

7-8
2019/158

VYDÁVÁ
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ
SPOLEČNOST
J. E. PURKYNĚ



ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Z OBSAHU:

Klinická farmacie v České republice [Gregorová J.](#)

Vyplatí se bezpečná farmakoterapie?
[Langmaierová K.](#), [Gregorová J.](#)

Inhibitory protonové pumpy
v praxi klinického farmaceuta [Pilková A.](#)

Klinicky významné lékové interakce antiretrovirotik
[Murínová I.](#)

Kombinace mirtazapinu a paroxetinu:
možná klinicky projevená interakce? [Červeňová J.](#)

Management metabolických nežádoucích účinků
everolimu u pacientů s renálním karcinomem
[Gregorová J.](#), [Holečková P.](#), [Žáková K.](#)

Spánek a jeho poruchy v neurologii [Šonka K.](#)

Specifika spánku u žen a jeho poruch [Nevšímalová S.](#)

Precizní psychiatrie – reálná možnost? [Češková E.](#)



NABÍDKA ČASOPISŮ

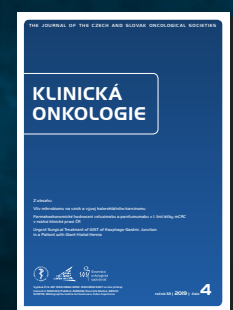
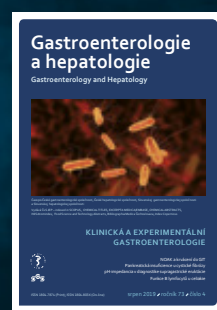
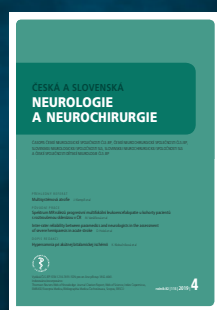
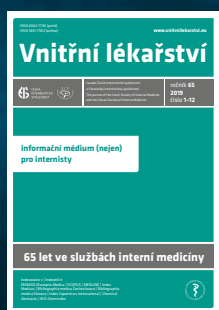
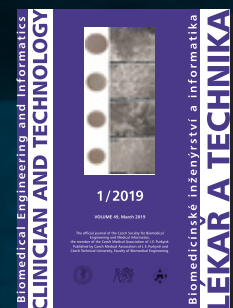
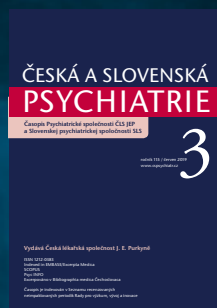
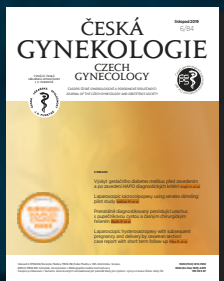
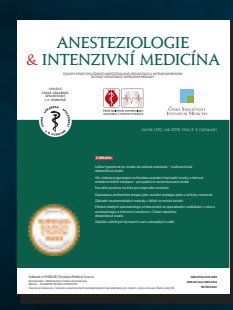
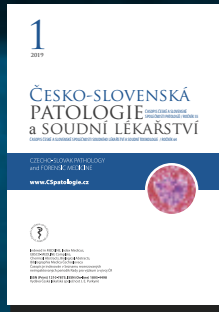
ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI J. E. PURKYNĚ

NAKLADATELSKÉ A TISKOVÉ ODDĚLENÍ ČLS JEP

SOKOLSKÁ 31, 120 26 PRAHA 2

tel./fax: 296 181 805, e-mail: nto@cls.cz

www.cls.cz



VYDÁVÁ
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ
SPOLEČNOST
J. E. PURKYNĚ



ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

OBSAH

Původní práce

Gregorová J., Holečková P., Žáková K. Management metabolických nežádoucích účinků everolimu u pacientů s renálním karcinomem. 300

Přehledové články

Gregorová J. Klinická farmacie v České republice. 267

Langmaierová K., Gregorová J. Vyplatí se bezpečná farmakoterapie? 270

Maříková M., Gregorová J. Specializační a kontinuální vzdělávání v oboru klinická farmacie. 273

Rozsivalová P. Klinický farmaceut v pediatrii: možný přínos? 276

Linhartová A. Podání léčiv nutričními sondami: příklady, pracovní skupina. 279

Pilková A. Inhibitory protonové pumpy v praxi klinického farmaceuta. 282

Murínová I. Klinicky významné lékové interakce antiretrovirotik. 289

Štaša J., Gregorová J., Pauk N. Altepláza v intrapleurální terapii: Co víme a nevíme? 295

Kováčková B. Možnosti farmakologického ovlivnění singultu u pacientů v paliativní péči. 306

Šonka K. Spánek a jeho poruchy v neurologii. 318

Nevšímalová S. Specifika spánku u žen a jeho poruch. 321

Nevšímalová S., Příhodová I. Význam spánkové medicíny v pediatrii. 323

Kazuistiky

Červeňová J. Kombinace mirtazapinu a paroxetinu: možná klinicky projevovaná interakce? 310

Tašková I., Trdlová L. Fatální Stevensův-Johnsonův syndrom: komplikace při hospitalizaci pacienta na gerontopsychiatrii a prostor pro multioborovou spolupráci. 314

Aktuální téma

Češková E. Precizní psychiatrie – reálná možnost? 328

Právo

Fošum P. Princip posuzování a uznávání nemocí z povolání v České republice. 332

Osobní zprávy 331

CONTENTS

Original articles

Gregorová J., Holečková P., Žáková K. Management of metabolic adverse effects of everolimus in patients with renal carcinoma. 300

Review articles

Gregorová J. Clinical pharmacy in the Czech Republic. 267

Langmaierová K., Gregorová J. Is safe pharmacotherapy worthwhile? 270

Maříková M., Gregorová J. Specialization in clinical pharmacy. 273

Rozsivalová P. Paediatric clinical pharmacist: a potential benefit? 276

Linhartová A. Drug administration via feeding tubes: examples, working group. 279

Pilková A. Proton pump inhibitors from clinical pharmacist's point of view. 282

Murínová I. Clinically significant drug interactions of antiretrovirals. 289

Štaša J., Gregorová J., Pauk N. Intrapleural alteplase therapy: what are the knowns and unknowns? 295

Kováčková B. Medication treatment of singultus in palliative care. 306

Šonka K. Sleep and its disturbances in neurology. 318

Nevšímalová S. Sleep and sleep-related disorders in women. 321

Nevšímalová S., Příhodová I. Sleep medicine consequence for pediatricians. 323

Case reports

Červeňová J. Combination of mirtazapine and paroxetine: possible clinically demonstrated interaction? 310

Tašková I., Trdlová L. Complication during hospitalization of geronto-psychiatric patient for fatal Stevens-Johnson syndrome – a multidisciplinary approach. 314

Current issue

Češková E. Precision psychiatry – a feasible possibility? 328

Legislation

Fošum P. Principle of assessment and recognition of occupational diseases in the Czech Republic. 332

Personal news 331

<http://www.cls.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, z. s., Praha 2019

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

On-line verze časopisu na: www.prolekare.cz/casopis-lekaru-ceskych

Registrací získáte přístup k plné on-line verzi časopisu a do jeho archivu.

Kontakt pro dotazy: info@prolekare.cz nebo +420 602 244 819



Vedoucí redaktor:

MUDr. Petr Sucharda, CSc.

3. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Redaktoři:

Mgr. Martin Čermák, Mgr. Kristýna Poulová

Vydává: Česká lékařská společnost

Jana Evangelisty Purkyně, z. s.

Sokolská 31, 120 26 Praha 2

Pro ČLS JEP připravuje MeDitorial, s. r. o.

Sokolská 31/490, 120 26 Praha 2

Výroba a tisk: Ocean Design

Inzerce: ČLS JEP, z. s.

Sokolská 31, 120 00 Praha 2

tel.: +420 224 266 223

e-mail: nto@cls.cz; cзма@cls.cz

V ČR rozšiřuje: Nakladatelství Olympia, s. r. o.

Verichova 973, 252 64 Velké Přílepy

V SR: Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a.s.

Stará Vajnorská 9, P. O. BOX 183, 830 00 BRATISLAVA

Infolinka: 0800188826, www.ipredplatne.sk

e-mail: info@ipredplatne.sk, objednavky@ipredplatne.sk

Vychází: 8x ročně

Předplatné: na rok pro ČR je 800,00 Kč,
SR 43,20 €, jednotlivé číslo 100 Kč, SR 5,40 €.

Informace o předplatném podává

a objednávky předplatitelů přijímá:

ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2,

tel.: 296181805, e-mail: nto@cls.cz

Rukopis byl předán do výroby 30. 12. 2019.

Zaslané příspěvky se nevracejí.

Otištěné příspěvky autorů nejsou honorovány,
autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu.

Příspěvky do Časopisu lékařů českých

procházejí zdvojeným recenzním řízením.

Articles published in the Journal of Czech

Physicians are subject to double review.

Vydavatel získává otištěním příspěvku

vylučně nakladatelské právo k jeho užití.

Vydavatel a redakční rada upozorňují,

že za obsah a jazykové zpracování inzerátů

a reklam odpovídá výhradně inzerent.

Žádná část tohoto časopisu nesmí být

kopírována za účelem dalšího rozšiřování

v jakémkoliv formě či jakýmkoliv způsobem,

ať již mechanickým nebo elektronickým,

včetně pořizování fotokopii, nahrávek,

informačních databází na mechanických

nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských

práv a vydavatelského oprávnění

Zasílání rukopisů – viz pokyny pro autory:

www.prolekare.cz/casopis-lekaru-ceskych-pokyny

Časopis je vydáván s finanční podporou MZ ČR.

Vážené kolegyně, vážení kolegové, tímto dvojčíslem dokončujeme 158. ročník *Časopisu lékařů českých*, který byl z redakčního hlediska zatím náš nejobtížnější. Z organizačních důvodů jsme letos přešli na systém dvou dvojčísel, která by umožnila alespoň dvakrát do roka publikovat rozsáhlejší téma. To je i případ klinické farmacie, jež se stala hlavním tématem tohoto čísla a mohli jsme zařadit všech 12 připravených příspěvků z této oblasti. Pravděpodobně nikoli shodou okolností, ale v důsledku výrazné feminizace farmaceutických oborů je vydání unikátní tím, že všechny jeho hlavní texty připravily (jako první autorky) ženy.

Klinická farmacie čím dál častěji proniká do klinických týmů, což mi jako internistovi může připadat zbytečné, ale pro medicínu obecně je to velmi potřebné a při množství nemocí, se kterými značná část pacientů žije, a tedy i při množství léků, jež potřebuje, tak nepochybně lze zabránit mnoha nežádoucím situacím. Týmové spolupráci, zahrnující nejen klinické farmaceuty, ale i nutriční terapeutky,

fyzioterapeutky a další profese, doufejme dnes už brání jen obecný nedostatek zdravotnických profesí, spíše než jakási přetrvávající „principiální“ nadřazenost lékařů.

Při těchto úvahách mi přijde čím dál tím nesmyslnější dělení zdravotnických profesí na lékařské a nelékařské. Chápu, že tři obory humánní (lékařství, zubní lékařství a farmacie) a samozřejmě také veterinární lékařství se ubránily rozdělení na bakalářský a magisterský stupeň. Nicméně po nějakých 25 letech těžko mohu najít rozumný důvod, aby klinický psycholog (s náročným postgraduálním studiem) byl nelékař, zatímco farmaceut v továrně je podle platné legislativy řazen k lékařům a zubním lékařům... To samozřejmě není nic proti farmaceutům, jen proti rigidní legislativě a zřejmě výhodné existenci různých „vzdělávacích“ institutů.

Větší rozsah tohoto dvojčísla nám také umožnil zařadit ještě tři články z oboru spánkové medicíny, které se do „hubenější“ podzimní pětky už prostě nevešly. Věřím, že pro toto řešení budete mít pochopení.

Petr Sucharda

REDAKČNÍ RADA

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.
předseda redakční rady
3. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

doc. MUDr. Martin Anders, Ph.D.
Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN
Ke Karlovu 11, 128 01 Praha 2

prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc., MBA
Dermatovenerologická klinika 3. LF UK a FNKV
Šrobárova 1150/50, 100 34 Praha 10

prof. MUDr. RNDr. Jiří Beneš, CSc.
Ústav biofyziky 1. LF UK
Salmovská 1, 120 00 Praha 2

prof. MUDr. Karel Cvachovec, CSc., MBA
Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny (KARIM) 2. LF UK a FNM a IPVZ
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

MUDr. Otto Herber
Ordinace praktického lékaře pro dospělé
Nerudova 686, 278 01 Kralupy nad Vltavou

doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.
2. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

prof. MUDr. Zdeněk Krška, DrSc.
1. chirurgická klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

prof. MUDr. Pavel Pařko, DrSc.
3. chirurgická klinika 1. LF UK a FNM
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., dr.h.c.
Osteocentrum LF UK a FNHK
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc.
3. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.
Neurologická klinika 1. LF UK a VFN
Kateřinská 30, 128 08 Praha 2

MUDr. Alena Šteflová, Ph.D., MPH
Ministerstvo zdravotnictví ČR
Palackého nám. 4, 128 01 Praha 2

prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc.
Farmakologický ústav 2. LF UK
Plzeňská 221/130, 150 00 Praha 5

prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc.
Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Klinická farmacie v České republice

Jana Gregorová^{1, 2}

¹Oddělení klinické farmacie, Nemocnice Na Bulovce, Praha

²Ústav aplikované farmacie, Farmaceutická fakulta VFU, Brno

Čas. Léč. čes. 2019; 158: 267–269

SOUHRN

V současné době existuje snaha posunout služby farmacie více směrem k ošetřujícímu lékaři a pacientovi jak v oblasti lůžkové, tak ambulantní péče. V rámci České republiky se postupně vytvářejí podmínky pro každodenní práci klinického farmaceuta. Jsou definovány činnosti klinickofarmaceutické péče, které tvoří náplň práce vznikajících oddělení klinické farmacie. Přínos klinickofarmaceutické péče jak pro pacienty, tak pro zdravotnický systém jako celek je opakovaně potvrzován praxí.

KLÍČOVÁ SLOVA

klinická farmacie, klinickofarmaceutická péče

SUMMARY

Gregorová J. Clinical pharmacy in the Czech Republic

Currently there is an effort to move towards more service pharmacy to the physician and the patient in both inpatient and outpatient care. In the Czech Republic they are gradually created conditions for the daily work of clinical pharmacist. They are defined activities of clinical pharmaceutical care, which constitutes the work of emerging clinical pharmacy department. Contribution of the clinical pharmaceutical care has been repeatedly confirmed by both patients and the healthcare system as a whole.

KEYWORDS

clinical pharmacy, clinical pharmaceutical care

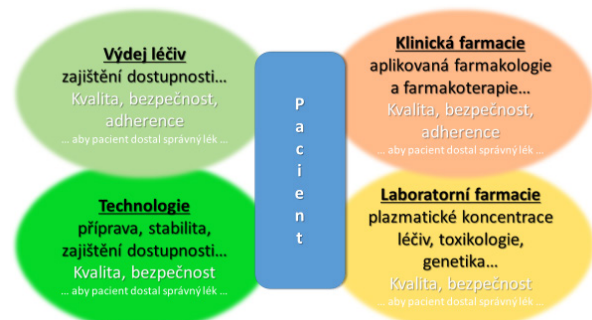
ÚVOD

Farmaceut je vnímán jako nejkomplexněji vzdělaný odborník v oblasti léčiv, což je vzhledem k jeho pregraduálnímu vzdělání oprávněné. Nicméně problematika týkající se léčiv je natolik široká, že je nad síly jednoho odborníka být v praxi expertem ve všech oblastech. Proto musejí farmaceuti – stejně jako lékaři – projít v rámci postgraduálního vzdělávání náročným procesem specializačního vzdělávání. Obr. 1 ukazuje čtyři základní okruhy specializačního směřování farmaceutů a jejich uplatnění v praxi.

Je pozitivní, že farmacie může kromě lékárenských nabídnout i další oblasti, jejichž rozvoj představuje do budoucna možnost většího zapojení farmaceuta a jeho odbornosti do péče o pacienta. Jednou z těchto oblastí je právě klinická farmacie.

KLINICKOFARMACEUTICKÁ PÉČE

Při nastavování systému poskytování klinickofarmaceutické péče pacientům vychází Česká odborná společnost klinické farmacie ČLS JEP hlavně z potřeb a specifik našeho zdravotnického systému, ale také se inspiroje v zahraničí.



Obr. 1 Základní okruhy specializačního směřování farmaceutů a jejich uplatnění v praxi

Cílem je plně využít odbornost klinického farmaceuta a zapojit ho jak do přímé péče o pacienta při individualizaci farmakoterapie, tak do procesu tvorby a optimalizace systémových opatření na úrovni zdravotnických pracovišť a zařízení. Níže je předložena základní charakteristika činností, jež odlišují klinickofarmaceutickou péči od péče lékárenské. Tyto činnosti pak prolínají do definovaných výkonů klinického farmaceuta a tvoří základ jeho kompetencí.

VSTUPNÍ KONTROLA MEDIKACE PACIENTA KLINICKÝM FARMACEUTEM

Vstupní kontrola medikace je první kontrola medikace pacienta klinickým farmaceutem ve zdravotnickém zařízení lůžkové nebo ambulantní péče jako součást buď systematického, nebo konziliárního poskytování klinickofarmaceutické péče. Na odděleních s komplexní systematickou klinickofarmaceutickou péčí by měla být provedena v krátkém (definovaném) časovém úseku po přijetí pacienta do zdravotnického zařízení. Její součástí je zhodnocení rizikovosti pacienta vzhledem k akutnímu stavu a očekávaným intervencím. Cílem je identifikace rizikových faktorů a léčiv, které mohou být příčinou současných lékových problémů a/nebo problémů během hospitalizace a/nebo po propuštění pacienta. Výsledkem je prevence a/nebo včasný záchyt problémů spojených s podáváním a užíváním léčiv. Součástí vstupní kontroly je také řešení identifikovaných rizik a lékových problémů (1).

