve zdravé buňce. Vazbou protilátky na receptor může být narušeno specifické fungování buňky, což vede k nežádoucí projevům, které jsou charakteristické pro jednotlivé protilátky, nejčastěji např. kožní vyrážku, průjem, únavu, neurologické příznaky nebo kardiotoxicitu.

13.5.2 Nežádoucí účinky inhibitorů tyrozinkináz

Stejně jako u monoklonálních protilátek i u malých cílených molekul platí, že pokud se cílová struktura nachází nejen na nádorových buňkách, ale též na buňkách zdravých, můžeme pozorovat nežádoucí účinky, jejichž typ závisí na typu cílové struktury (fyziologické funkce). Budou jistě odlišné v případě cílení na receptor pro epidermální růstový faktor a jiné u ovlivnění receptoru pro vaskulární endoteliální růstový faktor. Dále se zmiňujeme o nejčastějších nežádoucích účincích, které mohou doprovázet podání cílených tyrozinkinázových inhibitorů.

Kožní nežádoucí účinky jsou relativně časté. Ačkoliv se nemusí vždy jednat o závažnou komplikaci, vzhledem k lokalizaci a viditelnosti může být tento nežádoucí účinek pacientem subjektivně velmi špatně vnímán. Kožní toxicitu můžeme pozorovat nejčastěji při použití inhibitorů EGFR. Nejčastěji se projevují jako papulopustulózní vyrážka, folikulitida, alopecie, xeróza, pruritus nebo fotosenzitivita. Kožní nežádoucí účinky jsou závislé na dávce a ustupují spontánně po snížení dávky léčiva či přerušení léčby. Ukazuje se však, že míra kožní toxicity může být prediktivním faktorem pro odpověď nádoru na léčbu, což může při správné

komunikaci s pacientem zmírnit jeho vnímání zhoršení kvality života spojené s kožní toxicitou. Stejně tak, adekvátní management kožní toxicity podle doporučených postupů může mít zásadní pozitivní vliv na závažnost kožních nežádoucích účinků.

Multikinázové inhibitory sunitinib a sorafenib mohou vést k **hypotyreóze**. Velmi často jde nejprve pouze o laboratorní abnormalitu předcházející vlastním klinickým symptomům, v některých případech mohou cílené léky zapříčinit zhoršení již existující hypotyreózy.

Aplikační cvičení:

Jak byste postupovali u pacienta s plánovanou léčbou sunitinibem ve smyslu snížení rizika hypotyreózy?

Řešení

Před nasazením sunitinibu do léčby je vhodné provést vstupní vyšetření hormonů štítné žlázy (pomocí sérového TSH) a poté provádět kontroly v pravidelném intervalu.

Jak byste pacienta léčili v případě progredující elevace TSH?

Řešení

Aktuální stav je vhodné konzultovat s endokrinology a případně zahájit léčbu i při pouhé subklinické hypotyreóze, neboť tato často přechází v manifestní hypotyreózu. Samotná léčba samotná spočívá v substituci hormonů štítné žlázy levothyroxinem.

Vaskulární nežádoucí účinky mohou doprovázet léčbu VEGF/VEGFR inhibitory. Jedním z nich je vznik nebo častěji zhoršení **arteriální hypertenze**. Ta je nežádoucím účinkem zejména při použití inhibitorů VEGF/VEGFR, jako bevacizumab, ramucirumab, aflibercept, sunitinib, sorafenib, pazopanib nebo axitinib, případně mTOR inhibitoru temsirolimu. Vzhledem k vysoké incidenci arteriální hypertenze při léčbě VEGF/VEGFR inhibitory je před zahájením léčby nutná kompenzace preexistující arteriální hypertenze a kardiovaskulárních rizikových faktorů jako diabetes mellitus a dyslipidemie. V průběhu léčby je klíčový pečlivý monitoring krevního tlaku. **Kardiotoxicita** může být krátkodobým i dlouhodobým nežádoucím účinkem cílené léčby. Projevy kardiotoxicity mohou mít rozmanitý charakter od asymptomatické či subklinické abnormality (prodloužení QT intervalu, pokles v ejekční frakci levé komory) až po život ohrožující stavy (městnavé selhání srdce, akutní koronární syndrom). Na rozdíl od chemoterapií indukované kardiotoxicity je kardiotoxicita cílené léčby ve většině případů reverzibilní. Mezi cílené léky s největším výskytem kardiální toxicity patří sunitinib, sorafenib, trastuzumab, lapatinib a další léčiva cílená na HER2, bevacizumab nebo ribociklib, který prodlužuje QTc interval. Mezi další nežádoucí účinky mohou patřit výskyt arteriální trombembolie nebo hluboké žilní trombózy.

Gastrointestinální toxicita, zejména průjem, je dávkou limitující nežádoucí účinek cílených léčiv s potenciálem výrazného snížení kvality života pacienta, až s nutností přerušení či ukončení léčby. Patofyziologické mechanismy, které vedou k rozvoji průjmu, zůstávají nedostatečně objasněny. Existují dva základní mechanismy vzniku průjmu v souvislosti s cílenou terapií: přímé poškození sliznice střeva (např. VEGFR inhibitory), nebo poruchy sekrece iontů (sodíkových a chloridových) při použití EGFR inhibitorů.

Dalším nežádoucím účinkem může být **hepatotoxicita**. Vzhledem k tomu, že cílená léčba je ve většině případů indikována pro metastatické onemocnění, je v určité míře přítomna jaterní léze již před zahájením cílené léčby. Toto poškození může být podpořeno dalšími komorbiditami a užívanou medikací pacienta. Kromě obecných doporučení prevence jaterního poškození pro pacienta, je vhodná úprava dávky konkrétního léčiva.

Nejčastější výskyt **hematologické toxicity** můžeme pozorovat u CDK 4/6 inhibitorů, kde toxicita souvisí se samotným mechanismem účinku a je naprosto odlišná od toxicity spojené s chemoterapií. Neutropenie vzniklá při použití CDK 4/6 inhibitorů je dobře zvladatelná pouhým přerušáním aplikace léku. Naopak rozvoj febrilní neutropenie je velmi vzácnou situací. Léčba hematotoxicity spočívá na prvním místě v úpravě dávky cíleného léku, či změně dávkovacího schématu.

Cílená léčba má většinou **nízký až minimální emetogenní potenciál**.

Průvodním symptomem cílené terapie může být také **orální mukositida**, nejčastěji se vyskytuje u mTOR inhibitorů a dále u TKI, kde se může projevit až jako aftózní stomatitida.

Aplikační cvičení:

Jak byste předcházeli vzniku orální mukositidy u pacientů užívajících mTOR inhibitory?

Řešení

Prevence a léčba spočívá v udržování dobré ústní hygieny, v případě již přítomné stomatitidy ve vyplachování dutiny ústní roztokem s chlorhexidinem a dexametazonem, podáváním lokálních či systémových analgetik, a při nedostatečném efektu těchto opatření i úpravou dávky cílené léčby.

Perorálně podávané **tyrozinkinázové inhibitory** vykazují **výrazný interakční potenciál** cestou metabolizace přes cytochrom CYP3A4. Nezapomínejme také na interakce na úrovni absorpce, především s inhibitory protonové pumpy, které mohou významně ovlivnit plazmatické koncentrace tyrosinkinázových inhibitorů (viz kapitola 3.2).

14 Terapie symptomů doprovázejících onkologickou léčbu

Filip Šiška

Podle WHO jsou nádorová onemocnění odpovědná ročně za téměř 1/6 všech úmrtí a jejich prevalence ve světě roste. Vyšší prevalence je způsobena mimo jiné rozvojem strategií, které pomáhají zvládat infekční a kardiovaskulární onemocnění, zachytit nádorové onemocnění v časnějších stádiích (screeningové programy, dispenzarizace jedinců s rizikem rozvoje malignity) a také delším přežíváním pacientů, kteří podstoupí léčbu. Chemoterapie využívající látky se schopností zastavit růst nádorových buněk patří mezi základní modalitы léčby. Jejím primárním cílem jsou rychle se dělící buňky nádoru, ale zároveň má vliv i na ostatní buňky lidského organismu, z čeho plynou i nežádoucí účinky, které musí lékař minimalizovat, aby zabezpečil nejvyšší možný komfort pacienta, případně uchránil pacienta před život ohrožujícími komplikacemi léčby. Je důležité, aby lékař nežádoucí účinky nejenom předpokládal, časně rozpoznal, ale i věděl jak efektivně zasáhnout.