OPAKOVANÁ KONTROLA MEDIKACE PACIENTA KLINICKÝM FARMACEUTEM

Termínem opakovaná kontrola medikace je označeno další monitorování medikace na základě stanovené míry rizikovosti pacienta klinickým farmaceutem při vstupní kontrole nebo při změně zdravotního stavu pacienta během hospitalizace. Opakované kontroly mají jednak preventivní účel, jednak jsou zaměřeny na zhodnocení dopadu intervencí ve farmakoterapeutickém doporučení vydaném při předchozí kontrole medikace – to znamená, že je ověřována

účinnost stanoveného plánu racionalizace farmakoterapie. V rámci opakované kontroly probíhá i zhodnocení medikace hospitalizovaného pacienta při propouštění z lůžkové do ambulantní péče. Četnost opakovaných kontrol záleží na míře identifikovaného rizika, na typu péče (lůžkové – akutní, následné, dlouhodobé, intenzivní, standardní; ambulantní atd.), případně na medicínském oboru, ve kterém je klinickofarmaceutická péče poskytována (1).

KONZULTACE KLINICKÉHO FARMACEUTA S OŠETŘUJÍCÍM LÉKAŘEM PACIENTA

Klinickofarmaceutická péče je poskytována v kooperaci s ošetřujícím lékařem se znalostí zdravotního stavu pacienta a plánu péče (1).

EDUKACE PACIENTA KLINICKÝM FARMACEUTEM

V průběhu hospitalizace a/nebo před propuštěním z nemocnice a při poskytování klinickofarmaceutické péče v ambulantní sféře se klinický farmaceut aktivně podílí na edukaci pacientů v oblasti farmakoterapie, a tím na zvyšování adherence k užívání léčiv (1).

ODDĚLENÍ KLINICKÉ FARMACIE A PRACOVISŤE KLINICKÉHO FARMACEUTA

Organizační jednotkou, která zabezpečuje klinickofarmaceutickou péči, je oddělení klinické farmacie nebo pracoviště klinického farmaceuta. Důvody, proč by to neměla být lékárna, jsou následující:

- Účel klinickofarmaceutické péče je jiný než účel lékárenské péče.
- Poskytování klinickofarmaceutické péče není vázáno na zařízení lékárenské péče (personálně, technicky ani prostorově).
- Poskytování klinickofarmaceutické péče by mělo být odděleno od obchodních strategií a činností.
- V Česku existují zdravotnická zařízení, která neprovozují (nemocniční) lékárnu, přesto mají oddělení klinické farmacie.

V ČR je nyní více než 40 oddělení klinické farmacie a pracovišť klinického farmaceuta, na kterých pracuje zhruba 120 klinických farmaceutů nebo farmaceutů ve specializační přípravě. Otázkou je, jak velký potenciál pro uplatnění absolventů farmaceutických fakult se otevírá díky implementaci klinickofarmaceutické péče do systému zdravotní péče. V ČR by postupně mělo vzniknout cca 188 oddělení klinické farmacie a pracovišť klinického farmaceuta, na nichž by v případě optimálního personálního zajištění klinickofarmaceutické péče mohlo pracovat cca 900–1000 klinických farmaceutů (tab. 1) (1). Tohoto stavu nelze dosáhnout naráz, ale děje se tak postupně, v několika krocích, od zajištění alespoň minimálního personálního zabezpečení klinickofarmaceutické péče pro akutní lůžkovou péči (potřeba 319 klinických farmaceutů) přes optimalizaci personálního zajištění oddělení klinické farmacie vyššího typu (potřeba dalších 375 klinických farmaceutů) až k optimálnímu personálnímu zajištění klinickofarmaceutické péče pro veškerou lůžkovou péči (potřeba dalších 290 klinických farmaceutů).

V současné době máme v klinické praxi pouze cca 12 % klinických farmaceutů z celkového potřebného množství a pouze 21 % zdravotnických zařízení poskytujících akutní lůžkovou péči poskytuje také klinickofarmaceutickou péči.

Možnosti rozvoje klinickofarmaceutické péče v ČR a možnosti uplatnění absolventů farmaceutických fakult jsou tím pádem veliké.

PŘÍNOS KLINICKOFARMACEUTICKÉ PÉČE

PŘÍNOS PRO PACIENTA

Bylo opakovaně prokázáno nejen v zahraničí, ale i na datech v ČR, že poskytování klinickofarmaceutické péče je pro pacienty přínosné. Výsledky ukazují, že mezi pacienty přijímanými k hospitalizaci na akutní lůžko je v průměru 42 % těch, u nichž se vyskytuje lékový problém během hospitalizace (1, 2). Téměř 12 % hospitalizovaných je ve vysokém riziku výskytu lékového problému během hospitalizace (1, 2). Klinickofarmaceutická péče je poskytována konkrétnímu

Tab. 1 Počty klinických farmaceutů k zajištění klinickofarmaceutické péče pro akutní, následnou lůžkovou a ambulantní péči u poskytovatelů lůžkové péče (1)

| Počet lůžek | Počet ZZ | Lůžka celkem | Z toho lůžka následné péče | Doporučený typ oddělení/ pracoviště klinické farmacie | Minimální počet KF k zajištění KFP pro lůžka akutní péče | Minimální počet KF k zajištění KFP pro lůžka následné péče | Minimální počet KF k zajištění KFP pro ambulantní sféru ZP | Optimální počet KF k zajištění KFP pro lůžka akutní péče |
|---------------|------------|--------------|----------------------------|---|--|--|--|--|
| > 1000 | 11 | 14 953 | 222 | vyšší | 55 | 1 | 44 | 295 |
| 500–1000 | 16 | 10 977 | 1009 | vyšší | 64 | 5 | 48 | 199 |
| 200–499 | 62 | 20 778 | 1699 | základní | 124 | 8 | 124 | 382 |
| 100–199 | 53 | 7740 | 3357 | pracoviště KF | 53 | 16 | – | 88 |
| < 100 | 46 | 2359 | 1365 | pracoviště zajišťující konzultační službu KF | 23 | 6 | – | 20 |
| Celkem | 188 | – | – | – | 319 | 36 | 216* | 984** |

Pozn.: KF – klinický farmaceut; KFP – klinickofarmaceutická péče; ZP – zdravotní péče; ZZ – zdravotnické zařízení.

Počet zdravotnických zařízení, počet lůžek: zdroj ÚZIS ČR, Aktuální informace č. 5/2014. Odhad minimálního a optimálního potřebného počtu klinických farmaceutů vychází z koncepce oboru Klinická farmacie (1).

* Zajištění KFP pro ambulantní sféru zdravotní péče: 1 klinický farmaceut na 40 380 obyvatel ČR.

** Optimální počet klinických farmaceutů pro zajištění KFP pro všechna akutní lůžka (1,0 úvazek na 50 lůžek akutní péče).

pacientovi, u něhož jsou identifikována a řešena rizika spojená s užíváním a podáváním léčiv.

PŘÍNOS PRO ZDRAVOTNICKÝ SYSTÉM

Implementace klinickofarmaceutické péče do zdravotnického systému předchází nemalým výdajům na zdravotní péči, které by bylo nutné vynaložit na řešení důsledků lékových problémů. Nastavení bezpečné farmakoterapie pro konkrétního pacienta přináší benefit zdravotnickému systému jako celku a finanční přínos pro systém je větší než náklady vynaložené na tento typ péče.

Minimální úspora vynaložených prostředků z veřejného zdravotního pojištění představuje 1 028 216 Kč ročně na 1 klinického farmaceuta, odhadované *benefit : cost ratio* je pak cca 1 : 1, nicméně ve skutečnosti bude tento poměr daleko příznivější (1). V prostředí českého zdravotnického systému se zdá, že je relevantní uvažovat *benefit : cost ratio* klinickofarmaceutické péče 3 : 1 (3). Pozitivní přínos činnosti klinického farmaceuta je potvrzován také v dalších recentních studiích. Například Onatadeová a Quayeová přinášejí výsledky, kde *benefit : cost ratio* činnosti prováděné klinickým farmaceutem při příjmu pacienta k hospitalizaci (*medication reconciliation*) dosahuje 5,53–11,51 : 1 (4).

ZÁVĚR

Mezi strategické kroky České odborné společnosti klinické farmacie ČLS JEP, které by měly postupně vést k dalšímu rozvoji klinickofarmaceutické péče v ČR, patří:

1. prioritní zajištění klinickofarmaceutické péče pro poskytovatele akutní lůžkové péče;
2. postupný rozvoj ambulantní klinickofarmaceutické péče;
3. podpora farmaceutů se zájmem více se klinicky orientovat;

4. podpora emancipace klinickofarmaceutické péče v oblasti legislativy;
5. podpora emancipace klinickofarmaceutické péče nastavením jejího vnímání a financování;
6. podpora efektivní komunikace s profesními organizacemi;
7. vytvoření platformy pro komunikaci a spolupráci farmaceutů různých oborů poskytujících zdravotní služby v nemocnici;
8. vyjasnění pozice oddělení klinické farmacie a pracoviště klinického farmaceuta u poskytovatele akutní péče a ostatní lůžkové péče (1).

Literatura

1. Gregorová J a kol. Klinickofarmaceutická péče v České republice, popis aktuálního stavu a stanovení cílů. *Maxdorf*, Praha, 2019.
2. Gregorová J, Rychlíčková J, Šaloun J. Standardization of clinical pharmacist's activities: Methodology. *Saudi Pharm J* 2017; 25(6): 927–933.
3. Rychlíčková J, Šaloun J, Gregorová J. Evaluation of clinical pharmacists' interventions in the Czech Republic. *Pharmacotherapy* 2016; 36(7): 766–773.
4. Onatade R, Quaye S. Economic value of pharmacy-led medicines reconciliation at admission to hospital: an observational, UK-based study. *Eur J Hosp Pharm* 2018; 25(1): 26–31.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

PharmDr. Jana Gregorová

Oddělení klinické farmacie

Nemocnice Na Bulovce

Budínova 67/2, 180 81 Praha

Tel.: 266 084 104

e-mail: jana.gregorova@bulovka.cz



GRADA Publishing, a. s., vypisuje výběrové řízení na pozici:

ŠÉFREDAKTOR ZDRAVOTNICKÉ REDAKCE

Ve své nové funkci se budete podílet na rozvoji redakce zdravotnické literatury pro lékaře i sestry.

Více informací naleznete na www.grada.cz v sekci Nakladatelský dům/Kariéra.

Kontaktní osoba: Barbora Friesingerová, e-mail: friesingerova@grada.cz

Podklady, prosím, zasílejte do 28. 2. 2020.

Vyplatí se bezpečná farmakoterapie?

Kateřina Langmaierová^{1, 3}, Jana Gregorová^{2, 3}

¹Oddělení klinické farmacie, Krajská zdravotní, a. s., Ústí nad Labem, pracoviště Teplice

²Oddělení klinické farmacie, Nemocnice Na Bulovce, Praha

³Ústav aplikované farmacie, Farmaceutická fakulta VFU, Brno

Čas. Léč. čes. 2019; 158: 270–272

SOUHRN

Bezpečnost farmakoterapie může být sledována na různých úrovních zdravotního systému a kvalitu poskytované zdravotní péče je možné posuzovat z různých úhlů pohledu. Svou roli plní ministerstvo zdravotnictví, zdravotní pojišťovny, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Ústav zdravotnických informací a statistiky i sama zdravotnická zařízení. Na každé úrovni je bezpečnost hodnocena jiným způsobem. Na základě současných poznatků se ukazuje, že pro zdravotnická zařízení má sledování nežádoucích účinků nejen bezpečnostní, ale i ekonomický význam. A právě v tomto bodě může hrát významnou roli proaktivní způsob práce klinického farmaceuta při jeho zapojení do přímé péče o pacienta.

KLÍČOVÁ SLOVA

bezpečnost farmakoterapie, nežádoucí účinky, klinický farmaceut

SUMMARY

Langmaierová K., Gregorová J. Is safe pharmacotherapy worthwhile?

The safety of pharmacotherapy can be monitored at different levels of the health system and the quality of health care provided can be assessed from different points of view. The Ministry of Health, the health insurance companies, the State Institute for Drug Control, the Institute of Health Information and Statistics, and the health care facilities themselves fulfill their roles. Safety is assessed differently at each level. Based on current knowledge, it follows that the monitoring of adverse effects is not only of safety but also of economic importance for health care facilities. At this point the proactive way of working of clinical pharmacist can play a major role specifically when they get involved in direct care of the patient.

KEYWORDS

safety of pharmacotherapy, adverse reactions, clinical pharmacist

RESORTNÍ BEZPEČNOSTNÍ CÍLE

Ministerstvo zdravotnictví stanovilo v roce 2012 v rámci resortních bezpečnostních cílů indikátory kvality poskytované zdravotní péče. Jedná se o minimální požadavky pro zajištění kvality poskytovaných zdravotních služeb. Jsou shrnuty ve Věstníku Ministerstva zdravotnictví ČR 5/2012 (1). Pro poskytovatele lůžkové péče platí 7 resortních bezpečnostních cílů (RBC), z nichž pouze jeden je věnován léčivům, konkrétně RBC2 Bezpečnost při používání léčivých přípravků s vyšší mírou rizikovitosti. Pro poskytovatele ambulanti péče a zdravotnické záchranné služby platí dva RBC: RBC5 Zavedení optimálních postupů hygieny rukou při poskytování zdravotní péče a RBC7 Bezpečné předávání pacientů (2).

Resortní bezpečnostní cíle v oblasti léčiv se v rámci RBC2 zaměřují na přípravky s vyšší mírou rizikovitosti – tedy návykové látky, hepariny, cytostatická léčiva, roztoky elektrolytů (zejména koncentrované roztoky kalia) a inzuliny. K naplnění tohoto cíle je důležité podchytit nejen proces logistiky a správného skladování léčiv, ale také moment preskripce a podání léčiva pacientovi. Bezpečné podání léčiva by se však nemělo týkat jen léčiv s vyšší mírou rizikovitosti, nýbrž všech léčiv podávaných pacientovi v rámci jeho hospitalizace.

HODNOCENÍ KVALITY PĚČE

Zákonné normy definují rovněž proces externího hodnocení kvality a bezpečí poskytovaných zdravotních služeb. Požadavky na nastavení procesu hodnocení obsahuje § 98 zákona 372/2011 Sb., o poskytování zdravotních služeb (3), a prováděcí vyhláška 102/2012 Sb., o hodnocení kvality a bezpečí zdravotních služeb (4). Tento způsob hodnocení je pro zdravotnická zařízení dobrovolný, hodnocení provádí kompetentní osoba (fyzická či právnická), která získala oprávnění

k provádění hodnocení kvality a bezpečí dle zákona č. 372/2011 Sb. (3). Po provedení auditu na základě předem definovaných a známých hodnotících standardů a definovaných pravidel procesu hodnocení má taková osoba oprávnění vydat certifikát o komplexním hodnocení úrovně poskytovaných zdravotních služeb.

Zdravotní pojišťovna provádí hodnocení kvality poskytované péče v podstatě již v období vytváření smluvního vztahu s poskytovatelem, který musí doložit, že zdravotnické zařízení je řádně personálně i přístrojově vybaveno k poskytování příslušného typu zdravotní péče dle zákona. Z pohledu zdravotní pojišťovny – tedy toku financí z veřejného zdravotního pojištění – má největší význam sledovat péči poskytovanou složkou terapeutickou a diagnostickou, kterou je možné nazývat také složkou procesu vlastního provedení zdravotní péče (5). Jednu z komponent tohoto procesu představuje sledování spotřeb léčiv, jež dává přehled o toku financí vynaložených na terapii v obecném měřítku.

PROCES A ÚROVNĚ MONITOROVÁNÍ

CHYBY V PRESKRIPCI

Z úrovně plátce zdravotní péče je možné sledovat farmakoterapii konkrétního pacienta nebo výběrové skupiny pacientů. Výběr je možné v rámci revizního řízení předem definovat, vlastní hodnocení je pak poměrně časově náročné. Z tohoto důvodu také nebývá systematicky využíváno. V rámci těchto hodnocení je možné sledovat možnou obecnou systematickou chybu větší skupiny předepisujících (např. lékařů určité specializace) – např. neobvyklé kombinace lékových skupin nebo na základě sledování množství definovaných denních dávek neobvykle nižší dávkování některých léčiv,

případně potenciálně rizikové lékové kombinace. Nežádoucí účinky či konkrétní manifestaci rizikové kombinace a z toho plynoucí nežádoucí ovlivnění pacienta je možné vysledovat tímto způsobem poměrně obtížně.

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) dává přehled o výskytu nežádoucích účinků v rámci celé populace uživatelů prostřednictvím hlášení o nežádoucích účincích léčiv (6). Sledována jsou oznámení zdravotnických pracovníků, pacientů, ale i držitelů rozhodnutí o registraci a jsou zaměřena na podezření na závažný či neočekávaný nežádoucí účinek léčiva. Systém hlášení je součástí monitoringu, jenž v konečném důsledku dává vznik farmakovigilančnímu signálu, který je pak promítnut do textů, jež doprovázejí léčivý přípravek (SPC) (6). Toto sledování má význam pro globální úroveň bezpečnosti podání léčivého přípravku.

ZÁVADY V JAKOSTI

SÚKL jsou hlášeny také informace, jež se vztahují k jakosti léčivého přípravku. Systém je nastaven na vyhodnocení možné závad v jakosti, včetně stanovení míry zdravotního rizika podezřelého léčivého přípravku pro pacienta a v nezbytném případě jsou nastavena opatření k minimalizaci rizika spojeného s používáním léčivého přípravku, včetně včasné informovanosti odborné i laické veřejnosti (6). Hlášení tohoto typu může podat opět farmaceut, lékař i jiný zdravotnický pracovník, ale i pacient. Tato úroveň monitorování má význam pro nastavení globálních opatření nejen na úrovni zdravotnického zařízení, ale i na úrovni výrobce či distributora tak, aby bylo zajištěno podání nezávadné medikace.

NEŽÁDOUCÍ UDÁLOSTI

Ústav zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS) nastavuje systém hlášení nežádoucích událostí, který sleduje různé typy nežádoucích událostí včetně nežádoucích událostí spojených s medikací (7). Do systému jsou hlášeny pouze incidenty vzniklé v souvislosti s procesem podávání léku, nikoli s nežádoucím účinkem či vadnou šarží (v gesci SÚKL), nepředpokládá se tedy duplicita v hlášených událostech. Tato úroveň monitorování má význam pro sledování bezpečného procesu podání na úrovni zdravotnického zařízení. Povinnost sledovat nežádoucích událostí je dána zákonnými normami a zdravotnická zařízení mají vyvinut interní systém jejich sledování a vyřazení.

NÁKLADY SPOJENÉ S NEŽÁDOUCÍMI ÚČINKY LÉČIV

Přímý nežádoucí účinek léčiva může být příčinou neočekávaného zhoršení zdravotního stavu pacienta a může vést k prodloužení jeho hospitalizace. S tím souvisí i nárůst nákladů na poskytnutou péči (manifestace nežádoucím účinkem indukovaných nákladů na zdravotní péči). Analýza nákladů spojených s nežádoucími reakcemi spojenými s léčivem bývá rozdělena na náklady přímé a náklady nepřímé. Oba typy nákladů mohou být sledovány u hospitalizovaných i ambulantních pacientů. Pro jejich sledování však ze studií nevyplyvá jednoznačně daná společná metodika.

POZNATKY ZE STUDIÍ

Švédská studie Cyllenstenové et al. (8) porovnávala náklady na léčbu dospělých pacientů, kteří sami hlásili ne-

žádoucí příhody, se skupinou dospělých pacientů, kteří je nehlásili.

Polská práce Szkulcecké-Debek et al. (9) se zaměřila na analýzu dermatologických nežádoucích příhod spojených s léčbou vybraných onemocnění (revmatoidní artritidy, psoriázy, juvenilní revmatoidní artritidy). Autoři sledovali závažné kožní reakce s častým a velmi častým výskytem – výběr typu nežádoucích příhod byl proveden na základě souhrnu údajů o přípravku podávaných medikamentů. Pro analýzu nebylo podstatné, jaké léčivo bylo podáváno, ale zda manifestované nežádoucí příhody vedly k navýšení nákladů vynaložených pacientem či plátcem zdravotního pojištění v případě hospitalizace spojené s klinickou manifestací nežádoucího efektu (např. léky vyvolané makulopapulózou exantém, léky vyvolané toxoalergická dermatitida, alopecie, zhoršené hojení ran v důsledku podávané medikace). Analýza byla provedena s příspornou expertní skupinou dermatologů a z pohledu veřejného plátce. Závěrem hodnocení bylo, že při výskytu nežádoucích příhod dochází k navýšení nákladů na léčbu jak pro pacienta, tak pro zdravotní systém (zdravotní pojišťovny).

Dle práce, kterou publikovali Lagnaoui et al. (10), jsou nežádoucí reakce u hospitalizovaných pacientů očekávatelné – v tomto sledování je uváděna incidence 10,1 na 1000 pacientodnů. V jeho rámci byly vyčísleny náklady spojené s nežádoucími účinky na 11 357 euro na nemocniční lůžko a rok. Byly pozorovány u pacientů v rámci hospitalizace, byly pozorovatelné v okamžiku propouštění pacienta a dále i po jeho propuštění. Část pozorovaných nežádoucích příhod v okamžiku propouštění pak vedla k další hospitalizaci pacienta. Převážně byly povahy neurologické (např. zmatenost, aseptická meningitida, halucinace), kožní, gastrointestinální (průjem, nauzea), případně měly podobu horečky, hypotenze či anafylaktické reakce. Z práce je zřejmé, že je velmi důležité sledovat a průběžně přehodnocovat stav pacienta.

V italské studii FORWARD publikované v roce 2018 (11) se autoři zaměřili rovněž na výskyt nežádoucích reakcí – byly sledovány jak ty, které se objevily v průběhu hospitalizace, tak i ty, jež vedly k příjmu pacienta k hospitalizaci. Spektrum nežádoucích příhod, které byly pozorovány, bylo obdobné jako u výše uvedené francouzské práce. Významným závěrem studie bylo, že se ve většině případů jednalo o nežádoucí reakce, jimž bylo možné předejít.

Sledování nežádoucích účinků léčiv v rámci hospitalizace může mít na základě výše uvedeného dopad nejen na bezpečnost farmakoterapie pacienta, ale i na ekonomiku. Jak ukazují závěry metaanalýzy prospektivních studií z let 1966–1996, jež se zaměřily na výskyt nežádoucích příhod v rámci hospitalizace u pacientů v USA, jejich celkový výskyt dosahoval 6,7 %, z toho 0,32 % bylo označeno jako fatální. V databázové studii se záznamy o více než 8 milionech hospitalizací v USA z roku 1998 dosáhl výskyt nežádoucích příhod u hospitalizovaných pacientů 1,73 %. V dalších publikovaných pracích pohyboval až do 8 %, v závislosti na zemi původu, typu nemocničního oddělení nebo věkové struktuře sledované populace (12).

Systematickou práci klinického farmaceuta dokumentuje publikace Gregorové a kol. – ve zdravotnickém zařízení o cca 1000 lůžkách a 40 tisících příjmech k hospitalizaci za rok sledovali lékové problémy v letech 2016 a 2017, incidence nežádoucích účinků léčiv činila 3,84 % v roce 2016 a 3,22 % v roce 2017 (13, 14). Výsledky sledování (podíl výskytu nežádoucích účinků léčiv) v tomto zdravotnickém zařízení korelují s výsledky zmiňovaných zahraničních prací.

Tab. 1 Výskyt nežádoucích účinků vedoucích k vysazení léčiva nebo k úpravě jeho dávky. Nežádoucí účinky byly identifikovány 5 klinickými farmaceuty v období 2016–2017.

| Sledovaný parametr | 2016 | 2017 |
|---|--------------|--------------|
| Počet pacientů v péči klinického farmaceuta | 10 544 | 10 425 |
| Vysazení léčiva z důvodu výskytu NÚ počet případů (%) | 311 (2,95 %) | 268 (2,57 %) |
| Změna dávky z důvodu výskytu NÚ počet případů (%) | 94 (0,89 %) | 68 (0,65 %) |

Tab. 2 Úrovně zapojení klinického farmaceuta do sledování nežádoucích účinků

| Zdravotnické zařízení jako celek | Přímá péče o pacienta |
|--|--|
| Evidence a vyhodnocení nežádoucích účinků z hlášení SÚKL | Proaktivní přístup ve vyhledávání nežádoucích účinků v rámci systematického způsobu klinickofarmaceutické péče |
| Sledování podezření na nežádoucí účinek v rámci zdravotnického zařízení (např. prostřednictvím interního systému hlášení neshod) | Diferenciální diagnostika nežádoucích účinků (i v rámci konziliárních požadavků ošetřujících lékařů) |
| Systémová opatření na základě evidovaných zjištění | Opatření k řešení identifikovaného nežádoucího účinku |

Na základě výše zmíněného se jeví jako účelné sledování nežádoucích účinků léčiv v procesu přímé péče o pacienta. Sledování nežádoucích projevů spojených s medikací má pro zdravotnické zařízení význam jak bezpečnostní, tak i ekonomický.

MOŽNOSTI ZAPOJENÍ KLINICKÉHO FARMACEUTA

V rámci zdravotnických zařízení v ČR se systematicky nežádoucí účinky neevoluují a nevyhodnocují (nebo jen výjimečně). Právě v oblasti vyhodnocování nežádoucích účinků léčiv jsou možné dvě úrovně zapojení klinického farmaceuta (tab. 2).

Monitorování nežádoucích příhod u hospitalizovaného pacienta vede k signálu o možném riziku, což dovoluje nastavit preventivní opatření, jež zabrání jeho projevu. Při klinické manifestaci nežádoucího účinku je pak možné nastavit taková opatření, která minimalizují riziko prodloužení hospitalizace právě v důsledku této manifestace. Systematické sledování nežádoucích účinků napříč zdravotnickým zařízením navíc umožňuje záchyt možné systematické chyby v medikačních zvyklostech lékařů (např. management interakčně bohaté medikace).

Klinický farmaceut by měl být do tohoto procesu intenzivně zapojen a měl by mít své pole působnosti v procesu diferenciální diagnostiky nežádoucích účinků léčiv. To umožňuje nastavit včas odpovídající opatření k řešení nežádoucího účinku již projeveného a minimalizovat tak jeho dopad, ale též identifikovat potenciální závažné nežádoucí účinky a předcházet jejich projevu. Tím se může podílet na redukci nákladů na zdravotní péči indukovaných nežádoucím účinkem.

Evidence nežádoucích účinků v rámci zdravotnického zařízení je neméně významná a měla by být v gesci klinického farmaceuta. Pokud se mu podaří dobře nastavit systém jejich sledování, má jedinečnou možnost (vzhledem k zapojení do procesu přímé péče o pacienta v rámci hospitalizace) zasáhnout do procesu medikace a systematickým sledováním farmakoterapie předcházet nežádoucím účinkům nebo nastavit efektivní management nežádoucích účinků již projevených.

Využití služby klinického farmaceuta v rámci našeho zdravotnického systému může při správném metodologicky podloženém způsobu práce podpořit racionalitu pacientovy

farmakoterapie, bránit rozvoji preskripčních kaskád, a tím snižovat nežádoucími účinky indukované náklady na poskytnutou péči.

Literatura

1. *Věstník MZ ČR* 2012; 5.
2. **Ministerstvo zdravotnictví ČR.** Resortní bezpečnostní cíle. *MZ ČR*, Praha, 2012.
3. Zákon č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování.
4. Vyhláška č. 102/2012 Sb., o hodnocení kvality a bezpečí lůžkové zdravotní péče.
5. **Prokeš M.** Hodnocení kvality preskripce. *Klinická farmakologie a farmacie* 2008; 22: 118–122.
6. Státní ústav pro kontrolu léčiv. www.sukl.cz
7. **Pokorná A, Štrombachová V, Mužík J et al.** Národní portál Systém hlášení nežádoucích událostí. *Ústav zdravotnických informací ČR*, Praha, 2016.
8. **Gyllenstein H, Rehnberg C, Jonsson AK et al.** Cost of illness of patient-reported adverse drug events: a population-based cross-sectional survey. *BMJ Open* 2013; 3(6), e002574.
9. **Szkaltecka-Debek M, Drozd M, Kiepuska N et al.** An adverse events potential costs analysis based on Drug Programs in Poland. *Dermatology focus. Curr Issues Pharm Med Sci* 2014; 27: 183–186.
10. **Lagnaoui RN, Moore J, Fach M et al.** Adverse drug reactions in a department of systemic diseases-oriented internal medicine: prevalence, incidence, direct costs and avoidability. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 181–186.
11. **Giardina C, Cutroneo PM, Moccario E et al.** Adverse drug reactions in hospitalized patients: results of the FORWARD (Facilitation of Reporting in Hospital Ward) Study. *Front Pharmacol* 2018; 9: 350.
12. **Mladá, J.** Nežádoucí účinky léčivých přípravků – proč se jimi zabývat? *Urologie pro praxi* 2010; 11: 108–109.
13. **Gregorová J et al.** Význam klinickofarmaceutické péče. In: Gregorová J, Langmaierová K. *Klinickofarmaceutická péče v České republice: Popis aktuálního stavu a stanovení cílů.* Maxdorf, Praha, 2019: 31–34.
14. **Rychlíčková J, Šaloun J, Gregorová J.** Evaluation of clinical pharmacists' interventions in the Czech Republic. *Pharmacotherapy* 2016; 36: 766–773.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

PharmDr. Kateřina Langmaierová

Oddělení klinické farmacie

Krajská zdravotní, a. s. – Nemocnice Teplice, o. z.

Duchcovská 53, 415 29 Teplice

Tel.: 417 519 675

e-mail: klangmaierova@gmail.com

Specializační a kontinuální vzdělávání v oboru klinická farmacie

Martina Maříková¹⁻³, Jana Gregorová^{3, 4}

¹Oddělení klinické farmacie, Nemocniční lékárna FN Hradec Králové

²Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Praha

³Ústav aplikované farmacie, Farmaceutická fakulta VFU, Brno

⁴Oddělení klinické farmacie, Nemocnice Na Bulovce, Praha

Čas. Lék. čes. 2019; 158: 273–275

SOUHRN

Samostatný výkon práce klinického farmaceuta v ČR je podmíněn získáním specializované způsobilosti v oboru klinická farmacie. Tento základ musí být dále rozvíjen v rámci kontinuálního vzdělávání.

KLÍČOVÁ SLOVA

klinická farmacie, postgraduální vzdělávání, klinickofarmaceutické péče

SUMMARY

Maříková M., Gregorová J. Specialization in clinical pharmacy

Specialization in clinical pharmacy is necessary to providing clinical pharmacy services in Czech Republic. Clinical pharmacy knowledge has to be further developed within the framework of continuous education system.

KEYWORDS

clinical pharmacy, postgraduate education, clinical pharmacy care

ÚVOD

Klinická farmacie je farmaceutickým klinickým oborem. Zabývá se žádoucími i nežádoucími vlivy užívaných léčiv, účelností farmakoterapie v kontextu medicíny založené na důkazech, farmakoterapeutických standardů a současně individuálních a variabilních parametrů organismu, jež ovlivňují farmakodynamické a farmakokinetické vlastnosti léčiv. Klinická farmacie je rovnítkem pro management bezpečné farmakoterapie, diferenciální diagnostiku polékových problémů, prevenci a řešení problémů spojených s užíváním a podáváním léčiv, interpretaci klinicky významných lékových interakcí.

V roce 2010 vznikla v ČR první dvě oddělení klinické farmacie a následně dochází k postupné implementaci klinické farmacie do systému zdravotní péče. Za posledních 10 let bylo založeno více než 40 pracovišť klinické farmacie a klinický farmaceut se stal nedílnou součástí multidisciplinárního týmu a partnerem lékaře v každodenní klinické praxi.

SPECIALIZAČNÍ VZDĚLÁVÁNÍ V OBORU KLINICKÁ FARMACIE

Specializační vzdělávání v oboru klinická farmacie je v gesci Institutu postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví (IPVZ). Specializační vzdělávání na základě potřeb klinické praxe muselo po roce 2010 doznat mnoho změn. Do roku 2010 byla specializační příprava převážně v teoretické rovině. Po vzniku samostatných pracovišť klinické farmacie probíhá specializační příprava pod vedením zkušených specialistů v oboru, kteří aktivně vykonávají práci klinického farmaceuta – poskytují klinickofarmaceutickou péči. V roce 2015 byl ve Věstníku Ministerstva zdravotnictví ČR v částce 3 vydán nový vzdělávací program. Na tvorbě vzdělávacího programu se podílela Česká odborná společnost klinické farmacie ČLS JEP ve spolupráci s IPVZ, sekci klinické farmacie České farmaceutické společnosti ČLS JEP a především se všemi předními specialisty v oboru klinická farmacie aktivně poskytujícími

klinickofarmaceutickou péči. Díky zkušenostem z klinické praxe v současné době specializační příprava plně akceptuje potřeby zdravotnických pracovišť a díky skladbě teoretických kurzů a stáží na akreditovaných pracovištích probíhá na vysoké odborné úrovni. Přestože je v platnosti i vzdělávací program z roku 2005 a kolegové zapsáni do oboru v době jeho platnosti se mohou k atestační zkoušce připravovat podle tohoto programu, postupuje drtivá většina farmaceutů ve specializační přípravě v oboru klinická farmacie podle vzdělávacího programu vydaného v roce 2015.

Teoretická část přípravy je personálně zajištěna hlavně klinickými farmaceuty, specialisty v oboru klinická farmacie aktivně poskytujícími klinickofarmaceutickou péči, a dále lékaři, předními odborníky v daném klinickém oboru. V celkem 9 kurzech je zevrubně probírána problematika farmakoterapie (tab. 1). Nedílnou součástí kurzů je řešení reálných klinických případů, a to na podkladě domácí přípravy interaktivní formou v podobě kazuistik. Kurzy jsou vypisovány v průběhu roku tak, aby nabyté informace a zkušenosti byly postupně rozvíjeny a doplňovány a aby za 3letou specializační část výcviku mohl farmaceut v přípravě všechny kurzy pohodlně absolvovat. Teoretické kurzy se dle harmonogramu dostupného na webu IPVZ v 3letém cyklu opakují. Díky tomu může každý z kolegů ve specializační přípravě do vzdělávacího cyklu teoretických kurzů vstoupit kdykoli v průběhu každého 3letého cyklu. První kurzy podle tohoto modelu se uskutečnily již v roce 2015 a první 3letý cyklus byl ukončen v roce 2018. Ve stejném roce složili atestační zkoušku podle tohoto programu první kolegové. Tento model vzdělávání se velmi osvědčil a je ze strany školitelů i farmaceutů v přípravě velmi pozitivně hodnocen.

POVINNÁ PRAXE V OBORU

Velmi významnou částí specializovaného výcviku je povinnost spolupracovat s poskytovatelem zdravotních služeb poskytujícím ambulantní nebo lůžkovou péči, a to

Tab. 1 Kurzy, které je nutno absolvovat v rámci teoretické přípravy.

| Téma kurzu | Časová dotace |
|---|---------------|
| Racionální antibiotická terapie | 3 dny |
| Základy biochemie pro klinického farmaceuta, farmakoterapie změn vnitřního prostředí | 3 dny |
| Hodnocení racionality farmakoterapie u poskytovatele zdravotních služeb | 2 dny |
| Základy hematologie pro klinického farmaceuta, problematika farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění, problematika antikoagulační a protidestičkové léčby | 4 dny |
| Interpretace lékových interakcí, zvláštnosti farmakoterapie u vybraných populačních skupin, intoxikace léčivy | 3 dny |
| Bezpečná farmakoterapie | 2 dny |
| Hepatální insuficience a farmakoterapie, problematika farmakoterapie ovlivňující glycidový a lipidový metabolismus | 3 dny |
| Renální insuficience a farmakoterapie, eliminační metody | 3 dny |
| Standarty práce klinické farmacie, metodika práce na oddělení klinické farmacie, jejich aplikace do práce klinického farmaceuta, komplexní hodnocení farmakoterapie | 2 dny |

v minimálním rozsahu 1 den v týdnu a v minimální celkové délce 120 dní. Tato povinnost spolu se stážemi na akreditovaných pracovištích klinické farmacie II. typu a povinnými teoretickými kurzy umožňuje kolegům významně se odborně posunout a zdokonalit v relativně krátkém časovém úseku.

Cílem České odborné společnosti klinické farmacie ČLS JEP je, aby celá část povinné praxe v oboru Klinická farmacie po absolvování společného lékárenského základu probíhala na odděleních nebo pracovištích klinické farmacie.