Předpokládané znalosti:

- Mechanismus účinku léčiv užívaných v chemoterapii.
- Neurofyziologie nevolnosti a zvracení (chemoreceptor trigger zone, emetogenní centrum, substance P, serotonin).
- Základní farmakologie antiemetik, antibiotik – mechanismus účinku, nežádoucí účinky, kontraindikace, základní lékové interakce.
- Úloha vápníku v organismu, regulační mechanismy vápníkového metabolismu, etiologie a projevy hyperkalcémie, farmakologické možnosti korekce hladin vápníku.

Zkuste si zodpovědět následující otázky nebo odpověď vyhledejte:

1. Jaké typické nežádoucí účinky se pojí s onkologickou léčbou?
2. Jaké skupiny antiemetik a jejich zástupce znáte?
3. Jaké jsou rozdíly ve farmakokinetice granisteronu a palonosetronu?
4. Jaké podmínky by měla splňovat empiricky nasazovaná antibiotická terapie?

14.1 Antiemetická terapie

14.1.1 Přístup k pacientovi s nevolností a zvracením

Nevolnost a zvracení patří mezi přirozené obranné mechanismy, kterými lidské tělo reaguje v případě, kdy v organismu zachytí potenciálně toxickou látku. Tyto mechanismy jsou zprostředkovány prostřednictvím centrálních receptorů v tzv. chemoreceptor trigger zone, která je lokalizována v area postrema, kde není přítomna hematoencefalická bariéra. Nepřítomnost hematoencefalické bariéry umožňuje snadnou interakci i mezi velkými polárními molekulami a chemoreceptory lokalizovanými v area postrema. V případě, že chemoreceptory zachytí molekulu, dochází k aktivaci tzv. emetogenního centra, které následně vysílá stimuly k dalším strukturám mozku kmene, a tak indukuje samotné zvracení. Emetogenní centrum nepřijímá jen signály z chemoreceptor trigger zone, ale také

z řady dalších receptorů uložených periferně (mechanoreceptory a chemoreceptory gastrointestinálního traktu, vestibulární orgány...) a z limbického systému. Zvracení tedy může být vyvoláno řadou podnětů (např. distenze GIT při ileu, kinetózy, stresem indukované zvracení), a proto k volbě antiemetické terapie musíme přistupovat kriticky, s cílem zjistit vyvolávající příčinu a na základě toho volit vhodnou léčivou látku.

Nutno zmínit, že zvracení jako takové je symptomem, nikoli samotným onemocněním, který dokážeme poměrně úspěšně ovlivnit. Na druhou stranu, úspěšná kontrola emeze by nás neměla odradit od aktivní léčby základní diagnózy, která zvracení vyvolala.

Základem **správné volby antiemetik u akutního zvracení** je samozřejmě kvalitně odebraná anamnéza, fyzikální vyšetření a základní biochemické (mineralogram, CRP) a hematologické vyšetření, ultrazvuk a/nebo RTG břicha. V případech, kdy jsme vyloučili podezření na mechanickou obstrukci, perforaci gastrointestinálního traktu a krvácení do trávicího traktu, mohou být lékem první volby **prokinetika**:

- **Metoklopramid** (jednotlivá dávka 10 mg, maximální denní dávka 30 mg) – volíme především pro možnost parenterálního podání formou pomalého bolusu intravenózně. Ve snaze vyhnout se nežádoucím účinkům by doba mezi dvěma dávkami měla být minimálně 6 hodin. Celková délka terapie by měla být co nejkratší, max. 5 dní. Stejně tak mějme na paměti kontraindikace metoklopramidu dané prostupem přes hematoencefalickou bariéru (např. Parkinsonova choroba, epilepsie). Pacienti s poruchou funkce ledvin a jater by měli mít dávku redukovanou o 50–75 % v závislosti na stupni postižení jednotlivých orgánů.
- **Itoprid** (jednotlivá dávka 50 mg, obvyklá denní dávka 150mg) – v případě, kdy je metoklopramid kontraindikován. Nevýhodou při akutním zvracení je dostupnost pouze perorální formy. Na druhou stranu výhodou itopridu může být možnost jeho dlouhodobého podávání. Patří mezi relativně bezpečné látky a při rozvoji nežádoucích účinků jako je průjem, nebo zácpa, je možné v závislosti na závažnosti dávku přizpůsobit. Naopak při výskytu gynekomastie, galaktorei nebo při abnormálním nálezu v krevním obraze (leukopenie) je nutno léčbu ukončit. Pacienti s poruchou funkce jater a ledvin by měli být monitorováni a při výskytu nežádoucích účinků je nutno dávku redukovat nebo léčbu přerušit.

Pokud terapie prokinetiky není u akutního zvracení dostatečná, přistupuje se buď k záměně lékové skupiny, kdy se podávají v monoterapii **setrony** (5-HT₃ antagonisti) nebo se dávají do kombinace s prokinetiky, jako add-on terapie. Pokud je terapie prokinetiky kontraindikovaná, lékem voby u akutního zvracení jsou setrony. V případě akutního zvracení aplikujeme především setrony s kratším poločasem. Setrony jako velká skupina budou detailně probrány dále v této kapitole.

V případě, kdy terapie setrony či setrony v kombinaci s prokinetiky selhává, je možné rozšířit stávající terapii o NK₁ antagonisty či kortikosteroidy ve formě parenterálního podání.

V případech, kdy vyvolávající příčina pochází z vestibulárních orgánů, mohou být lékem volby **H₁-antihistaminika** (např. **moxastin** nebo **bisulepin**, který má výhodu dostupnosti jak perorální, tak parenterální formy). Výhodou léčby akutního zvracení prostřednictvím monoterapie či kombinace s H₁-antihistaminiky I. generace je současně i vedlejší účinek, a to sedace a zklidnění pacienta. Silné antiemetogenní účinky mají také **kanabinoidy**. Jistý

konkomitantní efekt mohou mít i **analgetika** (např. při bolesti hlavy či břicha) nebo **benzodiazepiny** ke zmírnění úzkosti a nauzey.

Symptomatická léčba zahrnuje zejména rehydrataci (perorální náhrada vody, glukózy a iontů, ev. parenterální rehydratace s korekcí iontových ztrát: roztoky s glukózou, sodíkem a draslíkem) a úprava dietního režimu.

V ideálním případě se snažíme předcházet vzniku akutního zvracení, a to jeho prevencí, kdy podáváme antiemetika ještě před rozvojem samotné nauzey a emeze. Je třeba mít na paměti, že **profylaxe nevolnosti a zvracení je vždy účinnější než léčba rozvinutých příznaků.**

14.1.2 Chemoterapií indukovaná nauzea a vomitus

Chemoterapií indukovaná nauzea a vomitus (CINV) patří mezi nejčastější nežádoucí účinky doprovázející terapii cytostatiky, především konvenčními. Jde o nežádoucí efekt, který výrazně ovlivňuje přežívání pacienta, jeho adherenci k léčbě a celkovou kvalitu života. V tomto případě je na místě zasáhnout již profylakticky. Důležitost profylaxe nespočívá jenom v ochraně pacienta před zbytečnými stresovými situacemi, ale je také důležitá pro efektivitu antiemetické terapie jako takové. Účinek antiemetik je totiž vyšší při preventivním než při léčebném podání (podle potřeby). Prodělaná nevolnost nebo epizody zvracení po chemoterapii jsou zdrojem anticipační nauzey a zvracení.

Emetogenita onkologické léčby závisí na emetogenním potenciálu jednotlivých léků (Tabulka 14.1) a na individuálních rizikových faktorech. Při kombinované chemoterapii se obvykle emetogenita řídí nejvíce emetogenní látkou a obvykle je vyšší než u monoterapie. Individuální rizikové faktory nemocného by měly být zahrnuty v rozhodovacím procesu o nastavení antiemetické terapie. Mezi faktory, které zvyšují riziko CINV patří:

- věk (<50 let),
- ženské pohlaví,
- dřívější zvracení (při kinetóze, po lécích, ...),
- anxiózní pacient, zvracení po předchozích cyklech léčby,
- generalizované nádorové onemocnění.

Naopak nižší riziko mají starší pacienti, muži a pacienti, kteří pravidelně konzumují alkohol.