KONTINUÁLNÍ VZDĚLÁVÁNÍ V OBORU KLINICKÁ FARMACIE

Diferenciace klinických oborů, počet nových léčiv na trhu a rychlost, kterou k rozvoji dochází, logicky vede k potřebě navázat na specializační vzdělávání konáním vzdělávacích akcí v kontinuálním režimu. Ukazuje se, že i v oboru klinická farmacie, tak jako tomu bylo v předchozích letech v lékařských oborech, bude muset nutně dojít k další diferenciaci a specializaci. Klinický farmaceut umí a musí umět reagovat na dotazy různých lékařských odborností a alespoň v základní rovině ovládat problematiku farmakoterapie, a to i v situaci, kdy se danému oboru systematicky nevěnuje. Protože je v mnohých nemocnicích zatím nedostatek klinických farmaceutů, musí být specialista v oboru klinické

Tab. 2 Rozsah témat workshopů kontinuálního vzdělávání v oboru klinická farmacie

| |
|---|
| Ledviny a léčiva, eliminační metody |
| Léčba HIV – antiretrovirotika |
| Psychofarmaka v praxi klinického farmaceuta |
| Klinická farmacie v intenzivní medicíně |
| Klinická farmacie a interní medicína |
| Klinická farmacie v onkologii |
| Klinická farmacie v pediatrii |
| Antibiotika v praxi klinického farmaceuta |
| Klinická farmacie v chirurgii |
| Klinická farmacie v paliativní medicíně |
| Organizace zdravotnictví |

farmacie do určité míry „univerzálním odborníkem“. Nelze však umět vše do detailu. Systém klinickofarmaceutické péče je nastavován tak, že každý klinický farmaceut má užší spolupráci pouze s některými lékařskými obory a tam potřebuje mít hlubší znalosti (oproti těm, kde neposkytuje systematickou klinickofarmaceutickou péči). Česká odborná společnost klinické farmacie ČLS JEP proto nastavuje model kontinuálního vzdělávání, jež bude umožňovat vzdělávání ve 2 modelech:

1. „Bazální“: obecnější vzdělávání v určité problematice, jehož cílem bude základní orientace v oboru, pro situace „kdy volá lékař z oboru mimo systematickou činnost klinického farmaceuta“.

2. „Vyšší“: Pro klinické farmaceuty, kteří poskytují systematickou klinickofarmaceutickou péči určitému oboru a potřebují získat podrobnější znalosti.

Rozsah témat workshopů kontinuálního vzdělávání v oboru klinická farmacie prezentuje tab. 2. Jednotlivá témata jsou pak rozvíjena v na sebe více či méně navazujících pokračováních.

ZÁVĚR

Díky zvýšenému zájmu lékařů o spolupráci s klinickým farmaceutem a díky rostoucímu počtu pracovišť klinické farmacie, tedy dostatečnému počtu školicích míst, se počet zájemců o obor klinická farmacie, respektive počet zapsaných do oboru více než zdvojnásobil; oproti 190 zařazeným a přibližně 20 atestovaným specialistům poskytujícím klinickofarmaceutickou péči v roce 2012 to bylo téměř 500 zařazených a 60 atestovaných v roce 2018.

Rozvoj specializačního vzdělávání v oboru klinická farmacie je podpořen i díky projektu s názvem Specializační vzdělávání v oboru klinická farmacie realizovanému IPVZ (projekt číslo: CZ.03.2.63/0.0/0.0/15_039/0007879) a zahájenému v roce 2018, který je financován z Evropského sociálního fondu prostřednictvím Operačního programu zaměstnanost a je určen pro farmaceuty v přípravě k atestaci v oboru klinická farmacie s ukončeným společným základem a zařazené do oboru nejpozději do 30. 6. 2017. V roce 2019 a 2020 předpokládáme cca 20 nově atestovaných specialistů, v roce 2021 by díky projektu mělo atestovat dalších 30 kolegů.

Literatura

1. Maříková M. Klinická farmacie. In: 65 let IPVZ 1953–2018. Sborník k 65. výročí existence IPVZ. IPVZ, Praha, 2018: 89–90.
2. Vzdělávací program oboru klinická farmacie. Věstník MZ ČR 2015, částka 3. Dostupné na: www.mzcr.cz/Odbornik/obsah/farmaceuti_3251_3.html
3. Zákon č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů.
4. Zákon č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách.
5. Vyhláška č. 99/2012 Sb., o požadavcích na minimální personální zabezpečení zdravotních služeb.
6. Vyhláška č. 421/2016 Sb., kterou se vydává seznam výkonů s bodovými hodnotami.
7. Zákon č. 67/2017 Sb., kterým se mění Zákon č. 95/2004 Sb., o podmínkách získávání a uznávání odborné způsobilosti a specializované způsobilosti k výkonu zdravotnického povolání lékaře, zubního lékaře a farmaceuta, ve znění pozdějších předpisů.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

PharmDr. Martina Maříková

Oddělení klinické farmacie, Nemocniční lékárna FNHK
 Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
 Tel.: 495 834 018
 e-mail: martina.marikova@fnhk.cz



MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ
 ČESKÉ REPUBLIKY



1. LÉKAŘSKÁ
 FAKULTA
 Univerzita Karlova



VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ
 NEMOCNICE V PRAZE



Tady
**VYPROŠŤOVÁK
 NEPOMUŽE**

ALKOHOL MŮŽE ZPŮSOBOVAT
 RAKOVINU. NEVĚŘÍTE? PODÍVEJTE SE
 NA NAŠE WEBOVÉ STRÁNKY.

Tento materiál Centra veřejného zdraví se zaměřením na alkohol Kliniky adiktologie 1. LF UK a VFN v Praze a SZÚ byl podpořen neinvestičním příspěvkem na realizaci projektů v rámci programu protidrogová politika MZ ČR pro rok 2019.

WWW.ALKOHOLPODKONTROLOU.CZ

Klinický farmaceut v pediatrii: možný přínos?

Petra Rozsivalová^{1, 2}

¹Oddělení klinické farmacie, Nemocniční lékárna FN Hradec Králové

²Katedra sociální a klinické farmacie FaF UK, Hradec Králové

Čas. Lék. čes. 2019; 158: 276–278

SOUHRN

Prevalence lékových pochybení v pediatrii se odhaduje na 10–15 % a téměř v polovině případů se dle publikované evidence jedná o nesprávné dávkování léčiva. Vzhledem ke značné vývojové variabilitě farmakokinetiky a/nebo farmakodynamiky parametrů dětských pacientů představují rizikovou skupinu pro léková pochybení především novorozenci a děti do 2 let věku a na druhé straně obézní děti, které mají parametry dospělého. Klinický farmaceut orientovaný v problematice je dalším prvkem v účelné a bezpečné farmakoterapii v komplexní péči napříč mnoha pediatrickými specializacemi.

KLÍČOVÁ SLOVA

klinická farmacie, pediatrie, farmakoterapie

SUMMARY

Rozsivalová P. Paediatric clinical pharmacist: a potential benefit?

Medication errors in paediatric prescribing occur in approximately 10–15 % cases, almost half of these errors are represented by incorrect drug dosing. Maturation changes in pharmacokinetics and/or pharmacodynamics parameters of paediatric patients across different paediatric categories represent a challenge to optimal drug prescribing. Especially neonatal and infant populations along with obese children of adult size are the most vulnerable groups prone to medication errors. Clinical pharmacist focused on paediatric pharmacotherapy verification is another element ensuring safe and rational medication use across different paediatric specialities.

KEYWORDS

clinical pharmacy, paediatrics, pharmacotherapy

ÚVOD

Předepisování léčiv u novorozenců a dětí se řídí farmakokinetickými a/nebo farmakodynamickými odlišnostmi jednotlivých pediatrických kategorií a z nich plynoucími možnými nežádoucími účinky nebo projevy toxicity léčiva. Je rovněž charakterizováno použitím léčiv v režimu *off-label* (nejméně 50 %) nebo neregistrovaných léčiv, nedostatkem vhodných lékových forem a nutností individualizované *magistraliter* přípravy. V neposlední řadě je v pediatrii nedostatek doporučených postupů založených na důkazech (*evidence-based*) pro jednotlivé farmakoterapeutické oblasti.

Léková pochybení (*medication errors*) vedou k poškození nejméně 2 % hospitalizovaných dospělých pacientů, ale jsou popisovány až u 10–15 % ordinací pediatrických pacientů. Nejčastějším typem lékového pochybení u dětí je nesprávné dávkování léčiva (47,7 %), a to zejména ve skupině antipyretik a analgetik (paracetamol, ibuprofen) a antibiotik (1–3).

PŘÍKLADY FARMAKOKINETICKÝCH A FARMAKODYNAMICKÝCH ZVLÁŠTNOSTÍ U DĚTÍ

Variabilita farmakologického účinku léčiva závisí na rozdílech farmakokinetických procesů (absorpce, distribuce, metabolismus a eliminace), které podléhají zásadním vývojovým změnám. Ovlivňují farmakoterapeutickou odezvu a charakteristiku nežádoucích účinků zejména v novorozeneckém období a během prvních 2 let života. Je třeba brát v potaz nespolehlivost perorálního vstřebávání léčiv obecně, pomalé vyprazdňování žaludečního obsahu novorozenců a kojenců, ovlivnění pH enterální výživy a pozorované nižší vrcholové koncentrace paracetamolu.

Dále je střevní vstřebávání patrně ovlivněno i vývojovými změnami specifických střevních transportérů a léčivo metabolizujících enzymů. Jako příklad vývojové změny v metabolismu lze uvést nižší aktivitu izoenzymu CYP2D6 a UDP-glukuronyltransferázy u novorozenců a v časném kojeneckém věku. Analgetická účinnost nebo toxicita kodeinu či tramadolu je dále významně ovlivněna genetickým polymorfismem CYP2D6. V biotransformaci II. fáze paracetamolu je poměr glukuronidace k sulfataci vývojově proměnlivý. Konjugace s glutationem dosahuje již při narození 65–70 % aktivity dospělých hodnot, u novorozenců je snižena aktivita oxidačního metabolismu přes izoenzymy CYP450. Biologický poločas je nepřímo závislý na stupni zralosti (< 32. g. t. až 11 hod; donošený novorozenec 3–4 hod).

U paracetamolu je známá velká intraindividuální variabilita, kterou je třeba mít na paměti při předepisování léčiva. (4). Intravenózní podání paracetamolu je známo jako rizikové zejména u novorozenců z hlediska překročení jednotlivé dávky 10násobně (záměna ml za mg). *Tab. 1* je souhrnem dostupných informací pro dávkování i. v. paracetamolu v indikaci jako analgetikum a antipyretikum z relevantních pediatrických zdrojů a demonstuje farmakokinetické odlišnosti v oblasti neonatologie.

Z hlediska vývojové farmakodynamiky lze ilustrovat rozdílnost například na působení inotropních léčiv, jež působí na myokard novorozence v omezené míře oproti účinku na myokard dětí a dospělých. Je to dáno nižším poměrem aktivních myofilament k nekontraktilním elementům, vyšším srdečním výdejem na povrch těla, vyšší tuhostí svaloviny komor a méně rozvinutou sympatickou inervací myokardu.

Jedním z nejčastěji používaných léčiv u novorozenců je gentamicin. V poslední době je diskutována nižší vnímavost k renální toxicitě aminoglykosidů v porovnání s dětmi a do-

Tab. 1 Variabilita dávkování pro paracetamol 10 mg/ml inf. sol. v indikaci akutní pooperační bolesti (obvykle 2–3 dny), antipyretikum, 15–30 min infuze (dle zdrojů: 5–8)

| Nasyovací dávka | Gestační věk (týdny) | Udržovací dávka | Interval (hod) | Maximální denní dávka | Doporučené dávkování FDA (2017), limitovaná evidence, krátkodobě! |
|--|----------------------|----------------------|----------------|-----------------------|---|
| 20 mg/kg i. v. na 15 min, za 6 hod podat udržovací dávku | 28–32 g. t. | 7,5–(10) mg/kg i. v. | 8–(12) | 22,5 mg/kg/den | GA ≥ 32 g. t. max. denní dávka PNA ≤ 4 týdny 12,5 mg/kg po 6 hod 50 mg/kg/den PNA > 4 týdny 15 mg/kg po 6 hod 60 mg/kg/den |
| | 33–36 g. t. | 7,5–10 mg/kg i. v. | 6 | 30–40 mg/kg/den | |
| | ≥ 37 g. t. | 10 mg/kg i. v. | 6 | 40 mg/kg/den | |

Pozn.: i.v. – intravenózně; g. t. – gestační týden; GA – gestační věk, PNA – postnatální věk.

spělými. Možným mechanismem je redukováná kapacita intracelulární akumulace aminoglykosidů v novorozeneckých tubulárních epitelových buňkách kůry ledvin (např. rozdíl v expresi megalinu a tubulinu) (9).

Uvedené příklady demonstrují, že v neonatologické a pediatrické populaci existuje značná interindividuální variabilita ve farmakokinetických a/nebo farmakodynamických parametrech z hlediska vývoje. Ze strany manifestace onemocnění může být taktéž proměnlivá vnímavost k účinku léčiva vzhledem k vývoji dítěte a individuálním faktorům (nezralost, obezita, předchozí choroby).

KLINICKOFARMACEUTICKÁ PÉČE V OBLASTI PEDIATRIE

Léková pochybení u dětí jsou popisovaná od ordinace po přípravu a výdej a následně podání léčivého přípravku. Dle systematické rešerše limitované kvality z roku 2015 jsou možnými strategiemi minimalizace lékového pochybení zavedení elektronického předepisování a účast klinického farmaceuta v multidisciplinárním týmu, nicméně žádný z přístupů nemá konzistentní výsledky, které by vedly k významnému snížení lékových pochybení (10).

Ve Spojeném Království je v rámci dokumentu *National Service Framework (NSF) for Children, Young People and Maternity Services* již od roku 2004 zdůrazněn význam pediatrického klinického farmaceuta a jeho role v managementu farmakoterapie v pediatrické populaci v akutní a chronické i paliativní péči ve všech typech zdravotnických zařízení. Velký význam pro optimalizaci adherence je kladen na edukaci o léčivých cílenou přímo na pediatrické pacienty a jejich rodiče či pečovatele.

Více k iniciativě informačních letáků a lékových informací lze nahlédnout na webu www.medicinesforchildren.org.uk.

Iniciativa bezpečného předepisování je aktivně podporována i v rámci projektu *Quality Improvement* (www.qicentral.org.uk) garantované *Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH)*, kde jsou k dispozici sdílené dokumenty a doporučené postupy, jež mohou pomoci zlepšit a standardizovat bezpečné předepisování v neonatologii a pediatrii.

Pro sdílení zkušeností a networking je významná *Neonatal & Paediatric Pharmacist Group (NPPG)*, kde lze diskutovat zkušenosti a zvyklosti jednotlivých pracovišť v oblasti klinickofarmaceutické péče v pediatrii a užitečné zdroje pro zvyšování erudice a kompetencí specificky zaměřené pro klinické farmaceuty.

PEDIATRIKÝ KLINICKÝ FARMACEUT – ZKUŠENOST VE FNHK

Na Dětské klinice LF UK a FN Hradec Králové je klinický farmaceut k dispozici od roku 2014. Dětská klinika disponuje celkem 128 lůžky na osmi lůžkových odděleních. Provozuje 35 lůžek intenzivní a resuscitační péče. Komplexní zhodnocení míry rizikovitosti pacienta klinickým farmaceutem bylo za období 1. 11. 2018 – 1. 11. 2019 provedeno u celkem 695 pediatrických pacientů, z čehož bylo opakovaně kontrolováno 400. Intervence ve formě farmakoterapeutického doporučení byla zaznamenána ve 121 případech (11 % z celkem 1095 hodnocení medikace). Jednalo se nejčastěji o riziko nekompatibilit na intenzivních lůžkách, dávkování analgetické či antibiotické terapie (dávkování meropenemu u cystické fibrózy) nebo lékové interakce (např. fenobarbital-klarithromycin u novorozence s pertusí). Během roku jsem formálně zaznamenala 22 vyžádaných konzultací. Jednalo se o široké spektrum témat – například jaké lze doporučit nesteroidní antiflogistikum u dětské pacientky na nízkodávkovém methotrexátu a současně biologické léčbě vedolizumabem, dále dávkování erythromycinu jako prokinetika u kojence se syndromem krátkého střeva, možnost přípravy perorální suspenze linezolidu nebo *magistraliter* příprava perorálního roztoku klonidinu pro novorozence.

Na oddělení dětské chirurgie a traumatologie byla systematická spolupráce zahájena v březnu 2018. Zde většina pediatrických operantů nemá rizikovou farmakoterapeutickou anamnézu; za období 1 roku bylo zaznamenáno 311 pacientů s rizikovými faktory, z čehož u 55 případů (17,6 %) bylo formulováno farmakoterapeutické doporučení a bylo řešeno 5 vyžádaných konzultací. Příkladem byla úprava analgetické terapie paracetamolem *per rectum* pro poddávkování, dotaz na dávkování ciprofloxacinu v případě renální insuficience u dětí, upozornění na interakci tramadolu a karbamazepinu, optimalizace terapeutického monitorování aminoglykosidů nebo zavedení *magistraliter* přípravy perorálního roztoku midazolamu pro premedikaci.

Pro některé pacienty monitoruji potřebu mimořádného dovozu léčivých přípravků (Cellcept, Valcyte prášek pro perorální suspenzi) a hlášení o použití neregistrovaného léčiva na SÚKL.

V rámci seminářů proběhla tento rok edukace lékařského a sesterského personálu ohledně možnosti prodloužených infuzí betalaktamových antibiotik nebo kontinuální infuze

vankomycinu v kontextu specifických skupin pediatrických pacientů a dále monitorování a managementu nežádoucích účinků u vysokodávkových glukokortikoidů u dětí.

Pediatrické dotazy od zdravotnických profesionálů jsou také řešeny v rámci Lékového informačního centra – společného pracoviště Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové. Příklady dotazů: možné řešení problémů s polykáním přípravku Strattera tvrdé tobolky u pediatrického pacienta nebo optimální příprava Vasosanu P prášku pro perorální suspenzi s ohledem na účinnost léčiva.

ZÁVĚR

Dětská patientská populace je oproti dospělé zranitelná a značně heterogenní, se specifickými farmakoterapeutickými problémy umocněnými nedostatkem vhodných lékových forem. Problematika optimální farmakoterapie v dětské a novorozenecké populaci je komplexní a náročná. V prostředí FNHK je postupně klinickofarmaceutický servis využíván, nicméně četnost intervencí je menší než u dospělých pacientů. Přesto platí, že klinický farmaceut může v multidisciplinárním týmu přispět k bezpečnější a účelné farmakoterapii u dětí s využitím specifických informačních zdrojů.