Tabulka 14.1: Emetogenita vybraných protinádorových léků podle MASCC/ESMO 2016

| Vysoká emetogenita | Střední emetogenita | Nízká emetogenita | Minimální emetogenita |
|--|--|--------------------------|-----------------------|
| AC kombinace | Cyklofosfamid (<1500 mg/m ²) | Etoposid | Asparagináza |
| Cisplatina | Doxorubicin | Gemcitabine | Bevacizumab |
| Cyklofosfamid (>1500 mg/m ²) | Oxaliplatina | Fluorouracil | Bleomycin |
| Ifosfamid (>2 mg/m ²) | Epirubicin | Paclitaxel | Rituximab |
| Karboplatina (AUC>4 mg/ml×min) | Irinotekan | Trastuzumab- emtansin | Vinblastin |

AC – doxorubicin + cyklofosfamid , AUC – plocha od křivkou (Area Under the Curve)

CINV rozdělujeme na akutní, opožděné, anticipační, průlomové a refrakterní (Tabulka 14.2).

Tabulka 14.2: Typy nevolnosti a zvracení po protinádorové léčbě

| Typ zvracení | Charakteristika |
|--------------------|---|
| Akutní | do 24 hodin od zahájení chemoterapie |
| Opožděné | 2.–5. den od zahájení chemoterapie |
| Anticipační | před zahájením dalšího cyklu |
| Průlomové | zvracení vzniklé přes optimální profylaxi |
| Refrakterní | přetrvávající i po záchranné antiemetické léčbě |

Akutní zvracení je způsobeno nejenom detekcí chemoterapeutika nebo jeho metabolitu v chemoreceptor trigger zone, ale také uvolněním serotoninu a substance P z enterochromafinních buněk žaludeční sliznice, které stimulují vagová aferentní nervová vlákna a informace se tak šíří do emetogenního centra. **Opožděné zvracení** je stimulováno zejména substancí P uvolněné ze sliznice gastrointestinálního traktu, ale informace se přenáší méně myelinizovanými vlákny, a tedy pomaleji. **Anticipační zvracení** není doposud dostatečně vysvětleno, předpokládá se zapojení limbického systému na základě negativní zkušenosti z prodělané nevolnosti a zvracení. Každý typ zvracení tak má trochu odlišnou terapeutický přístup.

14.1.3 Antiemetická terapie v onkologické léčbě

Spektrum antiemetik v profylaxi CINV vychází z výše zmíněné patofyziologie; využívají se zejména antagonisté serotoninu na 5-HT₃ receptorech (setrony) a NK₁-inhibitory blokující účinek substance P v kombinaci s dexametazonem jako zástupcem glukokortikoidů.

Setrony patří ke standardní profylaxi při chemoterapii a mohou být podány enterálně (perorálně, dispergovatelná tableta v ústech) nebo parenterálně (intravenózně). Setrony působí především na akutní formy CINV, kromě palonosetronu, který působí i na opožděné zvracení. Dávka setronů nemusí být upravena při poruchách funkce jater a ledvin.

- Doporučován je **ondansetron** v dávce 8–16 mg každých 12 hodin. Intravenózní podání je možné pomalým bolusem při dávce 8 mg, při vyšších dávkách se doporučuje podání infuze s minimálně 15 minutovou aplikací (riziko prodloužení QT intervalu). Ondansetron má na rozdíl od ostatních setronů významný interakční potenciál – především na CYP 3A4.
- Dalším zástupcem je **granisetron** v dávce 1–3 mg za den podávan intravenózně v krátké infuzi. Delší biologický poločas granisetronu poskytuje určitou výhodu oproti ondansetronu. Při srovnání s ondansetronem vykazuje granisetron srovnatelnou účinnost.
- Novějším zástupcem je **palonosetron**, který má vysokou afinitu k 5-HT₃ receptorům a vyvolává jejich internalizaci, proto jeho účinek přetrvává až 5 dnů. Palonosetron na rozdíl od ondansetronu a granisetronu nezpůsobuje výrazné prodloužení QT intervalu.

Kromě prodloužení QT intervalu patří mezi nežádoucí účinky setronů zácpa a bolesti hlavy. Tyto nežádoucí účinky jsou obvykle přechodné a neměly by vést k vysazení z premedikace.

Podání setronů v monoterapii při profylaxi CINV je účinné jenom u 50 % pacientů, proto nejsou dostatečné u středně a vysoce emetogenních režimů, kde využíváme kombinace antiemetik s různým mechanismem účinku, např. NK₁-inhibitory, glukokortikoidy.

NK₁-inhibitory patří k profylaxi při vysoce emetogenní chemoterapii nebo jako posilující medikace v případě v minulosti dokumentované CINV. NK₁-inhibitory se nepodávají nikdy jako monoterapie, ale vždy v kombinaci s dalšími antiemetiky.

- **Aprepitant** se podává perorálně v 3denním režimu s úvodní dávkou 125 mg v den 1 a dávkou 80 mg v den 2 a 3.
- Intravenózní alternativou je prolečivo **fosaprepitant**, který se podává jednorázově v dávce 150 mg pomalou infuzí.
- **Netupitant** (v jednotlivé dávce 300 mg) s palonosetronem (0,5 mg) je fixní kombinace. Obě látky mají dlouhý biologický poločas – jedna tobolka je podávána pro celý cyklus chemoterapie, musí však být podána 1 hodinu předem a maximální koncentrace obou léčiv v plazmě je dosaženo až za 5 hodin. NK₁-inhibitory jsou inhibitory CYP3A4 – v rámci dávek cytostatik toto není významné, nicméně při souběžném podávání dexametazonu se doporučuje redukovat jeho dávku o 40 %.

V případě režimů se středním a vysokým emetogenním potenciálem je doporučeno potencovat antiemetický efekt setronů a NK₁-inhibitorů podáním **glukokortikoidů**:

- Mechanismus účinku **dexametazonu** v indikaci profylaxe CINV nebyl doposud spolehlivě vysvětlen. Klinicky však zlepšuje odpověď na antiemetickou terapii a snižuje riziko opožděného zvracení. Dostupné jsou perorální i intravenózní formy, přičemž dávka by měla být volena podle emetogenity chemoterapeutického režimu. Obvyklé dávkování při profylaxi akutního CINV je mezi 8–20 mg v jedné dávce (v závislosti na emetogenních faktorech pacienta, doplňkové premedikaci, atd.). V případě profylaxe opožděného CINV volíme nižší dávky. Dexametazon je v zásadě léčivo s bezpečným profilem, hlavně u takto krátkodobého podávání. U prediabetiků a diabetiků by měl být kladen důraz na sledování glykémie pomocí glykemického profilu v průběhu chemoterapie, při které je podán dexametazon v premedikaci.

Dále je možné rozšířit léčbu CINV o H₁-antihistaminika (viz výše) či inhibitory protonové pumpy (Tabulka 14.3).

Terapie průlomového a anticipačního zvracení je nad rámec této kapitoly a bude probrána v rámci přednášky spolu s využitím tzv. olanzapinového antiemetického režimu.

Tabulka 14.3: Možné schéma antiemetické profylaxe v režimu s vysokou emetogenitou

| Skupina | Zástupce | Akutní fáze (den 1 – před podáním chemoterapie) | Opožděná fáze (den 2–3) |
|---|-------------|---|-------------------------|
| 5-HT ₃ inhibitor | granisteron | 1–3 mg iv./p.o. | - |
| kortikosteroid | dexametazon | 12–16 mg iv./p.o. | 8 mg iv./p.o. |
| ± NK ₁ antagonista | aprepitant | 125 mg p.o. | 80 mg p.o. |
| ± inhibitor protonové pumpy/ H ₂ antihistaminikum | pantoprazol | 40 mg iv./p.o. | 40 mg iv./p.o. |
| | famotidin | 20 mg iv./40 mg p.o. | 20 mg iv./40 mg p.o. |

Aplikační cvičení:

30letá pacientka s lokálně pokročilým triplenegativním karcinomem prsu je indikována k podání neoadjuvantní chemoterapie v režimu AC (doxorubicin, cyklofosfamid). Při odběru anamnézy uvádí diagnostikovanou úzkostnou poruchu, jiná onemocnění neguje.

Které další faktory byste měli vzít do úvahy při rozhodování o stanovení vhodné antiemetické profylaxe?

Jaká by měla být optimální antiemetická profylaxe u této pacientky?

Jaké dávkování antiemetické profylaxe byste zvolili?

Řešení

Rizikové faktory jsou ženské pohlaví, věk a úzkostná porucha. Další dotazy by tedy měly směřovat ještě minimálně k abúzu alkoholu a k výskytu nevolnosti a zvracení v minulosti.

Režim AC je režim s vysokým rizikem CINV. Volená by teda měla být premedikace ve složení setron, dexametazon s využitím aprepitantu už od prvního cyklu. Vzhledem k diagnóze úzkostné poruchy je možné přidat do premedikace i benzodiazepiny, v tomto případě bychom ale měli znát chronickou medikaci pacientky.

Vzhledem na množství rizikových faktorů by měly být zvoleny **vyšší dávky** antiemetické profylaxe. Například granisetron 3 mg i.v., dexametazon 20 mg iv. nebo 12 mg iv. v případě využití aprepitantu 125 mg p.o. Rozhodně by neměla chybět ani profylaxe opožděného zvracení: dexametazon 8 mg p.o./iv. a aprepitant 80 mg p.o. den 2–3.

14.2 Febrilní neutropenie

14.2.1 Definice, rizikové faktory pro febrilní neutropenii

Febrilní neutropenie (FN) je stav, při kterém u onkologického pacienta stoupne teplota nad 38 °C na více než 1 hodinu nebo stoupne 2× za 12 hodin nad 38 °C a zároveň je počet neutrofilů $\leq 0,5 \times 10^9/l$, nebo pod $1,0 \times 10^9/l$ s předpokládaným dalším poklesem. Každý pacient s dokumentovanou FN by měl projít detailním vyšetřením zahrnujícím fyzikální nález, laboratorní testy (biochemie, krevní obraz, CRP...), zobrazovací metody (RTG srdce a plíce), mikrobiologické vyšetření (hemokultury, stěry z kožních defektů, moč). Další zobrazovací metody (např. UZ břicha) a serologické nebo molekulární metody (např. Pneumocystis jiroveci, HSV1, respirační viry) indikujeme na základě projevů infekce.

FN je jedním z nejnebezpečnějších nežádoucích účinků systémové chemoterapie a vyžaduje okamžité vyhodnocení rizika a léčbu, aby se předešlo závažným, a dokonce i fatálním následkům. Ve většině případů pacienti vyžadují hospitalizaci a intravenózní podání antibiotik. Některé vybrané případy lze léčit doma perorálními léky, k tomu je však nutná stratifikace rizika na základě individuálních faktorů (počet neutrofilů $> 0,5 \times 10^9/l$, lymfocytů $> 0,4 \times 10^9/l$, maximální teplota < 39 °C, bez symptomů sepse, očekávaná délka neutropenie méně než 5 dní, absence významných komorbidit,...). Pacienti splňující tyto podmínky (low-risk pacienti) mohou být léčeni v domácí péči za předpokladu spolupráce pacienta, který je v domácnosti

pod stálým dohledem a má možnost se kdykoliv dostavit do zdravotnického zařízení. V opačném případě je indikována hospitalizace (high-risk pacienti).

14.2.2 Úvodní empirická léčba

Pacienti v úvodu léčby před stanovením bakteriální citlivosti by měli obdržet širokospektrou antibiotickou terapii. U low-risk pacientů v domácí péči obvykle zahajujeme léčbu dvojkombinací antibiotik, například **amoxicilin/klavulanát s ciprofloxacinem**, které jsou dostupné v perorální formě a zabezpečují antibakteriální pokrytí proti nejčastějším původcům FN: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus* sp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, atypické bakterie. U pacientů léčených za hospitalizace zahajujeme léčbu buď výše zmíněnou dvojkombinací s možností podat i.v. i p.o., nebo monoterapií, která svým charakterem pokrývá podobné spektrum jako zmíněná dvojkombinace (např. **piperacilin/tazobaktam**, **cefalosporiny III. generace** nebo **karbapenemy**, všechny pouze i.v.). Výběr vhodné empirické terapie by měl respektovat výskyt typicky rozšířených patogenů, zaznamenaných rezistencí a anamnestických údajů pacienta (např. dlouhodobý pobyt v lůžkovém zařízení, předchozí antibiotická léčba), a tedy je **důležitá spolupráce lékaře s antibiotickým střediskem, oddělením klinické mikrobiologie/infekčního lékařství**.

U pacientů s projevy závažné infekce nebo s rizikem nozokomiální nákazy by léčba měla probíhat na jednotce intermediární či intenzivní péče a výběr antibiotika by měl zahrnovat látky ze skupin **cefalosporinů III./IV. generace (např. cefepim)** nebo **širokospektrých penicilinů (piperacilin/tazobaktam)** nebo **karbapenemů** v kombinaci s **aminoglykosidy (amikacin, gentamicin)** nebo **fluorochinolony (ciprofloxacin)**. Karbapenemy jsou vhodné především při podezření na infekci ESBL+ kmeny (Extended Spectrum Beta-Lactamases). Ciprofloxacin zase při podezření na infekci atypickými patogeny. Při závažných klinických stavech s projevy sepse nebo při zřejmé katetrové infekci (často způsobené gram-pozitivními koky) by k dvojkombinaci měl být přidán **vankomycin**. Pozor je třeba dát na potenciaci nefrotoxického účinku aminoglykosidů, glykopeptidů a chemoterapie (platinové deriváty).

14.2.3 Hodnocení efektu léčby, změna antibiotické terapie

Efekt léčby hodnotíme po 3 dnech nebo při zhoršení stavu podle vitálních funkcí, klinického nálezu, laboratorních testů a na základě výsledků bakteriálních kultivací. V případě, že po 3 dnech přetrvávají febrilie a byl identifikován původce citlivý na zvolenou léčbu, pokračujeme v zavedené terapii (návrat k afebrilnímu období je 2–7 dnů) nebo k betalaktamovým antibiotikům přidáme fluorochinolon nebo aminoglykosid. Při neznámém původci nebo při kultivaci původce rezistentního na zvolenou léčbu upravujeme antibiotickou léčbu – měla zahrnovat cefalosporiny III./IV. generace nebo piperacilin/tazobaktam nebo karbapenem, v kombinaci s aminoglykosidy nebo fluorochinolony.

Další zhodnocení léčby by mělo proběhnout za 2–3 dny. Při febriliích přetrvávajících i po 5–6 dnech při známém původci citlivém na zavedenou terapii pokračujeme v zavedené terapii, případně ukončujeme léčbu glykopeptidy, pokud byly podávány víc jak 3 dny bez zlepšení stavu. Pokud se původce nepodařilo zjistit nebo je původce rezistentní na léčbu, je nutná změna terapie; tato by měla obsahovat aminoglykosid, případně glykopeptid, pokud nebyl použit v předchozím kroku. Při průkazu vankomycin-rezistentního enterokoka (VRE) je indikován **linezolid** (či quinupristin/dalfopristin).

Pro možný podíl mykotické infekce je vhodné nasadit empirickou antimykotickou léčbu, pokud po 5–6 dnech adekvátní antibiotické léčby nedochází ke klinickému zlepšení. Lékem volby jsou **azolová antimykotika**:

- **Itrakonazol** je účinný na kandidy i aspergily, ale neúčinkuje na *Mucor* spp.
- **Vorikonazol** je účinný na kandidy i aspergily.
- **Flukonazol** není účinný na *C. crusei* a jenom omezeně účinný na *C. glabrata*, není účinný na aspergily.
- **Posakonazol** se nejčastěji používá k antimykotické profylaxi.

Lze použít také **echinokandiny**:

- **Kaspofungin** se používá nejčastěji k empirické antimykotické terapii, zejména díky jeho prakticky nulovým nežádoucím účinkům.

V případě podezření na infekce vyvolané aspergilovými kmeny je lékem volby **amfotericin B** v lipidové emulzi (opět s rizikem potenciace nefrotoxicity).

Pokud se klinický stav pacienta lepší, monitorujeme hladinu neutrofilů a antibiotickou terapii ukončujeme nejdříve po 5–7 dnech užívání antibiotik při současné obnově myelopoézy a minimálně 2 afebrilních dnech. Při antimykotické terapii je vhodná minimálně 14denní délka léčby, ale v praxi je nutné hodnocení nálezu prostřednictvím zobrazovacích metod a serologických vyšetření.

14.2.4 Profylaxe febrilní neutropenie

V rámci **primární profylaxe** je důležitá edukace pacienta stran režimových opatření (vyhýbat se nepasterizovaným mléčným výrobkům, špatně omytému ovoci,...), především pokud je očekávána déle trvající neutropenie (> 5 dní) nebo jsou přítomné další imunosupresivní faktory. Po farmakologické stránce je možné zasáhnout pomocí růstových faktorů (G-CSF). V primární profylaxi je aplikace G-CSF indikována, pokud je očekávané riziko FN vyšší než 20 %. Nutná je individuální stratifikace rizika. Ta probíhá na základě zhodnocení myelotoxicity plánované léčby (tabulky incidence FN při daném režimu) a rizikových faktorech ze strany pacienta (přítomnost komorbidit jako CHOPN, diabetes mellitus, srdeční selhávání, malnutrice, věk ≥65 let,...). Při paliativní chemoterapii, která má většinou za cíl jen zmírnit symptomy nemoci, je možný i alternativní postup spočívající v redukci dávky chemoterapie, její odklad nebo použití jiného režimu s ekvivalentní protinádorovou účinností, ale nižším rizikem vzniku FN.