Čestné prohlášení

Autorka práce prohlašuje, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku není ve střetu zájmů.

Literatura

1. Assiri GA, Shebl NA, Mahmoud MA et al. What is the epidemiology of medication errors, error-related adverse events and risk factors for errors in adults managed in community care contexts? A systematic review of the international literature. *BMJ Open* 2018; 8(5): e019101.
2. Ghaleb MA, Barber N, Franklin BD et al. Systematic review of medication errors in pediatric patients. *Ann Pharmacother* 2006; 40(10): 1766–1776.
3. Rishoej RM, Almarsdóttir AB, Christesen HT et al. Medication errors in pediatric inpatients: a study based on a national mandatory reporting system. *Eur J Pediatr* 2017; 176(12): 1697–1705.
4. van den Anker J, Reed MD, Allegaert K et al. Developmental changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Clin Pharmacol* 2018; 58(Suppl. 10): S10–S25.
5. Neofax Drug Monographs. Acetaminophen. OFIRMEV intravenous injection, acetaminophen intravenous injection. *Mallinckrodt Hospital Products Inc. (per FDA)*, Hazelwood, 2017.
6. Mitra S, Florez ID, Tamayo ME et al. Association of placebo, indomethacin, ibuprofen, and acetaminophen with closure of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018; 319(12): 1221–1238.
7. Kinderformularium: Paracetamol. Dostupné na: www.kinderformularium.nl/geneesmiddel/21/paracetamol
8. Lexicomp online. Paracetamol neonatal dosing.
9. McWilliam SJ, Antoine DJ, Smyth RL, Pirmohamed M. Aminoglycoside-induced nephrotoxicity in children. *Pediatr Nephrol* 2017; 32(11): 2015–2025.
10. Maaskant JM, Vermeulen H, Apampa B et al. Interventions for reducing medication errors in children in hospital. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 3: CD006208.
11. Department of Health. National Service Framework for Children, Young People and Maternity Services. London, 2004.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

PharmDr. Petra Rozsivalová

Oddělení klinické farmacie,
Nemocniční lékárna FN Hradec Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
Tel.: 495 834 938
e-mail: petra.rozsivalova@fnhk.cz

Podání léčiv nutričními sondami: příklady, pracovní skupina

Alena Linhartová

Oddělení klinické farmacie, Thomayerova nemocnice, Praha

Čas. Léč. čes. 2019; 158: 279–281

SOUHRN

Podání léčiv nutričními sondami může být spojeno s řadou různých komplikací. Předložený text uvádí příklady léčiv, jejichž podání sondou je rizikové, a informuje o existenci a činnosti pracovní skupiny České odborné společnosti klinické farmacie ČLS JEP, jež se danou problematikou podrobně zabývá.

KLÍČOVÁ SLOVA

léčivo, nutriční sonda, pracovní skupina, Česká odborná společnost klinické farmacie ČLS JEP

SUMMARY

Linhartová A.

Drug administration via feeding tubes: examples, working group

Drug administration via feeding tubes can be associated with number of various problems. The present text provides examples of medications whose administration via a feeding tube is of high risk. Also, it informs about the existence and activities of the working group of the Czech Professional Society of Clinical Pharmacy, which pursues this matter in detail.

KEYWORDS

drug, feeding tube, working group, Czech Professional Society of Clinical Pharmacy

ÚVOD

Aplikace léčiva sondou, určenou primárně pro podávání enterální výživy, není standardním způsobem podání – v některých klinických situacích je však jediným možným. Toto téma je vysoce aktuální v intenzivní péči, neurologii či onkologii, ale může být řešeno napříč celým spektrem oblastí péče i odborností.

Informace o možnosti podat léčivo sondou jsou přítom v oficiálních (a závazných) materiálech výrobce k dispozici pouze zřídka. Aplikace léčiva sondou je tak ve většině případů *off-label* postupem se všemi právními důsledky. Mělo by proto být uvážlivé a následovat až po kritickém zhodnocení jeho možných rizik.

Jeho prvořadým rizikem je zcela jistě snížení účinnosti a/ nebo zvýšení toxicity farmakoterapie. Nelze však opominout ani další možné komplikace, mezi něž patří snížení denní dávky výživy (při častých pauzách vynucených podáváním léčiva), okluze sondy, expozice personálu potenciálně toxickým látkám a procesní pochybení.

Kritické hodnocení potenciálních rizik musí být komplexní a zohlednit vlastnosti léčiva a jeho lékové formy, složení a režim výživy i základní charakteristiky sondy.

Problematika kritického hodnocení rizik a správné praxe při podávání léčiv sondou byla přehledně zpracována již dříve (1).

PŘÍKLADY RIZIKOVÝCH LÉČIV

V následujícím textu jsou uvedeny příklady léčiv, respektive léčivých přípravků, jejichž podání sondou je rizikové. Příklady byly voleny tak, aby poukázaly na široké spektrum možných komplikací a zároveň na různé možnosti řešení.

METOPROLOL (RETARDOVANÉ FORMY)

Metoprolol je kardioselektivní betablokátor bez vnitřní sympatomimetické aktivity, používaný v terapii řady kardiovaskulárních i jiných onemocnění. Léčivo má kratší poločas, a proto se v chronické terapii stabilních pacientů s výhodou využívají retardované perorální formy, které umožňují dosáhnout vyrovnaných plazmatických koncentrací i při podávání 1× denně.

Rozdrcení retardované tablety, jež je před podáním sondou nezbytné, znamená ztrátu retardace a uvolnění celé denní dávky léčiva najednou, což je spojeno jak s rizikem výskytu nežádoucích účinků závislých na koncentraci, tak se zkrácením délky trvání jejich účinku (2).

Univerzálním řešením pro všechny typy retardovaných tablet s obsahem metoprololu je převést pacienta na neretardovaný přípravek a upravit jeho dávkování (celkovou denní dávku ponechat beze změny, rozdělit ji však do 2–3 dílčích dávek) (2).

OMEPRAZOL

Omeprazol působí jako inhibitor protonové pumpy, patří do skupiny léčiv snižujících žaludeční aciditu. Jeho perorální podání vyžaduje acidorezistentní úpravu lékové formy, která umožňuje bezpečný transport účinné látky až na místo absorpce ve střevě – konkrétně se jedná o enterosolventní pelety plněné do tvrdých želatinových tobolek.

Rozdrcení pelet před podáním gastrickou sondou vede ke ztrátě acidorezistentních vlastností přípravku, a tedy k předčasné aktivaci a degradaci omeprazolu v kyselém prostředí žaludku (3).

V případě krátkých sond se širokým průměrem typu perkutánní endoskopické gastrostomie lze z tobolky vysypat a sondou podat celé neporušené pelety (tj. se zachovanými

acidorezistentními vlastnostmi), aniž by hrozilo významné riziko okluze sondy. V případě sond s užším průměrem (< 16 F) je třeba použít *magistraliter* připravenou alkalickou suspenzi omeprazolu, u hospitalizovaných pacientů s cévním přístupem lze volit přípravek určený k intravenóznímu podání (3).

ITRAKONAZOL

Itrakonazol je triazolové antimykotikum 1. generace. V České republice je k dispozici v perorálních formách, a to jako roztok a tvrdé želatinové tobolky.

Perorální roztok je preferován jak obecně (vyšší a méně variabilní biologická dostupnost), tak při podání sondou (menší nároky na úpravu tekuté formy před podáním). Přesto, podání roztoku sondou s sebou může nést dvě komplikace: osmotické dráždění gastrointestinálního traktu (příčinou je vysoká osmolalita roztoku) a precipitaci bílkovinných složek enterální výživy s následným rizikem okluze sondy (příčinou je nízké pH roztoku) (4).

Řešením je naředit roztok před podáním sondou čistou vodou (a tím snížit osmolalitu roztoku), podat jej s odstupem od výživy a provést řádný proplach sondy po podání výživy i po podání roztoku (a tím omezit kontakt kyselého roztoku s výživou). (4)

KYSELINA ACETYLSALICYLOVÁ (ANTITROMBOTIKUM)

Nízkodávkovaná kyselina acetylsalicylová (ASA) je protidičkové léčivo, které má zcela zásadní postavení v terapii a sekundární prevenci aterosklerotických příhod.

Kyselina acetylsalicylová je slabá kyselina s pK_a 3,5 a jako taková se vstřebává primárně z míst s $pH < 3,5$ (žaludek, případně duodenum). Zatímco podání rozdrčené tablety gastrickou sondou je bezproblémové, při obchvatu kyselého prostředí žaludku v souvislosti s podáním enterální sondou může docházet ke snížení absorpce, a tedy i účinku léčiva. (5)

Ideální řešení bohužel neexistuje: Intravenózní podání ASA je prakticky možné pouze u hospitalizovaných pacientů, a co je podstatné, chybějí důkazy o prospěšnosti jejího dlouhodobého podávání touto cestou, jakož i informace o její optimální dávce. Z terapeutických alternativ určených k enterálnímu podání a běžně používaných v současné praxi lze uvažovat snad pouze o klopidogrelu – s vědomím toho, že je dnes lékem 2. volby a že ani v jeho případě nelze zcela vyloučit snížení absorpce při podání za žaludek. Další dva inhibitory destičkových receptorů pro adenosindifosfát, prasugrel a tikagrelor, nejsou pro podání enterální sondou vhodné (5).

WARFARIN

Warfarin je perorální antikoagulans ze skupiny antagonistů vitamínu K používané v terapii a prevenci tromboembolické nemoci.

Podání warfarinu sondou je spojeno s rizikem významného snížení jeho účinku. Mezi hlavní uvažované mechanismy patří interakce s některými složkami enterální výživy (především s proteiny) a adheze na povrch sondy (6).

Základním opatřením je podávat warfarin s odstupem alespoň 1–2 hodin od podání enterální výživy a dbát na řádné proplachy sondy jak po podání výživy, tak po podání warfarinu. Samozřejmostí je pečlivé a v úvodu časté monitorování INR. Pokud je uvedené opatření neúčinné, je jedinou možností použít terapeutické alternativy – perorální antikoagulační ze skupiny xabanů (apixaban, edoxaban,

rivaroxaban – pozor, lze je použít pouze při podání gastrickou sondou) nebo parenterální antikoagulační (6).

KLOMETHIAZOL

Klomethiazol je léčivo se sedativně-hypnotickým a antikonvulzivním účinkem; jeho typickou indikací je terapie akutních abstinenčních příznaků v rámci syndromu z vysazení u osob závislých na alkoholu. V České republice je dostupný ve formě perorálních měkkých želatinových tobolek obsahujících čirou olejovitou kapalinu.

V případě nutnosti podat přípravek sondou je problematická již jeho nezbytná úprava před podáním – v podstatě žádný z postupů, které jsou běžně praktikovány (vymačkávání kapaliny z naříznuté tobolky či odběr kapaliny z tobolky přes jehlu do injekční stříkačky), není obecně akceptovatelný. Nicméně hlavní komplikací je skutečnost, že se klomethiazol může sorbovat do některých druhů plastu, pronikat jimi a mimo to způsobovat také změkčení těchto plastů. Důsledkem je riziko snížení účinnosti terapie a riziko poškození sondy vyžadující její výměnu (7).

Řešením je použít terapeutickou alternativu – v uvedené indikaci například benzodiazepiny (7).

PRACOVNÍ SKUPINA PRO PODÁNÍ LÉČIV SONDOU

Nastavení a dohled nad správnou praxí při podávání léčiv sondou patří mezi běžné aktivity klinického farmaceuta, který je dnes již na řadě pracovišť stálým členem multidisciplinárního terapeutického týmu.

V roce 2015 proto byla pod záštitou České odborné společnosti klinické farmacie ČLS JEP (ČOSKF) ustavena pracovní skupina pro podání léčiv sondou. Činnost této pracovní skupiny spočívá v kritickém hodnocení všech možných změn, potažmo rizik, která mohou v souvislosti s podáním léčiv uvedenou cestou vzniknout. Hodnocení probíhá standardizovaným způsobem podle účelově vytvořeného protokolu; přednostně jsou řešena léčiva s úzkým terapeutickým oknem, léčiva se zvláštní lékovou formou apod.



Obr. 1 Logo pracovní skupiny ČOSKF pro podání léčiv sondou

Jejím základním výstupem jsou písemná doporučení ke správnému podání konkrétních léčiv, respektive léčivých přípravků sondou. Tato doporučení obsahují jednak informaci pro předepisujícího lékaře s upozorněním na potenciální rizika i případné alternativy, jednak vlastní pokyn ke správnému postupu podání. Všechna doporučení procházejí vnitřním připomínkovým řízením a ve spolupráci s lékařem a sestrou je ověřena jejich srozumitelnost.

Pracovní skupina připravuje také rozhodovací schémata, jež usnadňují výběr nejvhodnějšího přípravku s obsahem požadované účinné látky nebo nejvhodnější terapeutické alternativy v rámci požadované lékové skupiny, a to v závislosti na použitém typu sondy.

Hotová doporučení i rozhodovací schémata jsou postupně zveřejňována na webu společnosti (www.coskf.cz) – navštívit je lze přímo z úvodní stránky, a sice proklikem přes ikonu s logem pracovní skupiny (obr. 1).

ZÁVĚR

Nesprávné podání léčiva sondou může významným způsobem snížit jeho terapeutickou hodnotu. Většina možných komplikací je přitom preventabilních – optimální postup je možné konzultovat s klinickým farmaceutem..

Seznam zkratek

| | |
|-----------------------|--|
| ASA | kyselina acetylsalicylová |
| ČOSKF | Česká odborná společnost klinické farmacie ČLS JEP |
| F | French (jednotka vnějšího průměru sond) |
| INR | international normalized ratio (mezinárodní normalizovaný poměr) |
| pK_a | disociační konstanta kyseliny |
| pH | záporný dekadický logaritmus vodíkových iontů |

Literatura

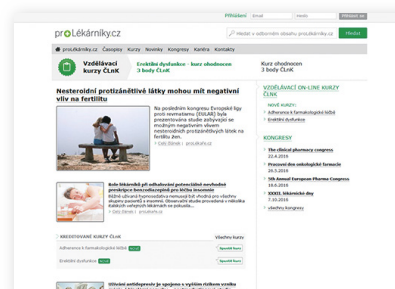
- 1. Linhartová A.** Podání léčiv sondou. *Remedia* 2015; 25(3): 215–217.
- 2. Šťastná Koblihová H.** Metoprolol. Protokol o hodnocení účinné látky/přípravku. *Pracovní skupina pro podání léčiv sondou, Česká odborná společnost klinické farmacie ČLS JEP*, Praha, 2017.
- 3. Dundelová L.** Inhibitory protonové pumpy. Protokol o hodnocení účinné látky/přípravku. *Pracovní skupina pro podání léčiv sondou, Česká odborná společnost klinické farmacie ČLS JEP*, Praha, 2015.
- 4. Linhartová A.** Itrakonazol. Protokol o hodnocení účinné látky/přípravku. *Pracovní skupina pro podání léčiv sondou, Česká odborná společnost klinické farmacie ČLS JEP*, Praha, 2019.
- 5. Linhartová A.** Kyselina acetylsalicylová (antitrombotikum). Protokol o hodnocení účinné látky/přípravku. *Pracovní skupina pro podání léčiv sondou, Česká odborná společnost klinické farmacie ČLS JEP*, Praha, 2019.
- 6. Linhartová A.** Warfarin. Protokol o hodnocení účinné látky/přípravku. *Pracovní skupina pro podání léčiv sondou, Česká odborná společnost klinické farmacie ČLS JEP*, Praha, 2019.
- 7. Linhartová A.** Klomethiazol. Protokol o hodnocení účinné látky/přípravku. *Pracovní skupina pro podání léčiv sondou, Česká odborná společnost klinické farmacie ČLS JEP*, Praha, 2019.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:
PharmDr. Alena Linhartová
 Oddělení klinické farmacie,
 Lékárna Thomayerovy nemocnice
 Vídeňská 800, 140 59 Praha 4
 Tel.: 261 083 156
 e-mail: alena.linhartova@ftn.cz

pr  Lékárníky.cz

- + on-line vzdělávání lékárníků a farmaceutů
- + kurzy ohodnoceny body ČLnK
- + registrace a celý vstup je zdarma

Více na www.prolekarniky.cz/kreditovane-kurzy



Informace a kontakt:

Andrea Opletalová
info@prolekarniky.cz
 MeDitorial, s.r.o. Lékařský dům,
 Sokolská 31/490, 120 26 Praha 2

Inhibitory protonové pumpy v praxi klinického farmaceuta

Alena Pilková

Oddělení klinické farmakologie a farmacie VFN v Praze

Čas. Lék. čes. 2019; 158: 282–288

SOUHRN

Inhibitory protonové pumpy (PPIs) jsou velmi efektivními léčivými v prevenci a léčbě onemocnění spojených s poruchou acidity. Jsou široce užívány u gastroezofageální refluxní choroby, vředové choroby gastroduodena, Zollingerova-Ellisonova syndromu nebo v prevenci a léčbě gastropatie navozené NSAIDs. Používají se také v mnoha dalších indikacích, ačkoli ne vždy je jejich podání oprávněné. PPIs jsou všeobecně dobře tolerované a celkový prospěch z nich u většiny pacientů převažuje potenciální riziko jejich užívání. Chronické podávání však není bez rizika nežádoucích účinků a lékových interakcí a přispívá ke zvyšování nákladů a polypragmazií. Jelikož PPIs patří k nejpředepisovanějším léčivům, měli bychom pečlivě posoudit délku terapie a oprávněnost jejich užití a potřebu chronické terapie pravidelně přehodnocovat.

KLÍČOVÁ SLOVA

gastrotoxická, inhibitory protonové pumpy, účinnost, bezpečnost

SUMMARY

Pilková A.

Proton pump inhibitors from clinical pharmacist's point of view

Proton pump inhibitors (PPIs) are very effective drugs in treatment and prevention of acid-related disorders. They are widely used in gastroesophageal reflux disease, gastroduodenal ulcers, Zollinger-Ellison syndrome or prevention and treatment of NSAIDs induced gastric lesions. They are also used in many other indications, although not always is their use appropriate. PPIs are generally well tolerated and overall benefits outweigh potential harm in most of the patients. However, their long-term use is not without a risk of adverse effects and drug-drug interactions and contributes to medical expenses and polypharmacy. As PPIs belong to most prescribed drugs, we should carefully consider the length of therapy and appropriateness of their use and regularly reevaluate the need for chronic therapy.