Při **sekundární profylaxi** je doporučováno aplikovat G-CSF, protože epizoda FN je rizikovým faktorem pro výskyt dalších epizod FN. Aplikace G-CSF je obecně doporučena v případě kurativní léčby nebo i u léčby paliativní s prokázaným prodloužením celkového přežití pacientů.

Pojem G-CSF v dnešní době zahrnuje v České republice 3 látky, resp. jedno základní léčivo s různě modifikovanými farmakinetickými vlastnostmi: filgrastim, pegfilgrastim, lipegfilgrastim. Nejčastějším nežádoucím účinkem G-CSF jsou bolesti pohybového aparátu a subfebrilie, které jsou zvládnutelné pomocí běžných analgetik – běžně doporučená je aplikace G-CSF na noc s premedikací paracetamolem. U dlouhodobé a opakované léčbě G-CSF existuje riziko vzniku sekundárních hematologických malignit.

- **Filgrastim** je obvykle podáván denně ve formě subkutánní injekce, i když je možné i intravenózní podání, které však má kratší trvání účinku. Typická denní dávka filgrastimu je 0,5 MIU (5 µg)/kg/den. Terapie filgrastimem by měla pokračovat do doby, než byla překonána nejnižší očekávaná hranice množství neutrofilů a než se jejich počet vrátil zpět do normálního rozmezí. Při obvykle užívaných chemoterapeutických režimech je tato doba i 14 dní, u hematologických malignit i déle. Avšak přechodný efekt na počet neutrofilů je patrný už za 2–3 dny od první aplikace. Nedoporučuje se aplikovat filgrastim 24 hodin před a po cytotoxické terapii.
- **Pegfilgrastim** a **lipegfilgrastim** se aplikují jednorázově výhradně subkutánně v množství 6 mg na jeden cyklus chemoterapie. Opět platí, že aplikace by měla proběhnout za 24 hodin od podání chemoterapie. S ohledem na farmakokinetiku je důležité zmínit, že pegylovaný filgrastim by neměl být podán později než 14 dní před dalším cyklem léčby, proto je vhodné jeho využití u chemoterapii s třítydenními cykly. Nejčastějším nežádoucím účinkem G-CSF jsou bolesti pohybového aparátu a subfebrilie, které jsou zvládnutelné pomocí běžných analgetik – běžně doporučená je aplikace G-CSF na noc s premedikací paracetamolem.



K zamyšlení

Zkuste se zamyslet, proč je nutné dodržet časový odstup mezi podáním chemoterapie a aplikací G-CSF.

Další farmakologické možnosti ovlivnění výskytu FN jako profylaxe pneumocystové pneumonie, profylaktická aplikace antibiotik nebo kortikoidů a redukce cytostatické léčby budou diskutovány v rámci přednášky spolu s riziky nedodržení zásad aplikace G-CSF.

14.3 Hyperkalcémie při maligním procesu

14.3.1 Hyperkalcémie u onkologických pacientů

Je důležité uvědomit si, že příčiny hyperkalcémie jsou rozmanité a i u pacientů s nádorovým onemocněním je třeba zvážit a případně vyloučit nenádorové příčiny (intoxikace lithiem, sarkoidóza, insuficience nadledvin, užívání tiazidových diuretik, vápníku, vitamínů A a D...) a myslet tedy na to, že hyperkalcémie jako taková je symptomem a etiologie by měla být došetřena. V případě nádorové hyperkalcémie je křivka vzestupu plazmatické koncentrace kalcia strmější, takže nemusí docházet k vytvoření nefrolitiázy či urolitiázy. Závažná hyperkalcémie způsobuje polydypsii v důsledku polyurie, zároveň způsobuje i poruchu pasáže zažívacím traktem, a tím nevolnost a zvracení, takže ztrátu vody nelze doplnit zvýšeným příjmem. To způsobí poruchu funkce ledvin. Vyšší koncentrace kalcia způsobují psychiatrické symptomy a kvalitativní či kvantitativní poruchy vědomí, takže kalcium by mělo být vyšetřeno i u pacientů s nově vzniklou psychiatrickou poruchou.

14.3.2 Farmakologická léčba hyperkalcémie

Intenzita léčby by se měla odvíjet od hladiny kalcémie a klinických projevů hyperkalcémie. Hladina kalcia <3 mmol/l je často bez přítomnosti klinicky závažných příznaků. Se vzestupem

kalcemie $>3,0$ mmol/l se prohlubuje intenzita příznaků, deplece tekutin a nastává pokles glomerulární filtrace, může dojít k hypotenzii a celkovému obnovení a ke zpomalení motility trávicího traktu. Na EKG křivce se zkracuje QT interval. V případě, že pacient užívá digoxin, zvyšuje se jeho toxicita.

Počáteční léčba se zahajuje intravenózním podáváním iontových roztoků (např. fyziologického roztoku), které mají upravit hypovolemii. Při podávání krystaloidů je důležité vybrat roztoky, které neobsahují vápník – vhodný je prostý **fyziologický roztok** nebo **některé balancované krystaloidy** (např. Plasmalyte). Naopak nevhodný je Ringerův nebo Hartmannův roztok. Zásadní je přívod sodíku ve velkém objemu, první den často i 3–6 litrů tekutin s ohledem na klinický stav nemocného, nutná je monitorace tlaku (ideálně centrální žilní tlak). Podání **furosemidu** (diuretikum s kalciuretickým účinkem) je sporné a jeho použití má místo zejména u pacientů, u kterých rehydratační léčba způsobila nežádoucí převodnění.

Při léčbě hyperkalcemie jsou standardním lékem **bisfosfonáty** aplikované intravenózně. Pokud se podaří maligní onemocnění zvládnout chemoterapií, je dostačující pouze jedna aplikace bisfosfonátů. Pokud je onemocnění k chemoterapii či k jiné léčbě rezistentní a způsobuje hyperkalcémii, je nutno intervaly mezi nitrožilní aplikací bisfosfonátů stanovit dle vývoje kalcemie. V těchto případech je někdy nutná aplikace i vícekrát do měsíce (častěji, než jsou jejich standardní intervaly při dlouhodobé profylaktické léčbě osteoporózy). V intravenózní formě jsou dostupné: **klodronát, pamidronát, ibadronát, zoledronát**. Všechny bisfosfonáty vykazují více či méně závažnou nefrotoxicitu; renální cesta je zároveň hlavní cestou eliminace těchto léčiv. Proto je nutné renální parametry dobře sledovat a případně včas upravit terapii, opět i v kontextu dalších nefrotoxicích léčiv. V případě bisfosfonátů spočívá úprava spíše než v redukci jednotlivé dávky v prodloužení infuze.

Všechny bisfosfonáty se musí do infuze ředit zásadně roztoky, které neobsahují vápník ani jiné dvojmocné sloučeniny. Důležité je také myslet na to, že hypokalcemizující účinek bisfosfonátů se projeví až za 48 hodin.



K zamyšlení

Z textu je jasné, že bisfosfonáty mohou působit nefrotoxicity. Zkuste se zamyslet, jaké jiné nežádoucí účinky bisfosfonátů se mohou u pacientů vyskytnout a zda je možné jim předcházet.

Denosumab jako protilátka vázající se na RANKL, centrální stimulant osteoklastické aktivity, je indikován zejména u metastatického postižení skeletu v prevenci. Je možné ho ale využít také při hyperkalcémii jako subkutánní injekci v množství 120 mg (dávka je dvojnásobná oproti dávce použité v terapii osteoporózy). Výhodou denosumabu je jeho intracelulární metabolizace, proto není jeho dávkování závislé na funkci ledvin a může tak představovat alternativu pro pacienty s významnou renální insuficiencí.

V terapii hyperkalcemie je také možné využití glukokortikoidů, které snižují tvorbu 1,25-dihydroxyvitaminu D. Jejich využití je v onkologii omezené na hyperkalcémii způsobenou mnohočetným myelomem nebo lymfomy. Vhodné je například podání **prednisonu** v jedné denní ranní dávce 20–40 mg.

15 Perioperační management léčiv

Jitka Rychlíčková

K chirurgickým výkonům, ale i některým typům vyšetření, patří předoperační příprava pacienta, premedikace před výkonem a také zahájení specifické terapie po výkonu (např. antikoagulační profylaxe hluboké žilní trombózy, prevence nauzey a zvracení, terapie bolesti, antibiotická profylaxe). Neméně významnou oblastí je management chronické terapie, pokud je zavedena, ve smyslu ponechání beze změn, dočasného vysazení, či přemostění jinou terapií. Tyto oblasti jsou vysoce inter- a intraindividuálně specifické (závisí na charakteristikách pacienta, charakteru plánovaného výkonu, jeho naléhavosti, atd.) a patří do rukou specialistů. Cílem této kapitoly je spíše upozornit na rizikové lékové skupiny, které periprocedurální management vyžadují a u kterých je naopak zbytečný, u vybraných skupin se pak budeme věnovat konkrétnějším postupům a potenciálním rizikům; dále nastíníme rizika záměn lékových forem například u pacientů bez možnosti perorálního příjmu.

Předpokládané znalosti:

- Enterální a parenterální aplikace léčiv – lékové formy, možné způsoby podání léčiv, rozdíly v průběhu plazmatických koncentrací při jednotlivých způsobech podání, rizika.
- Rebound fenomén, withdrawal syndrom (syndrom z vysazení).
- Základní farmakologie antitrombotik – hlavní skupiny, mechanismus účinku, nežádoucí účinky, kontraindikace, základní lékové interakce.
- Základní farmakologie antidiabetik – hlavní skupiny, mechanismus účinku, nežádoucí účinky, kontraindikace, základní lékové interakce.
- Základní farmakologie léčiv používaných v terapii Parkinsonovy choroby – hlavní skupiny, mechanismus účinku, nežádoucí účinky, kontraindikace, základní lékové interakce.

Zkuste si zodpovědět následující otázky nebo odpověď vyhledejte:

1. Jaké skupiny léčiv Parkinsonovy nemoci znáte?
2. Dokážete popsat rozdíl mezi podáním metoprololu ve formě tablet s okamžitým uvolňováním, tablet s prodlouženým uvolňováním (SR, ZOK) a injekčního bolusu (plazmatické koncentrace v čase, klinický projev)?
3. Jaké nežádoucí účinky jsou typické pro SGLT-2 inhibitory?
4. V čem spočívá riziko antikoagulační terapie v kontextu operačního výkonu a/nebo související analgezie?
5. Jaká léčiva lze použít jako pro podporu motility trávicího traktu?

15.1 Chronická medikace a její periprocedurální management

V kontextu chronické medikace v perioperačním období jsou důležité lékové interakce chronicky užívaných léčiv s anestetiky, či dalšími látkami používanými v premedikaci, peroperačně (např. myorelaxancii) či pooperačně v rámci prevence komplikací (např. antibiotika, antikoagulantia v profylaktických dávkách) a léčby bolesti, nauzey, zvracení.

Většina chronicky užívaných léčiv nevykazuje s výše uvedenými látkami klinicky významné lékové interakce. Mohli bychom zmínit riziko hypotenze při kombinaci některých anestetik s chronicky užívanými antihypertenzivy, či rizika spojená s užíváním inhibitorů monoaminoxidáz v kontextu dalších serotonergně působících léčiv, či vazokonstriktorů. Každopádně lze interakci ověřit pomocí volně dostupných online nástrojů, databází (viz kapitola 3).

Významnějším farmakologickým hlediskem je limitovaná možnost perorálního příjmu v perioperačním období, jejíž délka a striktnost se odvíjí od typu chirurgického výkonu. Odtud vychází několik typů potenciálních otázek, které rozebereme v následujících podkapitolách. Mezi jednotlivými podkapitolami ale mnohdy nebudou ostré hranice – management chronické terapie může být podmíněn, jak již bylo zmíněno, předpokládanou délkou omezení perorálního příjmu; jinými slovy, přístup se bude lišit za předpokladu pouze krátkodobého, jednodenního vysazení léčby a naopak v situaci, kdy je očekávána limitace perorálního příjmu po delší dobu s nutností zajištění přemosťující terapie, hledání alternativního způsobu podání, nebo záměny léčiva apod. I v režimu nil per os (NPO) obvykle může být perorální medikace s malým množstvím vody užita.

15.1.1 Která léčiva by neměla být vysazována?

S touto otázkou úzce souvisí snaha minimalizovat počet léčiv, která má pacient užít i v den operace, či v pooperačním období, kdy může být perorální příjem limitován. Jinými slovy, navzdory obecnému záměru vysadit vše nepotřebné platí, že bychom neměli náhle přerušovat terapii u léčiv s potenciálem k rebound fenoménu a k syndromu z vysazení (pochopitelně za předpokladu, že jsou léčiva užívána po minimální dobu, po které lze zmíněné fenomény už skutečně očekávat). Typicky se jedná o **betablokátory, opioidní analgetika, benzodiazepiny, glukokortikoidy**, nebo některá **antidepresiva**. Především antidepresiva ze skupiny SSRI jsou v perioperačním období poměrně diskutovaným tématem z hlediska zvýšeného rizika krvácení. Konkrétní management se opět bude lišit dle charakteru plánovaného výkonu, dalších rizik krvácení, možnosti a délky předoperační přípravy a také dle užívaného antidepresiva, jeho indikace a stavu pacienta; vše ideálně hodnocené v rámci multioborové spolupráce (psychiatr, anesteziolog, chirurg, klinický farmakolog/farmaceut). Nicméně vysazení SSRI z chronické medikace v perioperačním managementu **není doporučováno**. Dále může být z antidepresiv riziková skupina TCA. Vzhledem k tomu, že mimo jiné inhibují up-take noradrenalinu a adrenalinu, mohou potencovat jejich sympatomimetický efekt a současné podání může vést k hypertenzní krizi. Dále bylo prokázáno, že vykazují zvýšené kardiovaskulární riziko a tudíž by pacienti, kteří TCA chronicky užívají, měli před operací podstoupit kardiologické vyšetření.

Jen pro úplnost – jediným antidepresivem aktuálně dostupným ve formě injekčního roztoku je citalopram, ve formě perorálních kapek je citalopram, escitalopram a vortioxetin; zajímavé by případně mohly být orálně dispergovatelné lékové formy (aktuálně pouze mirtazapin a escitalopram). Jednotlivé lékové formy se liší svou biodostupností (např. citalopram v kapkách má o 25 % vyšší biologickou dostupnost než tabletová forma, ekvivalentních je tedy 16 mg v kapkách k 20 mg v tabletách), před převodem lékové formy je toto třeba ověřit.

Aplikační cvičení

Co by mohlo být podstatou výše zmíněného syndromu z vysazení u antidepresiv?

Řešení:

Patofyziologická podstata syndromu z vysazení není jednoznačná a bylo vysloveno několik hypotéz. Jednou z nich je dočasný relativní nedostatek serotoninu v synaptické štěrbině při náhlém vysazení antidepresiv, kdy postsynaptické receptory zůstávají po dobu dnů až týdnů omezeně aktivní. V případě tricyklických antidepresiv je třeba připočítat také ovlivnění cholinergního systému, kdy náhlé vysazení může stát za relativním nedostatkem dopaminu a parkinsonskými symptomy.

U kterých antidepresiv je riziko syndromu z vysazení nejvyšší a u kterých je naopak riziko nízké?

Řešení:

Odpověď na tuto otázku úzce souvisí s biologickým poločasem antidepresiva, případně přítomností aktivního metabolitu. Nejnižší riziko syndromu z vysazení bychom očekávali u fluoxetinu (biologický poločas 4–6 dní při chronickém podávání, navíc s aktivním metabolitem, norfluoxetinem, s poločasem v rozmezí 4–16 dnů; interindividuální variabilita je podmíněna geneticky polymorfním CYP 2D6 zodpovědným za metabolismus fluoxetinu); nejvyšší riziko může být naopak očekáváno u venlafaxinu (poločas cca 5 hodin) a paroxetinu (poločas cca 24 hodin). Toto potvrzují i observační a randomizované klinické studie.

Jaké symptomy byste očekávali při náhlém vysazení chronicky užívaného venlafaxinu?

Řešení:

Mnemotechnickou pomůckou může být zkratka FINISH:

- **F**lu-like syndrom (malátnost, bolesti hlavy, svalů),
- **I**nsomnie,
- **N**auzea,
- **I**mbalance (nestabilita, vertigo, závratě),
- **S**enzorické poruchy (parestezie, pocit “elektrických výbojů” při pohybu hlavy, rozmazané vidění, poruchy zraku),
- **H**yperarousal (úzkost, agitovanost).