KEYWORDS

gastric toxicity, proton pump inhibitors, efficacy, safety

CHARAKTERISTIKA INHIBITORŮ PROTONOVÉ PUMPY

Inhibitory protonové pumpy (PPIs) jsou léčiva blokující produkci žaludeční kyseliny prostřednictvím ireverzibilní blokady H^+/K^+ -ATPázy parietálních buněk žaludku. Od uvedení omeprazolu do praxe v roce 1989 se staly efektivní součástí léčby onemocnění a stavů vyžadujících supresi tvorby žaludeční kyseliny a patří mezi léčiva velmi často užívaná jak u hospitalizovaných pacientů, tak v ambulantní péči.

V klinické praxi je v Česku v současné době dostupných 5 PPIs: omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol a rabeprazol. Jedná se o látky slabě bazické povahy, které je nutné podat ve vhodné lékové formě, aby nedošlo k jejich předčasné aktivaci v kyselém žaludečním prostředí. Tato ochrana je zajištěna formou enterosolventních tablet, kapslí obsahujících mikropelety s acidorezistentní úpravou nebo perorálního roztoku obsahujícího hydrogenuhličitan sodný pro dočasnou neutralizaci žaludečního obsahu (v ČR pouze ve formě IPLP – individuálně připravovaných léčivých přípravků), případně intravenózním podáním.

Po perorálním podání dochází ke vstřebání PPI v proximální části tenkého střeva a ze systémové cirkulace se PPI dostává do parietálních buněk žaludku, kde dochází k jeho aktivaci za vzniku sulfonamidové vazby, která se kovalentně váže na cysteinové SH skupiny H^+/K^+ -ATPázy. Tím dochází ke změně konformace protonové pumpy, jež vede k inhibici produkce žaludeční kyseliny. Účinnost PPI je závislá na přítomnosti aktivních protonových pump, proto je vhodné podávání preprandiálně. Uvádí se, že během jednoho podání

PPI zablokuje asi dvě třetiny protonových pump, efektivita léčiva tak vzrůstá na maximum po vícedenním podávání (1). K aktivaci PPI dochází v prostředí, kde je pH nižší než pK_a daného léčiva, přičemž rabeprazol se v kyselém prostředí aktivuje nejsnáze (pK_a 4,53), pantoprazol nejobtížněji (pK_a 3,83) (2). Ireverzibilní působení je příčinou toho, že doba účinku PPI není závislá na plazmatickém poločasu léčiva, ale na době do vytvoření nových protonových pump (až 36 hod); v praxi se udává, že efekt podání PPI přetrvává 15–21 hod (1). Z tohoto důvodu některým pacientům nepostačuje podání v 1 denní dávce a nutnost zmírnění nočních obtíží spojených s opětovným vzestupem žaludeční acidity může vyžadovat podání PPI 2× denně.

Plazmatický poločas PPIs je krátký (0,5–2 hod.) a jsou primárně eliminovány hepatální cestou, prostřednictvím cytochromu P450. Hlavním izoenzymem podílejícím se na jejich metabolismu je CYP2C19, jeho podíl na celkovém metabolismu však není u všech PPIs totožný, což může mít dopad na případné lékové interakce nebo individuální odpověď na konkrétní PPI, jelikož CYP2C19 patří mezi enzymy vyznačující se genetickým polymorfismem. Nejvíce závislejší na metabolismu CYP2C19 omeprazol a esomeprazol, které působí na tento enzym také jako inhibitory (2). Lansoprazol (a dexlansoprazol) mají výraznou afinitu také k CYP3A4. Pantoprazol je sice metabolizován cestou CYP2C19, ale má nižší potenciál k lékovým interakcím, protože nepůsobí jako inhibitor tohoto enzymu (1, 2). Rabeprazol je metabolizován většinou cestou nezávislou na cytochromu P450, proto jeho potenciál k lékovým interakcím nebo citlivost vůči genetickému polymorfismu nejsou klinicky významné (3). Finální

ekrece metabolitů PPIs je renální, v případě lansoprazolu a dexlansoprazolu také biliární (1).

S rozdíly v metabolických cestách a jejich ovlivnění genetickým polymorfismem souvisí i nejednoznačné určení ekvipotentní dávky mezi jednotlivými PPIs. V literatuře se můžeme setkat s rozdílným vyjádřením ekvipotence (tab. 1), přičemž dávka potřebná pro dosažení cílového pH > 4,0 je ovlivněna i dalšími faktory – dle Kirchheinerové et al. (4) pacienti s gastroezofageálním refluxem (GERD) potřebují pro dosažení cílových hodnot dávku 1,9× vyšší a pacienti s pozitivitou na *Helicobacter pylori* naopak dávku pouze pětinou. Je tedy zřejmé, že při podání standardní dávky PPI dle Souhrnu údajů o přípravku (SPC) u různých pacientů v závislosti na jejich onemocnění, genetické výbavě a konkomitantní farmakoterapii můžeme mnohdy očekávat rozdílnou terapeutickou odpověď.

Vývoj nových léčiv ovlivňujících protonové pumpy pokračuje především ve snaze zajistit účinnější blokádu tvorby žaludeční kyseliny po celou dobu 24 hodin. To je možné jednak úpravou lékové formy – příkladem je dexlansoprazol používaný v USA ve formě tablet s duálním uvolňováním. Další cestou je vývoj nových PPIs s prodlouženým plazmatickým poločasem – příkladem je v Asii registrovaný ilaprazol s poločasem 3,6 hod, případně látky procházející klinickým zkoušením (tenatoprazol, azeloprazol, anaprazol nebo acidorezistentní proléčivo omeprazol Durasec). Odlišným přístupem je pak blokáda H⁺/K⁺-ATPázy na úrovni kompetice o vazebné místo pro draselné ionty. Léčiva působící tímto mechanismem se označují jako P-CABs (*potassium-competitive acid blockers*) a od PPI se liší rychlým nástupem účinku bez nutnosti aktivace a acidorezistentní ochrany, plným efektem od první dávky a reverzibilní blokádu protonové pumpy s trváním účinku závislém na poločasu léčiva. V současné době jsou na trhu v Asii 2 léčiva z této skupiny: vonoprazan a revaprazan (5).

INDIKACE PRO PODÁNÍ PPI

Hlavními indikacemi pro podávání PPIs jsou onemocnění spojená s poruchou acidity – léčba a prevence relapsu žaludečních či duodenálních vředů, léčba refluxní ezofagitidy a následná léčba pacientů se zhojenou refluxní ezofagitidou, léčba symptomatické refluxní choroby jícnu a léčba Zollingerova-Ellisonova syndromu. Dále jsou PPIs v kombinaci s vhodnými antibiotiky součástí eradikační léčby infekce *H. pylori* a jsou také indikovány k prevenci vzniku žaludečních či duodenálních vředů v souvislosti s podáváním nesteroidních protizánětlivých léčiv (NSAIDs) u rizikových pacientů, případně k léčbě vředů, které již v souvislosti s podáváním NSAIDs vznikly.

Léčivé přípravky (LP) obsahující jednotlivé PPIs nejsou v ČR registrovány dle SPC (6) v celé šíři výše uvedených indikací

(tab. 2), i když v terapii refluxní choroby a vředové choroby jsou efektivní všechny (1). U omeprazolu je schváleno nejširší použití v pediatrii, při jeho podávání lze kromě vysypávání mikropelet z tobolek pro snadnější polknutí s výhodou využít také možnosti přípravy suspenze v lékárně, jelikož je v ČR dostupný též jako surovina k přípravě IPLP a k dispozici jsou receptury s ověřenou stabilitou až 15 dní při teplotě 2–8 °C, v případě suspenzního základu Syrspond SK ALKA až 60 dní (7). Omeprazol je rovněž preferovaným PPI v případě nutnosti podání u těhotných žen, jelikož jsou s ním největší zkušenosti a možnost podání těhotným ženám je uvedena v SPC (6, 36).

Z důvodu primární hepatální eliminace není třeba upravovat dávku u pacientů s renálním poškozením, naopak u pacientů s jaterním poškozením může být redukce dávky vhodná, dochází u nich totiž ke zpomalení clearance a vstupu plazmatického poločasu. Pro pacienty, kteří nemohou užívat PPI perorálně, je v ČR k dispozici i. v. omeprazol nebo pantoprazol. Při podání perorálních forem do výživové sondy je potřeba zachovat acidorezistentní úpravu, v žádném případě tedy není vhodné drtit enterosolventní tablety, ale vhodnějším postupem je vysypání mikropelet z kapslí (přičemž u LP obsahujícíchesomeprazol jde o postup schválený v SPC), případně lze využít IPLP suspenzi s omeprazolem (7).

INDIKACE NEUVEDENÉ V SPC

Kromě výše uvedených indikací v prevenci a léčbě vředové a refluxní choroby a eradikace *H. pylori* se PPIs používají v mnoha indikacích neuvedených v SPC a vzrůstající spotřeba těchto léčiv v posledních letech vyvolává otázku, zda je v některých klinických situacích jejich použití oprávněné. Především při dlouhodobém užívání by měla být indikace k jejich podání pravidelně přehodnocována. V následujícím textu bude zmíněno několik indikací, se kterými se v rámci klinickofarmaceutické péče u pacientů setkáváme.

AKTIVNÍ KRVÁCENÍ V HORNÍ ČÁSTI GASTROINTESTINÁLNÍHO TRAKTU

Podání PPI pacientů s aktivním krvácením z horní části gastrointestinálního traktu (GIT) je součástí komplexní přístupu k tomuto život ohrožujícímu stavu. Doporučeno je podávání vysokých dávek intravenózního PPI s iniciálním bolusem (omeprazol 80 mg) následovaným podáním kontinuální infuze (8 mg/hod) pokračující 72 hodin po endoskopickém ošetření (8); kontinuální infuzi lze nahradit podáváním intermitentních bolusů 2× denně s nejméně stejnou efektivitou (11). PPIs signifikantně snižují výskyt opětovného krvácení, zvýšení pH přispívá ke stabilizaci koagulační zátky (10). Po uplynutí 72 hodin je vhodné potřebu další acidosupresní terapie znovu zhodnotit (8, 10).

Zatímco u nevarikózního krvácení byl pozitivní efekt PPIs prokázán (9), pokud jde o léčbu krvácení v důsledku portální

Tab. 1 Ekvipotentní dávky jednotlivých PPI podle doporučení WHO a FDA pro léčbu GERD a farmakokinetického modelu odrážejícího dosažení 24hodinového pH > 4 u zdravých dobrovolníků (upraveno podle: 4)

| Léčivo | WHO | FDA | Kirchheiner et al. |
|-------------|-------|-------|--------------------|
| omeprazol | 20 mg | 20 mg | 20,2 mg |
| esomeprazol | 30 mg | 20 mg | 12,6 mg |
| lansoprazol | 30 mg | 15 mg | 22,6 mg |
| pantoprazol | 40 mg | 40 mg | 89,2 mg |
| rabeprazol | 20 mg | 20 mg | 11,1 mg |

Tab. 2 Přehled indikací PPI dle SPC (6)

| Indikace dle SPC | omeprazol | pantoprazol | lansoprazol | esomeprazol | rabeprazol |
|--|--|--|--|-------------------------------|-------------------------------|
| Léčba duodenálních vředů | 20 (40) mg 1× denně, 2–4 týdny | 40 (80) mg/den, 2–4 týdny | 30 mg 1× denně, 2–4 týdny | | 20 mg 1× denně, 4–8 týdnů |
| Prevence relapsu duodenálních vředů | 20 (10–40) mg 1× denně | | | | |
| Léčba žaludečních vředů | 20 (40) mg 1× denně, 4–8 týdnů | 40 (80) mg/den, 4–8 týdnů | 30 mg 1× denně, 4–8 týdnů | | 20 mg 1× denně, 6–12 týdnů |
| Prevence relapsu žaludečních vředů | 20 (40) mg 1× denně | | | | |
| Eradikace <i>H. pylori</i> u vředové choroby v kombinaci s vhodnými antibiotiky | 20 mg 2× denně nebo 40 mg 1× denně s ATB, 1 týden, případně opakovat | 40 mg 2× denně s ATB, 1 týden, případně opakovat | 30 mg 2× denně s ATB, 1–2 týdny | 20 mg 2× denně s ATB, 1 týden | 20 mg 2× denně s ATB, 1 týden |
| Léčba žaludečních a duodenálních vředů v souvislosti s podáváním NSAIDs | 20 mg 1× denně, 4–8 týdnů | | 30 mg 1× denně, 4–8 týdnů | 20 mg 1× denně, 4–8 týdnů | |
| Prevence žaludečních a duodenálních vředů v souvislosti s podáváním NSAIDs u rizikových pacientů | věk > 60 let, pozitivní anamnéza – 20 mg 1× denně | 20 mg 1× denně | věk > 65 let, pozitivní anamnéza – 15 (30) mg 1× denně | 20 mg 1× denně | |
| Léčba refluxní ezofagitidy | 20 (40) mg 1× denně, 4–8 týdnů | 40 (80) mg/den, 4–8 týdnů | 30 mg 1× denně, 4 týdny | 40 mg/den, 4–8 týdnů | 20 mg 1× denně, 4–8 týdnů |
| Dlouhodobá léčba pacientů se zhojenou refluxní ezofagitidou | 10 (20–40) mg 1× denně | | 15 (30) mg 1× denně | 20 mg 1× denně | 10–20 mg 1× denně |
| Léčba symptomatické refluxní choroby jícnu | (10) 20 mg 1× denně | | 15 (30) mg 1× denně, 4 týdny | 20 mg 1× denně, 4 týdny | 10 mg 1× denně, 4 týdny |
| Léčba Zollingerova-Ellisonova syndromu | 20–120 mg/den | 80–160 mg/den | 60–180 mg/den | 80–160 mg/den | 60–120 mg/den |

hypertenze, není prokázáno, že by PPIs měly být součástí primární nebo sekundární prevence. Doporučeno je pouze jejich krátkodobé podání při endoskopické ligaci varixů, kde dochází ke krátkodobému narušení gastrointestinální (GI) motility (20, 21).

PREVENCE STRESOVÉHO VŘEDU

Stresově navozené poškození žaludeční sliznice (označované jako stresový vřed) je častou komplikací kriticky nemocných pacientů a může být endoskopicky detekováno

až u 75–100 % pacientů hospitalizovaných na JIP (13). GI krvácení se vyskytuje u 1,5–8,5 % pacientů na JIP a udává se, že bez gastroprotektce jeho incidence vzrůstá až na 15 % (12). Příčiny a hlavní rizikové faktory pro vznik stresového vředu shrnuje tab. 3.

Za preventivní faktor je považováno udržení enterální výživy, která neutralizuje žaludeční obsah (12). PPIs nebo H₂-antihistaminika jsou efektivními léčivými v prevenci rozvoje stresového vředu, měla by však být indikována pouze v oprávněných případech, protože benefit jejich podání pacientům

Tab. 3 Stresově navozené poškození žaludeční sliznice (podle: 12)

| Příčiny | Hlavní rizikové faktory |
|---|--|
| Hypoperfuze splachnické oblasti Snižování GIT motility Zpomalené vyprazdňování žaludku Snižování protektivní funkce žaludeční mukózy Biliární reflux a uremické toxiny Zvýšená sekrece HCl (prokázáno u traumat hlavy) | Koagulopatie: • počet trombocytů < 50 × 10 ⁹ /l • INR > 1,5 • aPTT > 2× nad normu Mechanická ventilace > 48 hod VCHGD nebo krvácení z GIT < 12 měs Traumatické poranění mozku nebo míchy Popáleniny na > 35 % tělesného povrchu Seps Pobyť na JIP > 1 týden Okultní krvácení z GIT > 6 dní Kortikoterapie (> 250 mg hydrokortisonu nebo ekvivalentní dávka jiného glukokortikoidu) |

mimo JIP a bez přítomnosti rizikových faktorů není podepřen dostupnými důkazy (13), naopak může být spojen s nežádoucími efekty vyplývajícími z jejich dlouhodobé aplikace.

PREVENCE GI KRVÁCENÍ PŘI ANTIAGREGAČNÍ A ANTIKOAGULAČNÍ LÉČBĚ

Antiagregační léčba je důležitou součástí terapie kardiovaskulárních onemocnění a uplatňuje se především v sekundární prevenci ischemické choroby srdeční, periferní arteriální choroby nebo ischemické cévní mozkové příhody, kde jsou antiagregační léčiva používána dlouhodobě. Hlavními nežádoucími účinky chronické antiagregační léčby jsou krvácivé komplikace, především krvácení do GIT. *American College of Cardiology Foundation (ACCF)*, *American College of Gastroenterology (ACG)* a *American Heart Association (AHA)* vydaly v roce 2008 společné stanovisko k minimalizaci GI rizika protidestičkové léčby a terapie NSAIDs (14), ve kterém doporučily, aby byla gastroprotektivní léčba podána pacientům s přítomností rizikových faktorů (tab. 4).

Tab. 4 Rizikové faktory rozvoje gastrointestinálních komplikací protidestičkové léčby, při kterých je vhodné podání PPI (podle: 14)

| |
|--|
| Souběžné užívání NSAIDs a antiagregancí |
| Kombinovaná antiagregační a antikoagulační terapie |
| Vředová choroba v anamnéze |
| Duální antiagregační léčba |
| Více než 1 z následujících: |
| • věk > 60 let |
| • souběžná kortikoterapie |
| • dyspepsie či symptomy GERD |

Gastrotoxická kyselina acetylsalicylová (ASA) je na dávce závislá, proto jsou preferovány nízké denní dávky (v USA 81 mg, v ČR 100 mg denně), a je způsobena systémovým účinkem (inhibicí cyklooxygenázy v žaludeční sliznici). Enterosolventní nebo pufované lékové formy tedy riziko gastrotoxicity nesnižují. Klopido-grel a ostatní léčiva ze skupiny inhibitorů P2Y₁₂ sice nemají přímé gastrotoxické působení, ale zpomalují hojení žaludečních erozí vzniklých z jiných příčin. I když je riziko gastrotoxicity mírně nižší, podání klopido-grelu bez gastroprotektce není pro rizikové pacienty bezpečnější než podání ASA s gastroprotektcí. Pro volbu gastroprotektivního léčiva jsou pro vyšší účinnost preferovány PPIs před H₂-antihistaminiky (14).

European Society of Cardiology (ESC) a *European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)* v doporučeních z roku 2017 uvádějí, že PPIs mají být součástí farmakoterapie u pacientů s duální antiagregační léčbou, přičemž, je-li její součástí klopido-grel, je pro minimální interakční potenciál doporučeno z PPIs zvolit přednostně pantoprazol či rabeprazol (15).

Potřeba gastroprotektce při užívání antikoagulačních léčiv není v doporučeních ESC a EACTS pro léčbu fibrilace síní z roku 2016 zmíněna (16), v doporučeních *European Heart Rhythm Association (EHRA)* z roku 2018 k používání nových perorálních antikoagulancií (NOACs) u pacientů s fibrilací síní (17) je uvedeno, že u některých by nasazení PPIs mělo být zváženo. Zatímco gastroprotektivní účinek PPIs byl pozorován u pacientů užívajících antiagregační terapii nebo warfarin, data o preventivním účinku PPIs u pacientů léčených NOACs jsou zatím omezená. Absorpce dabigatranu závislá na kyselém žaludečním pH může být při acidosupresní te-

rapii H₂-antihistaminiky nebo PPIs snížena o 12–30 %, tato interakce je však hodnocena jako klinicky nevýznamná (17).

PREVENCE GI KRVÁCENÍ PŘI KORTIKOTERAPII

Na rozdíl od NSAIDs nezpůsobují kortikosteroidy přímé poškození žaludeční sliznice a asociace mezi užíváním kortikosteroidů a GI nežádoucími účinky je nejednoznačná (13). Systematické přehledy a metaanalýzy jsou zatíženy velkou heterogenitou, ať už jde o typ GIT poškození, typ pacientů nebo podávané dávky kortikosteroidů. Systematické review a metaanalýza z roku 2014 (18) například uvádí, že terapie kortikosteroidy vede ke zvýšení rizika GI krvácení o 43 %, ale pouze u hospitalizovaných pacientů. Pro rutinní gastroprotektci u pacientů na kortikoterapii není v současné době dostatek důkazů (13). Zařazení PPIs do terapie je však na místě u pacientů s vředovou chorobou v anamnéze nebo u pacientů na souběžné terapii NSAIDs (19), případně u pacientů s antiagregační léčbou a dalšími rizikovými faktory, jak bylo uvedeno výše.

GASTROPROTEKCE U ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ

Onkologičtí pacienti jsou ve zvýšeném riziku poškození žaludeční sliznice z důvodu probíhající chemoterapie či radioterapie. Slizniční výstelka GIT se rychle obnovuje a citlivě reaguje na cytotoxické působení. Při endoskopickém vyšetření je nález slizničního poškození častý, závažné následky jsou však pozorovány zřídka a po ukončení chemoterapie pravděpodobně dochází ke spontánnímu zlepšení.

Podání gastroprotektce jako součásti chemoterapeutických režimů má předejít výskytu poškození žaludeční sliznice a zmírnit případné symptomy spojené s poškozením. Podání PPIs (nebo H₂-antihistaminik) je zmíněno jako možná součást profylaxe nevolnosti a zvracení při podání chemoterapie v Modré knize České onkologické společnosti ČLS JEP (23), antiemetické působení však PPIs nevykazují a zpomalené vyprazdňování žaludku spojené s jejich podáním může v některých případech k nevolnosti naopak přispět (13). Jejich podání není rutinně vyžadováno, má být krátkodobé a ukončené s chemoterapií.

Při podání PPIs u pacientů léčených perorálními protinádorovými léčivy je také potřeba vzít v úvahu ovlivnění absorpce těchto léčiv změnou pH navozenou PPIs. Souběžné podání PPIs snižuje plochu pod křivkou (AUC) řady inhibitorů tyrosinkinázy (25), stejně tak snižuje biodostupnost kapecitabinu (24). Klinický dopad těchto interakcí je nejasný, i když některé retrospektivní práce poukázaly na zkrácení remise u pacientů léčených erlotinibem či kapecitabinem, a proto by při užívání perorálních protinádorových léčiv měla být nutnost acidosupresní terapie důkladně zvážena (22). V případě nezbytnosti by měly být PPIs podávány 1× denně a protinádorová léčiva podávána v oknu nejvyšší efektivity PPIs (25), případně je možné místo PPIs podat H₂-antihistaminika (38).

PREVENCE POSTOPERAČNÍ NAUZEY A ZVRACENÍ

Dostupná data s esomeprazolem neprokázala, že by PPIs byly efektivní ve snížení výskytu postoperační nauzey a zvracení (26). V jedné studii bylo prokázáno pouze snížení celkového objemu vomitu, což může být protektivním faktorem u pacientů se zvýšeným rizikem aspirace do plic (27).

GASTROPATIE U PACIENTŮ S CIRHÓZOU

PPIs jsou v klinické praxi často používány u pacientů s cirhózou, ačkoli u nich často dochází ke snížení tvorby

žaludeční kyseliny a PPIs nepředchází výskytu krvácení z jícnových varixů (13). Dlouhodobé podání PPIs je spojeno se změnou mikrobiomu v tenkém střevě, a může tak být rizikovým faktorem pro vznik spontánní bakteriální peritonitidy (SBP).

V systematickém přehledu a metaanalýze z roku 2015 (28) autoři dospěli k závěru, že u pacientů s cirhózou a ascitem je podávání PPIs spojeno se zhruba dvojnásobně zvýšeným rizikem rozvoje SBP. Předmětem zájmu je i souvislost mezi podáváním PPIs a rozvojem jaterní encefalopatie – ve studii případů a kontrol z roku 2017 bylo podávání PPIs spojeno se zvýšeným rizikem rozvoje jaterní encefalopatie, přičemž toto riziko bylo na dávce závislé (29). U cirhotických pacientů je vhodné vyhnout se neopodstatněnému chronickému podávání PPIs, vzít v úvahu jejich zpomalený metabolismus související s jaterním poškozením a případně přehodnotit dávku.

ONEMOCNĚNÍ PANKREATU

Podání acidosupresní terapie vychází z předpokladu, že snížená acidita v duodenu přispěje ke snížení sekrece pankreatických enzymů. Jediná dosud dostupná klinická studie s pantoprazolem neprokázala, že by podání PPI ovlivnilo klinický průběh akutní pankreatitidy z hlediska délky hospitalizace, schopnosti obnovení perorálního příjmu nebo úlevy od bolesti. PPIs tedy nejsou rutinní součástí léčby akutní pankreatitidy, i když mohou být individuálně zváženy, například při podání NSAIDs, vředové chorobě nebo krvácení do GIT (13).

Podání PPIs může být naopak vhodné u pacientů vyžadujících exogenní podávání pankreatických enzymů. Tato léčiva jsou v kyselém prostředí žaludku inaktivována a zvýšení žaludečního pH může zlepšit jejich biodostupnost. *British National Formulary* (BNF) například uvádí podávání pankreatických enzymů u pacientů s cystickou fibrózou jako jednu z indikací pro podání PPIs (30). PPIs mohou zlepšit odpověď na léčbu exogenními pankreatickými enzymy i v případě, že je substituce enzymy zajišťována ve formě enterosolventních tablet, jelikož u části pacientů dochází k nedostatečné odpovědi na léčbu pravděpodobně z důvodu normální či zvýšené žaludeční sekrece a současně nedostatečné produkce bikarbonátu pankreatem. Zatímco u pacientů s nedostatečnou odpovědí na podání samotných pankreatických enzymů přidání PPIs efekt exogenně podávaných enzymů zlepšuje, u pacientů s dobrou odpovědí na enzymatickou substituci podání PPIs další benefit nepřináší (31).

RIZIKA PODÁVÁNÍ PPI

PPIs jsou léčiva všeobecně dobře snášena, s malou akutní toxicitou. Jelikož se však v současné době řadí mezi nejčastěji užívaná, je potřeba uvažovat při jejich podání o případných rizicích, která jsou spojena jednak s lékovými interakcemi PPIs, jednak s nežádoucími účinky při jejich dlouhodobém podávání.

LÉKOVÉ INTERAKCE

Lékové interakce PPIs vznikají několika mechanismy – jedná se buď o změnu vstřebávání léčiva navozenou změnou žaludečního pH, nebo o změnu v metabolismu léčiva ovlivněním systému cytochromu P450, zejména izoenzymu CYP2C19, případně jiné příčiny. Následující stať uvádí některé příklady interakcí a jistě není vyčerpávajícím přehledem této problematiky.

Mezi léčiva, jejichž biodostupnost je snížena při zvýšení pH, patří například antivirotikum atazanavir, výše zmíněné inhibitory tyrosinkinázy, mykofenolát mofetil (nikoli mykofenolát sodný ve formě enterosolventních tablet) nebo antimykotikum posakonazol. Změny v absorpci těchto léčiv mohou vést ke snížení účinnosti terapie a vzhledem k indikacím pro jejich užití se jedná o potenciálně závažné interakce (24).

V praxi se často setkáváme také s interakcí při souběžném podávání PPIs a levothyroxinu. Tato interakce je hodnocena jako středně závažná, ve studii s pacienty užívajícími lansoprazol s levothyroxinem došlo při souběžném užívání po dobu 2–6 měsíců ke zvýšení TSH s nutností úpravy dávky levothyroxinu u 19 % z nich (průměrně o 20 µg). Při chronickém souběžném užívání PPIs s levothyroxinem je tedy vhodné monitorovat hladinu TSH, zejména při nasazení, vysazení nebo změně dávky PPI. Potenciál k interakci a změna biodostupnosti levothyroxinu při zvýšeném pH mohou být různě vyjádřeny u jednotlivých komerčně dostupných HVLP (33).

Mezi potenciálně závažné interakce PPIs navozené změnou v metabolismu prostřednictvím ovlivnění cytochromu P450 patří například často zmiňované riziko snížení aktivity, a tím i účinnosti klopidogrelu interakcí na CYP2C19, kde z tohoto důvodu upřednostňujeme podání pantoprazolu či rabeprazolu. Popsáno je i zpomalení metabolismu takrolimu omeprazolem zprostředkované inhibicí CYP3A4. Interakce mezi warfarinem a omeprazolem přes CYP2C19 je středně významná, dochází při ní k inhibici metabolismu méně potentního R-warfarinu, ale nikoli S-warfarinu a souběžné podání obou léčiv u zdravých dobrovolníků vyústilo jen v mírnou změnu koagulačních parametrů, která pravděpodobně není klinicky významná (24). Při podání silných inhibitorů nebo induktorů cytochromu P450 (např. flukonazolu či rifampicinu) je třeba počítat také se změnami plazmatických hladin PPIs. Z důvodu polymorfního metabolismu CYP2C19 bude stupeň závažnosti interakcí s PPIs záviset také na genotypu pacienta.

PPIs mohou zpomalovat renální vylučování methotrexátu, pravděpodobně ovlivněním renální H⁺/K⁺-ATPázy. U vysokodávkových režimů s methotrexátem je vhodné podávání PPIs dočasně přerušit, případně je nahradit H₂-antihistaminiky (24).

Některé z dalších popsanych interakcí nemají zcela objasněný mechanismus vzniku, jedná se například o zvýšení hladiny fenytoinu, sachinaviru nebo snížení hladiny nelfinaviru při souběžném podání s PPIs (24).

Podání PPIs interferuje s vyšetřením neuroendokrinních tumorů z důvodu zvýšené hladiny chromograninu A (CgA), léčba PPIs se tedy před měřením CgA musí přerušit s předstihem alespoň 5 dní (6).

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Mezi nejčastější krátkodobé nežádoucí reakce na PPIs patří vyrážka, bolest břicha, zácpa, průjem, flatulence, nauzea, zvracení, slabost, závratě a bolest hlavy. Nejzávažnějšími projevy mohou být subakutní lupus erythematosus, multifonní erytém, Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, hypomagnezemie, atrofická gastritida, klostridiový průjem, funkční polypóza ze žlázek fundu žaludku, hemolytická anemie, selhání jater, jaterní encefalopatie, anafylaxe, fraktury, rabdomyolýza, akutní intersticiální nefritida a angioedém (24).

Mezi diskutované nežádoucí účinky dlouhodobého užívání PPIs patří zejména hypomagnezemie, snížení hladiny vitamínu B₁₂, zvýšení rizika GI a respiračních infekcí, zvýšené riziko zlomenin a dlouhodobý vliv na renální funkce.

Hypomagnezemie byla pozorována u pacientů s užíváním PPIs delším než 1 rok. Po jejich vysazení došlo k normalizaci magnezemie. Metaanalýza 9 observačních studií popisuje zvýšení rizika hypomagnezemie u pacientů užívajících PPIs o 43 %, faktory dále zvyšující toto riziko mohou být například malabsorpce nebo užití kličkových diuretik (32). Dle SPC přípravku Helicid je doporučeno opakovaně v průběhu léčby vyšetřit hladinu hořčičku (6), frekvence vyšetření však není uvedena; racionální může být změření hladiny u symptomatických pacientů (32).

Žaludeční kyselina je nutná k uvolnění vitamínu B₁₂ z potravy a u pacientů užívajících PPIs bylo pozorováno zvýšení rizika deficitu tohoto vitamínu o 65 %; rizikovými faktory jsou užívání více než 1,5násobku základní denní dávky a věk > 50 let (32). Výrobce uvádí, že tuto okolnost je třeba mít na paměti, bez upřesnění potřeby pravidelného monitorování hladiny vitamínu B₁₂ (6). PPIs navozená hypochlorhydrie může mít také nepříznivý vliv na vstřebávání železa a při chronickém užívání PPIs věst k rozvoji anemie (39).

Metaanalýza 11 studií nalezla zvýšené riziko přerůstání bakterií v tenkém střevě u uživatelů PPIs (poměr šancí [OR] 2,28; 95% interval spolehlivosti [CI] 1,24–4,21). Ze studií využívajících k diagnostice duodenální/jejunální aspirát dokonce vyplynulo riziko zvýšené 7,5násobně. Klinický dopad tohoto efektu je nejasný, může však být důvodem k opatrnosti například u cirhotických pacientů, jak bylo zmíněno výše. S alterací střevního mikrobiomu, k níž dochází po 4–8 týdnech terapie PPI, a přežívání bakterií v alkaličtějším pH souvisí také zvýšené riziko incidence klostridiových infekcí; z observačních studií vyplývá vzestup jejich rizika o 65 %. Nebylo však prokázáno, že by v souvislosti s PPIs docházelo ke vzestupu v závažnosti klostridiové infekce, selhání terapie nebo rekurence onemocnění. Data ze studií jsou zatížena velkou heterogenitou a kvalita důkazů velmi nízká (32).

Užívání PPIs bylo v několika studiích asociováno s výskytem komunitní pneumonie, tato souvislost se však nepotvrdila (32).

V metaanalýze 18 observačních studií bylo zjištěno, že užívání PPIs je spojeno se zvýšeným rizikem jakékoli zlomeniny (relativní riziko [RR] 1,33; 95% CI 1,15–1,54), zlomeniny kyčle (RR 1,26; 95% CI 1,16–1,36) a zlomeniny obratle (RR 1,8; 95% CI 1,38–1,82), přičemž souvislost s užíváním PPIs byla pozorována jak u léčby kratší než 1 rok, tak u terapie dlouhodobé. Za hlavní mechanismus tohoto nežádoucího účinku je považována snížená absorpce vápníku. K dispozici však není jasný důkaz o souvislosti užívání PPIs s rozvojem osteoporózy; diskutován je efekt PPIs na osteoklasty i osteoblasty ovlivněním vakuolární H⁺-ATPázy s nejasným výsledným efektem (34). Pro užívání PPIs u pacientů s rizikem osteoporózy není specifické doporučení, kromě standardní léčby a dostatečného přísunu vitamínu D a kalcia (33).

Pokud jde o vliv PPIs na renální funkce, v porovnání s pacienty užívajícími H₂-antihistaminika došlo u uživatelů PPIs v 5letém sledování ke zvýšení rizika rozvoje chronického renálního onemocnění (CHRI) o 28 % a zdvojnásobení hodnot sérového kreatininu s rizikem > 30 %. V populační studii pacientů starších 65 let bylo pozorováno 2,5násobně zvýšené riziko rozvoje akutního renálního selhání a 3násobně vyšší riziko akutní intersticiální nefritidy po zahájení léčby PPIs.

Rozvoj CHRI může být následkem subklinicky probíhající akutní intersticiální nefritidy, která je popsáným nežádoucím účinkem PPIs. V souvislosti s terapií PPIs však nejsou dána žádná doporučení pro monitorování renálních funkcí (32).

Pokud pacienti užívají PPIs dlouhodobě, může dojít v některých případech po jejich náhlém vysazení ke zhoršení symptomů spojených s hyperaciditou (v důsledku PPIs navozené hypergastrinemie a rebound efektu). Vhodnou strategií může být postupné snížení jejich dávky namísto náhlého vysazení (37).

ZÁVĚR

PPIs jsou vysoce efektivními a relativně bezpečnými léčivy v řadě indikací, kde je vyžadována suprese tvorby žaludeční kyseliny. Mnohé studie však nasvědčují tomu, že jsou na jedné straně nadužívány v situacích, kdy jejich podání nemá jasné opodstatnění (13, 37), a mnohdy užívány déle, než je nezbytné, ovšem na druhou stranu rovněž nedostatečně užívány v situacích, kdy přinášejí jednoznačný prospěch (35).

Přestože je akutní toxicita PPIs nízká, není jejich dlouhodobé užívání bez rizika, proto bychom se při kontrole farmakoterapie vždy měli zaměřit na to, aby podání PPIs bylo terapeuticky opodstatněné, pokud možno časově jasně ohraničené, s výběrem vhodné dávky a vhodného léčiva s ohledem na potenciální lékové interakce. Kromě terapeutického přínosu můžeme dále revizí farmakoterapie přispět k úspoře nákladů a vyvarovat se zbytečného podávání, které může být zatěžující zejména pro pacienty s polypragmazií.