Ideální je samozřejmě co nejrychlejší obnovení terapie (obecně p.o., orálně dispergovatelných tablet, i.v., cestou nasogastrické sondy) formou, která je k dispozici a je u pacienta použitelná.

Do jisté míry překvapivou skupinou léčiv, u které bychom měli zvážit pokračování i v perioperačním období jsou **statiny**, a to především pro jejich pleiotropní účinky, včetně

určitého protidestičkového účinku. Nestatinových hypolipidemik (ezetimib, fibráty) se toto netýká a jejich podávání může být přerušeno.

Rebound fenomén se pak týká i **kyseliny acetylsalicylové** v nízkých, antiagregačních dávkách s následným rizikem excesivní aktivity tromboxanu A2 a sníženou fibrinolýzou. Trombotické příhody se vyskytovaly v průměru do 10 dnů od vysazení kyseliny acetylsalicylové (koronární symptomy v průměru kolem 8. dne, cévní mozkové příhody kolem 14. dne po vysazení). Tyto údaje podporují ponechání kyseliny acetylsalicylové v medikaci i perioperačně. Nicméně vždy je třeba mít na paměti riziko krvácení. Jak rizika trombotická, tak hemoragická by potom měla být vyhodnocována na individuální bázi a podle toho zvolen adekvátní perioperační management. Navíc je třeba zmínit, že u většiny výkonů je na přechodnou dobu zahájena pooperační profylaxe hluboké žilní trombózy nízkomolekulárními hepariny, nebo nefrakcionovaným heparinem. Ani jeden ale neslouží jako účinná náhrada protidestičkového efektu kyseliny acetylsalicylové.

Další léčiva, u kterých je i krátkodobé přerušování terapie problémem, jsou léčiva Parkinsonovy choroby, především tedy **levodopa** (viz níže). A zapomenout bychom neměli ani na **inhibitory acetylcholin-esterázy** v terapii myastenia gravis (např. pyridostigmin) a imunosupresiva v celé řadě indikací (zde bude postup silně individuální, včetně možného přemostění parenterálními formami, či glukokortikoidy).

15.1.2 Léčiva, která by měla být přemostěna

Přemostění (neboli bridging terapie) znamená náhradu chronicky užívaného léčiva typicky s delším poločasem a v perorálních lékových formách léčivem s poločasem kratším, které umožňuje citlivější a rychlejší řízení farmakodynamického účinku, nebo jde o záměnu za léčivo dostupné ve vhodné lékové formě, aby mohlo být aplikováno v perioperačním období.

Typickými léčivy, u nichž se přemostění provádí, jsou **antikoagulancia** (podrobněji popsáno v kapitole 10), neboli náhrada perorálních antikoagulancií – warfarinu či přímých antikoagulancií – heparinem (s.c., i.v.), nebo nízkomolekulárními hepariny (typicky s.c.). Přemostění se ale může týkat i **protidestičkových léčiv**, kdy může být ireverzibilně destičky blokuující kyselina acetylsalicylová dočasně nahrazena reverzibilním inhibitorem s krátkým biologickým poločasem – například indobufenem ($T_{1/2}$ 8 hodin) nebo ibuprofenem. Nicméně tento postup je v klinické praxi poměrně vzácný, zvláště ve srovnání s frekvencí přemostování antikoagulancií.

Antiparkinsonika jsme zmínili již výše. Problematická je především rutinně používaná **levodopa**, která slouží jako prekurzor dopaminu a má biologický poločas pouze kolem 1,5 hodiny, tedy při kombinaci s inhibitory DOPA-dekarboxylázy (benserazid, karbidopa). Takto je podávána ve 3–4 p.o. denních dávkách. Je tedy zřejmé, že perioperační management bude poměrně aktuálním tématem už při krátkodobé nemožnosti perorálního příjmu a jeho cílem pak bude minimalizace komplikací – obecně jsou rizikové motorické problémy včetně respiračních (omezená schopnost toalety dýchacích cest, riziko retence sekretů, komplikující sialorea a dysfagie, riziko aspirace, respiračních infekcí), zvýšené riziko hluboké žilní trombózy, neuropsychické dopady bradykineze od anxiety až po panické ataky a autonomní nestabilita (ortostatická hypotenze, poruchy gastrointestinální motility, močová retence).

Jaké jsou tedy možnosti řešení/přemostění?

- ponechat levodopu (či další antiparkinsonika) co nejdéle je to možné, užít poslední dávku ráno před operací a adekvátně načasovat chirurgický zákrok, obnovit podávání levodopy co nejdříve je to možné (například cestou nasogastrické sondy – zde jen připomínáme interakci levodopy s enterální výživou, resp. proteiny, které významně interferují s transportéry pro levodopu, a připomínáme také interakci s ionty železa);
- využita může být levodopa ve formě *intestinálního gelu*; případně levodopa magistraliter zpracovaná do formy *čípku* a podaná rektálně;
- v parenterální formě není levodopa v běžné praxi k dispozici; jako infuzní roztok je dostupný dopaminergně působící *amantadin*. Přibližný poměr pro ekvivalentní převod levodopy a amantadinu je 1:1, nicméně zcela ekvivalentní převod nemusí být nutný; cílem je především prevence bradykineze, akinetické krize a výše zmíněných komplikací.
- U amantadinu je třeba zdůraznit několik limitů.
 - Jedním z nich je objem roztoku amantadinu (200 mg dávka je obsažena v 500 ml roztoku); objem tedy může být limitující pro pacienty se srdečním či renálním selháním, nebo limitovaným příjmem tekutin z jakéhokoli důvodu.
 - Amantadin se rovněž vylučuje v nezměněné formě renálně a je tedy nutné adjustovat dávku již od poklesu glomerulární filtrace pod 80 ml/min.
 - Amantadin má potenciál k prodloužení QT intervalu.
- Alternativou je převedení na *rotigotin v transdermální náplast* (limitující je samozřejmě riziko nestabilní absorpce při poruchách periferního prokrvení – viz kapitola 8.4). Konverzní faktor pro ekvivalentní převod levodopy je **pouze přibližný** (liší se v jednotlivých fázích nemoci), pohybuje se kolem 30, tj. 300 mg perorální levodopy odpovídá přibližně 8 mg transdermálního rotigotinu (zde není chyba, je to pouze demonstrace nepřesnosti konverzního faktoru). Na tomto místě bychom rádi zmínili následující webový kalkulátor, který může k odhadu dávky rotigotinu pomoci (<http://parkinsonscalculator.com/index.html>).

Některé postupy jsou přenositelné i mimo NPO režim – například lze obdobně postupovat v případě, že pacient není schopen dlouhodobě polykat, či vstřebávat enterálně podaná léčiva. Jinak, perioperačně lze ponechat všechna antiparkinsonika s výjimkou inhibitorů MAO-B (selegilin), u nichž je doporučeno vysazení přibližně 3 týdny před plánovanou operací, opět ale po individuálním posouzení. Za připomínku jistě stojí riziko přebytku dopaminu s potenciálem k oběhové nestabilitě a delirantním stavům.

Dalšími neurologickými léčivy, které určitý perioperační management mohou vyžadovat, jsou antiepileptika (kapitola 12). **Antiepileptika** obecně mají narušit od výše zmíněné levodopy významně delší biologický poločas a také spektrum lékových forem je širší. Proč je o nich tedy v rámci perioperačního managementu vhodné uvažovat? Jedná se o léčiva s úzkým terapeutickým oknem. Pokud je nutné provést přemostění pomocí parenterálních lékových forem (dostupné pro levetiracetam, brivaracetam, valproát, fenytoin, lakosamid), je vhodné ověřit plazmatické koncentrace konkrétních léčiv ještě před samotným převodem čistě pro orientační znalost cílových hodnot. Některá antiepileptika jsou dostupná v lékových formách s prodlouženým uvolňováním; ve chvíli, kdy jsou převáděna na lékové formy bez této technologické úpravy, je nutné upravit také dávkovací interval.

Aplikační cvičení

34letá pacientka (61 kg) je chronicky léčena valproátem v tabletách s prodlouženým uvolňováním (Depakine Chrono) 750 mg 1–0–1 pro epilepsii; na této terapii je kompenzovaná. Aktuálně je u ní plánováno provedení chirurgického výkonu na střevě s předpokladem pooperačního omezení enterálního příjmu.

Jaké kroky by bylo vhodné podniknout? Na jakou lékovou formu by bylo možné pacientku převést (dávka, cesta, frekvence podání), co je vhodné zkontrolovat?

Řešení:

Vhodná je kontrola plazmatické koncentrace valproátu na stávajícím režimu – údolní koncentrace (trough, C_{MIN}) před podáním další dávky, ideálně současně s kontrolou plazmatického albuminu. Podrobněji viz kapitola 12. Tímto získáme představu, na jakou koncentraci v rámci převodu cílit (případně ověříme rovněž compliance).

Alternativními způsoby podání valproátu je infuzní roztok, nebo perorální kapky (v případě, že nebude zcela striktní omezení enterálního podání).

- parenterální podání: biologická dostupnost valproátu po p.o. podání se blíží 100 %; lze tedy vyjít z chronicky užívané dávky, tj. 1500 mg/den, a tuto dávku rozdělit do 2–4 jednotlivých dávek (např. 500 mg po 8 hodinách i.v.), nebo podat kontinuální infuzí (1500 mg na 24 hodin i.v. kontinuálně). Ani v jednom případě není používána nasycovací dávka (loading dose), neboť distribuční objem je vysycen díky chronickému užívání a nyní je změněn pouze způsob podání. Navzdory (prakticky) 100% biologické dostupnosti valproátu při obou typech podání je na místě kontrola plazmatické koncentrace po změně způsobu podání (např. po 2–5 dnech; včetně albuminu) – koncentrace před podáním v případě intermitentního podávání, kdykoli v průběhu dávkovacího intervalu v případě kontinuálního podání.
- enterální podání: biologická dostupnost valproátu po p.o. podání se blíží 100 %. V případě tekuté lékové formy lze očekávat rychlejší absorpci při jednodušší liberaci léčiva z lékové formy a obecně lze ale vyjít z chronicky užívané dávky; důležité je, že roztok/sirup nemá prodloužené uvolňování, a proto může být na místě rozdělení celkové denní dávky do více jednotlivých dávek s cílem udržení vyrovnaných plazmatických koncentrací (např. perorální roztok 300 mg/ml jako 1,25 ml po 6 hodinách). Opět je vhodná kontrola plazmatické koncentrace po změně způsobu podání (např. po 2–5 dnech; včetně albuminu), a to koncentrace před podáním.

V případě jakékoli změny režimu antiepileptik obecně je třeba vedle plazmatické koncentrace sledovat klinickou účinnosti a případný výskyt nežádoucích účinků.

S přemostující terapií se pak můžeme setkat u diabetiků, kdy řada perorálních antidiabetik má být vysazena v den operace, nebo před operací (podrobněji níže). Nicméně i v průběhu hospitalizace může být racionální antidiabetika ponechat vysazená s přemostěním pomocí insulinu dávkovaného na základě glykemického profilu. Hlavním důvodem je riziko nepredikovatelného perorálního příjmu v perioperačním období, akutní pokles renálních

funkcí/akutní renálního selhání, možná potřeba vyšetření pomocí jodových kontrastních látek, apod. Úprava dávky může být žádoucí i u dlouhodobých analog (glargin, detemir, degludek), či premixů.

Čemu bychom v rámci dočasného přerušení (viz níže) a přemostění terapie měli věnovat pozornost, je riziko, že původní medikace nebude pacientovi navrácena (např. z důvodu opomenutí při překlade). Součástí perioperačního managementu medikace by tudíž měla být i tato skutečnost (pečlivý odběr farmakologické anamnézy, např. včetně ověření informací ve sdíleném lékovém záznamu pacienta, popis, proč a s jakým záměrem byla medikace vysazena/přemostěna a čím, aby bylo zřejmé, kdy je možné se k původní medikaci vrátit).

15.1.3 Léčiva, u kterých může být zváženo dočasné vysazení

Dočasné přerušení perorálního podávání léčiv v perioperačním období se může týkat bisfosfonátů, gliflozinů (neboli SGLT-2 inhibitorů), z perorálních antidiabetik pak pochopitelně ještě derivátů sulfonylurey a dalších sekretagog a ev. i metforminu. Obavy se týkají i inhibitorů vaskulárního endotelového růstového faktoru (VEGF), tedy léčiv používaných v terapii onkologických onemocnění. Případně výše zmíněných inhibitorů MAO-B (selegilin). Důvody se ale u jednotlivých skupin diametrálně liší (nejde nutně o přímý dopad farmakodynamického účinku):

- v případě bisfosfonátů je to omezená možnost dodržet režimová omezení doporučená pro jejich užívání a snížení rizik gastrointestinálních nežádoucích účinků (doporučeno 30–60 minut po užití bisfosfonátu setrvat ve vzpřímené poloze) (podrobněji v kapitole 14);
- v případě gliflozinů (SGLT-2 inhibitorů) je rizikový chybějící příjem stravy (např. při NPO), kdy v kombinaci s navozenou glukosurií oslabuje stimulační vliv (ne)požitých sacharidů/glukózy na sekreci inzulínu, dochází ke změně poměru inzulínu a glukagonu a odbrždění glukoneogeneze a tvorby ketolátek, rizikem je pak až euglykemická diabetická ketoacidóza (EDKA) (v rámci perioperačního období se ke sníženému, či chybějícímu příjmu stravy přidávají další faktory pro rozvoj EDKA jako stres, které relativní nedostatek inzulínu prohlubují);
- chybějící příjem při NPO je rovněž důvodem pro dočasné vysazení sekretagog (derivátů sulfonylurey, glinidů) u diabetiků 2. typu, ev. krátce působících analog; účinek těchto léčiv není vázán na vstupní glykémii a mohou tak zapříčinit hypoglykémii;
- v případě metforminu je hlavní obavou jeho kumulace při poklesu renálních funkcí a riziko rozvoje laktátové acidózy, u většiny pacientů bývá vysazen až v den operace a případně v pooperačním období při obavách z porušené exkrece;
- u inhibitorů vaskulárního endotelového růstového faktoru (VEGF, vascular endothelial growth factor) očekáváme poruchu novotvorby cév, remodelace tkáně a hojení; přesný management této terapie podléhá opět individuálnímu zhodnocení, nicméně racionální může být přerušení terapie bevacizumabem 6–8 týdnů před výkonem a obnovení terapie za více než 4 týdny po výkonu (zde je vždy nutná spolupráce s onkologem).

15.1.4 Kdy lze zvážit nasazení další terapie?

Vedle léčiv nasazovaných do terapie v kontextu samotné anestezie a chirurgického výkonu (premedikace, terapie nauzey, profylaktická antibiotika, profylaktická antikoagulace, analgezie, prokinetika), může být žádoucí:

- krátkodobé přechodné nasazení glukokortikoidů ve smyslu tzv. stresových dávek u vybraných pacientů;
- parenterální nutrice, vč. vitaminové a mikroprvkové substituace v případě déletrvajících neschopností enterálního příjmu;
- nasazení statinů u pacientů podstupujících cévní výkony, nebo u pacientů s indikací k zahájení této terapie nezávisle na samotném chirurgickém výkonu (např. diabetes mellitus, ischemická choroba srdeční, ischemická choroba dolních končetin, atd.), ale aktuálně podstupujících větší chirurgické zákroky.
- nasazení inhibitorů protonové pumpy u pacientů s vyšším rizikem aspirace nebo profylakticky u některých typů chirurgických výkonů.

Výše uvedené jsou opět pouze vybrané příklady; není ambicí tohoto textu poskytovat rozsáhlé seznamy léčiv, neboť se jedná o významně interindividuálně rozdílnou problematiku, která patří do rukou specialistů, resp. multioborového posouzení.

Perioperační management farmakoterapie se nemusí nutně týkat pouze léčiv na předpis, naopak zdrojem problémů mohou být volně prodejná léčiva, doplňky stravy, čaje apod., stejně jako abúzus alkoholu či drog. Pečlivý odběr lékové anamnézy tak může preventovat řadu komplikací.

Ve výše uvedeném textu jsme se věnovali perioperačnímu managementu vybraných lékových skupin spíše obecně, nicméně za sdílení stojí následující odkaz, který poskytuje k vybraným lékovým skupinám podrobnější a konkrétnější informace o perioperačním managementu, interakcích s anestetiky a dalšími léčivy používanými v perioperačním období (<https://www.ukcpa-periophandbook.co.uk/>)

Problematika podávání léčiv cestou nasogastrické sondy bude podrobněji rozebrána v přednášce (především z pohledu možných rizik); v přednášce bude také rozebrán vliv léčiv na samotný chirurgický výkon a management medikace v souvislosti s vyšetřeními.