Seznam zkratk

| | |
|-----------------------|---|
| aPTT | aktivovaný parciální tromboplastinový čas |
| ASA | kyselina acetylsalicylová |
| AUC | plocha pod křivkou plazmatické koncentrace léčiva |
| EGFR | receptor pro endotelový růstový faktor |
| FDA | Úřad pro kontrolu léčiv a potravin (USA) |
| GERD | gastroezofageální refluxní choroba |
| GI | gastrointestinální |
| GIT | gastrointestinální trakt |
| H₂ | histaminové receptory 2. typu |
| CHRI | chronická renální insuficience |
| i. v. | intravenózní |
| INR | mezinárodní normalizovaný poměr |
| IPLP | individuálně připravovaný léčivý přípravek |
| JIP | jednotka intenzivní péče |
| LP | léčivý přípravek |
| mRNA | messenger ribonukleová kyselina |
| NOACs | nová perorální antikoagulantia |
| NSAIDs | nesteroidní protizánětlivá léčiva |
| pK_a | disociační konstanta |
| PPIs | inhibitory protonové pumpy |
| SPC | souhrn údajů o přípravku |
| VCHGD | vředová choroba gastroduodena |
| WHO | Světová zdravotnická organizace |

Literatura

1. Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 years of proton pump inhibitors: a comprehensive review. *Gut Liver* 2017; 11(1): 27–37.
2. Cash BD. The science of acid control – therapeutic implications. *Medscape*, 2009 May 14. Dostupné na: www.medscape.org/viewarticle/702505_4
3. Shi S, Klotz U. Proton pump inhibitors: an update of their clinical use and pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64(10): 935–951.

- 4. Kirchheiner J, Glatt S, Fuhr U et al.** Relative potency of proton-pump inhibitors-comparison of effects on intragastric pH. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65(1): 19–31.
- 5. Hunt, RH, Scarpignato C.** Potent acid suppression with PPIs and P-CABs: what's new? *Curr Treat Options Gastroenterol* 2018; 16(4): 570–590.
- 6.** Databáze léků. *Státní ústav pro kontrolu léčiv*, Praha. Dostupné na: www.sukl.cz/modules/medication/search.php
- 7. Petrželová M, Horák P, Hordějčuková A a kol.** Omeprazolová suspenze 2 mg/ml – nová léková forma pro pediatrii. *Praktické lékařství* 2017; 13(1): 18–20.
- 8. Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ et al.** Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015; 47(10): a1–a46.
- 9. Konečný M, Procházka V.** Racionální diagnostický a terapeutický postup u akutního krvácení do horní části trávicího traktu. *Interní medicína* 2009; 11(10): 446–448.
- 10. Saltzman JR.** Approach to acute upper gastrointestinal bleeding in adults. *UpToDate*, 2019 Nov 26. Dostupné na: www.uptodate.com/contents/approach-to-acute-upper-gastrointestinal-bleeding-in-adults
- 11. Saltzman JR.** Overview of the treatment of bleeding peptic ulcers. *UpToDate*, 2019 Nov 20. Dostupné na: www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-bleeding-peptic-ulcers
- 12. Weinhouse GL.** Stress ulcers in the intensive care unit: Diagnosis, management, and prevention. *UpToDate*, 2019 Oct 20. Dostupné na: www.uptodate.com/contents/stress-ulcer-prophylaxis-in-the-intensive-care-unit
- 13. Scarpignato C, Gatta L, Zullo A et al.** Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases – A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Med* 2016; 14(1): 179.
- 14. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS et al.** ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(18): 1502–1517.
- 15. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA et al.** 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developer in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018; 39(3): 213–260.
- 16. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al.** 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developer in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37(38): 2893–2962.
- 17. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS et al.** The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide in the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018; 39(16): 1330–1393.
- 18. Narum S, Westergren T, Klemp M.** Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2014; 4(5): e004587.
- 19. Masclee GM, Valkhoff VE, Coloma PM et al.** Risk of upper gastrointestinal bleeding from different drug combinations. *Gastroenterology* 2014; 147(4): 784–792.
- 20. Fejfar T, Vaňásek T, Brůha R a kol.** Léčba krvácení v důsledku portální hypertenze při jaterní cirhóze – aktualizace doporučených postupů ČHS ČLS JEP. *Gastroenterologie a hepatologie* 2017; 71(2): 105–116.
- 21. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND et al.** Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007; 46(3): 922–938.
- 22. Numico G, Fusco V, Franco P et al.** Proton pump inhibitors in cancer patients: how useful they are? A review of most common indications for their use. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017; 111: 144–151.
- 23. Vyzula R a kol.** Modrá kniha České onkologické společnosti. *Masarykův onkologický ústav*, Brno, 2019.
- 24. IBM Corporation.** Micromedex: Drug Interactions. Platné znění databáze k září 2019.
- 25. van Leeuwen RWF, Jansman FGA, HUNfeld NG et al.** Tyrosine kinase inhibitors and proton pump inhibitors: an evaluation of treatment options. *Clin Pharmacokinet* 2017; 56(7): 683–688.
- 26. Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS et al.** Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2014; 118(1): 85–113.
- 27. Raeder J, Dahl V, Bjoernestad E et al.** Does esomeprazole prevent post-operative nausea and vomiting? *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51(2): 217–25.
- 28. XU HB, Wang HD, Li CH et al.** Proton pump inhibitor use and risk of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a systematic review and meta-analysis. *Genet Mol Res* 2015; 14(3): 7490–7501.
- 29. Tsai CF, Chen MH, Wang YP et al.** Proton pump inhibitors increase risk for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis in a population study. *Gastroenterology* 2017; 152(1): 134–141.
- 30. Joint Formulary Committee.** BNF 76: September 2018 – March 2019. *Pharmaceutical Press*, London, 2018.
- 31. Domínguez-Muñoz JE, Iglesias-García J, Iglesias-Rey M et al.** Optimising the therapy of exocrine pancreatic insufficiency by the association of a proton pump inhibitor to enteric coated pancreatic extracts. *Gut* 2006; 55(7): 1056–1057.
- 32. Nehra AK, Alexander JA, Loftus CG et al.** Proton pump inhibitors: review of emerging concerns. *Mayo Clin Proc* 2018; 93(2): 240–246.
- 33. Pabla D, Akhlaghi F, Zia H.** A comparative pH-dissolution profile study of selected commercial levothyroxine products using inductively coupled plasma mass spectrometry. *Eur J Pharm Biopharm* 2009; 72(1): 105–110.
- 34. Costa-Rodrigues J, Reis S, Teixeira S et al.** Dose-dependent inhibitory effects of proton pump inhibitors on human osteoclastic and osteoblastic cell activity. *FEBS J* 2013; 280(20): 5052–5064.
- 35. Schepisi R, Fusco S, Sganga F et al.** Inappropriate use of proton pump inhibitors in elderly patients discharged from acute care hospitals. *J Nutr Health Aging* 2016; 20(6): 665–670.
- 36. Vachek J, Tesař V, Zakiyanov O et al.** Farmakoterapie v těhotenství a při kojení. *Maxdorf*, Praha, 2016.
- 37. Haastруп P, Paulsen MS, Begtrup LM et al.** Strategies for discontinuation of proton pump inhibitors: a systematic review. *Fam Pract* 2014; 31(6): 625–630.
- 38. Tesař V.** Biologická a cílená léčba. *Mladá fronta*, Praha, 2018.
- 39. Tran-Duy A, Connell NJ, Vanmolokot FH et al.** Use of proton pump inhibitors and risk of iron deficiency: a population-based case-control study. *J Intern Med* 2019; 285(2): 205–214.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

PharmDr. Alena Pilková

Oddělení klinické farmakologie a farmacie
Všeobecná fakultní nemocnice
Na Bojišti 1, 128 80 Praha 2
Tel.: 224 964 145, 224 964 135
e-mail: alena.pilkova@vfn.cz

Klinicky významné lékové interakce antiretrovirotik

Irena Murínová^{1, 2}

¹Oddělení klinické farmacie, Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice, Praha

²Ústav aplikované farmacie, Farmaceutická fakulta VFU, Brno

Čas. Lék. čes. 2019; 158: 289–294

SOUHRN

Vyhodnocování klinické významnosti lékových interakcí je jednou z domén odbornosti klinického farmaceuta. O lékových interakcích hovoříme, pokud při současném podávání dvou či více léčiv dojde ke změně účinku některého z nich. Lékové interakce mohou být závažnou příčinou toxicity a nežádoucích účinků léčiv. Mohou vést i k selhání terapie. Na druhé straně mohou hrát i pozitivní úlohu, například v léčbě lidí infikovaných HIV. Na principu lékové interakce je postavena kombinace některých antiretrovirotik s boostery. Článek prezentuje farmakokinetické lékové interakce antiretrovirotik. Jejich výskyt není v klinické praxi ojedinělý. V textu jsou přehledně rozebrány farmakokinetické profily jednotlivých antiretrovirotik, jejichž znalost je esenciální pro správné posouzení klinické významnosti lékové interakce.

KLÍČOVÁ SLOVA

HIV, lékové interakce, farmakokinetika, antiretrovirotika, klinický farmaceut

SUMMARY

Murínová I. Clinically significant drug interactions of antiretrovirals

Evaluating of the clinical significance of drug interactions is one of the domains of clinical pharmacist expertise. Drug interactions are discussed when two or more drugs co-administer and the effect of one of them changes. Drug interactions can be a serious cause of toxicity and side effects. They can also lead to the failure of the treatment. On the other hand, they can also play a positive role, e. g. in the treatment of people living with HIV. The combination of some antiretrovirals with boosters is based on the principle of drug interaction.

The article presents pharmacokinetic drug interactions of antiretrovirals. Their occurrence is not unique in the clinical practice. The pharmacokinetic profiles of the individual antiretrovirals, whose knowledge is essential for the correct assessment of the clinical significance of drug interactions, are reviewed.

KEYWORDS

HIV, drug interactions, pharmacokinetics, antiretrovirals, clinical pharmacist

ÚVOD

Pokud při současném podávání dvou nebo více léčiv dojde ke změně účinku některého z nich, hovoříme o lékové interakci (LINT). Výsledkem může být účinek synergický, antagonistický nebo kvalitativně změněný (1). LINT mohou být závažnou příčinou toxicity a nežádoucích účinků léčiv. Mohou vést až k selhání léčby.

Problematika LINT antiretrovirotik (AR) je rozsáhlé a nepřehledné téma. Některé skupiny AR mají vysoký interakční potenciál. Jelikož se moderní léčba pacientů infikovaných HIV opírá o použití kombinovaných léčivých přípravků, které obsahují 2–3 účinné látky, popřípadě ještě nezbytnou pomocnou složku (booster), je vhodné na výskyt LINT pomýšlet již při vzájemném kombinování AR a při sestavování individuálního léčebného režimu. Navíc stárnutím může řadě lidí žijících s HIV (PLWH – *people living with HIV*) do portfolia užívaných léčiv přibývat i medikace z jiných farmakoterapeutických skupin s potenciálem pro další výskyt LINT. PLWH mohou procházet i specifickými situacemi, jež se vážou na jejich základní onemocnění. Mohou tak ke své bazální antiretrovirové medikaci užívat rovněž vysoce interakční léčiva, např. ze skupiny antituberkulotik, antimykotik, přímo působících antivirotik proti viru hepatitidy C, antiepileptik. Samostatnou problematikou je souběžné užívání návykových látek, neregistrovaných anabolických přípravků nebo různých potravních doplňků.

LINT může mít v medikaci i pozitivní úlohu. Na principu LINT je postavena kombinace některých AR s boostery (ritonaviru a kobicistatu).

Cílem článku není vytvořit dlouhý seznam všech potenciálních LINT AR, ale poukázat na základní principy, které je potřeba při vyhodnocování LINT reflektovat. Text je doplněn přehlednými tabulkami s farmakokinetickými parametry AR.

TYPY LÉKOVÝCH INTERAKCÍ ANTIRETROVIROTIK

Podle mechanismu vzniku se obecně dělí LINT do tří skupin – farmaceutické (jedná se hlavně o farmaceutické nekompatibility), farmakodynamické a farmakokinetické. Farmakodynamické interakce probíhají většinou na receptorových systémech (případně v rámci signálních drah nacházejících se „za receptorem“ apod.). K farmakokinetickým interakcím může docházet na všech úrovních cest léčiva v lidském organismu (absorpci, distribuci, biotransformaci, eliminaci) (2).

FARMAKOKINETICKÉ LÉKOVÉ INTERAKCE ANTIRETROVIROTIK

Výskyt farmakokinetických LINT AR v klinické praxi není vzácný. Řada skupin AR, například nenukleosidové inhibi-

tory reverzní transkriptázy (NNRTI) a inhibitory proteázy (PI), interaguje hojně.

Mezi hlavní mechanismy, na jejichž základě mohou AR v lidském organismu interagovat s jinými léčivými, patří absorpce z trávicího traktu a jaterní metabolismus.

Farmakokinetické interakce na úrovni **absorpce z GIT** zahrnují mimo jiné:

- **Léčiva snižující pH GIT:** Například atazanavir se nedoporučuje podávat současně s inhibitory H₂ a inhibitory protonové pumpy (3).
- **Léčiva a doplňky stravy obsahující polyvalentní kationty:** Ty se mohou vázat na některá AR a snižovat jejich absorpci. Tento lékový problém se týká hlavně inhibitorů integrázy (INSTI). Je doporučováno užívat INSTI 2 hodiny před užitím léčiv obsahujících polyvalentní kationty nebo 6 hodin po něm. Jedná se o antacida, laxativa, Fe, Ca, Mg, Al, Zn, minerály, sukralfát, multivitaminy aj.
- **Léčiva, která indukují či inhibují cytochrom P450 (CYP),** konkrétně izoenzym CYP3A4, nebo transportní enzym **glykoprotein P (P-gp)** ve střevěch.

Farmakokinetické interakce na úrovni **jaterního metabolismu** nastávají mimo jiné prostřednictvím:

- **Enzymatického systému cytochromu 450:** například NNRTI, PI.
- **Enzymu uridindifosfát glukuronosyltransferázy (UGT):** například INSTI.

Většina klinicky významných LINT AR je zprostředkována inhibicí či indukci metabolismu jaterních enzymů. Inhibitory jaterních enzymů zpomalují odbourávání léčiva,

a mohou tak způsobit jeho zvýšenou toxicitu. Na druhé straně urychlování metabolismu léčiva díky souběžnému podávání s induktory jaterních enzymů může vést k jeho suboptimálním hladinám v organismu a následně k zásadnímu snížení nebo až selhání očekávaného klinického efektu.

Mezi specifické mechanismy LINT AR patří například působení **renálních transportérů**.

Intracelulární koncentrace tenofoviru (TFV) v renálních tubulech může být modifikována léčivými, jež specificky inhibují transportéry MRP (*multi-drug resistant protein*). Například NSAIDs, aciklovir či ganciklovir mohou inhibovat transportér MRP4, což může vést ke snížení clearance TFV, jeho cytoplazmatické akumulaci v epitelových tubulárních buňkách a k následnému rozvoji toxicity.

Jiný příklad se týká inhibitoru integrázy dolutegraviru (DTG) a metforminu. DTG inhibuje *in vitro* renální transportér organických kationtů 2 (OCT2 – *organic cation transporter*) a transportér vylučování léčiv a toxinů 1 (MATE1 – *multi-drug and toxic compound extrusion*). *In vivo* tak může zvyšovat plazmatické koncentrace léčiv, u nichž je exkrece závislá na OCT2 či MATE1 (např. metforminu). Při současném podávání metforminu s DTG 50 mg 1× denně bylo pozorováno zvýšení AUC metforminu, které bylo vyjádřeno změnou geometrického průměru o 79 % a stejně tak navýšení C_{max}, opět vyjádřené změnou geometrického průměru, o 66 %. Při současném podávání s DTG 50 mg 2× denně byl nárůst těchto farmakokinetických parametrů, při použití stejné statistické metody pro vyhodnocení, ještě vyšší – AUC metforminu o 145 %, C_{max} o 111 % (4).

Při zahájení, změně dávky nebo ukončení podávání DTG spolu s metforminem je třeba zvážit úpravu dávky metforminu, aby se zachovala optimální kontrola hladin glykemie. S možností zvýšených plazmatických koncentrací

Tab. 1 Farmakokinetické parametry NRTI/NtRTI (1–3)

| Léčivo | BAV | Vazba na plazmatické bílkoviny | Metabolizace | T _{1/2} | T _{max} | Eliminace | Substrát P-gp |
|--|--|--------------------------------|---|---|---|---|---------------|
| TDF tenofovir disoproxil fumarát | 25 % (o 40 % více s velmi tučným jídlem) | < 7 % | intracelulární hydrolyza na TFV; poté fosforylace na aktivní tenofovir difosfát (> 80 %) substrát – BCRP inhibitor – MRP2 | sérum: 17 hod intracel.: 10–50 hod | 36–84 min (96–144 min s tučným jídlem) | moč (78–80 %) (GF + TS) | ano |
| TAF tenofovir alafenamid fumarát | až 65 % s velmi tučným jídlem | 80 % | intracelulární hydrolyza na TFV, poté fosforylace na aktivní tenofovir difosfát substrát – BCRP inhibitor – MRP2 | sérum: 0,51 hod | 0,48 hod | stolice (31,7 %) moč (< 1 %) | ano |
| ABV abakavir | 83 % | 50 % | cestou alkoholdehydrogenázy a glukuronyltransferázy na neaktivní metabolity (karboxylát a glukuronid) inhibitor – MRP2 | sérum: 1,54 ± 0,63 hod intracel.: 12–26 hod | 0,7–1,7 hod | moč (-83 %) (1,2 % nezměněné léčivo, 30 % karboxylát, 36 % glukuronid, 15 % ostatní) stolice (16 % celkové dávky) | - |
| FTC emtricitabin | rychlá a extenzivní absorpce: 93 % cps., 75 % sol. | < 4 % | intracelulární konverze na aktivní trifosfát; minimální biotransformace cestou oxidace a glukuronidace | sérum: 10 hod intracel.: 39 hod | 1–2 hod | moč (86 % primárně nezměněné léčivo; 13 % metabolity – 9 % z dávky oxidační, 4 % glukuronidační) (GF + TS) stolice (14 %) | není známo |
| 3TC lamivudin | 86 ± 16 % | < 36 % | minoritní; jediný známý metabolit trans-sulfoxid inhibitor – MRP2 | sérum: 5–7 hod intracel.: 10–15 hod | 3,2 hod | moč (majoritně nezměněné léčivo) – aktivní renální sekrece zprostředkována OCT2, MATE1 a MATE2K | - |

Tab. 2 Farmakokinetické parametry NNRTI (1–3)

| Léčivo | BAV | Vazba na plazmatické bílkoviny | Metabolizace | T _{1/2} | T _{max} | Eliminace | Substrát P-gp |
|--------------------------|--|-------------------------------------|---|---|------------------|---|---------------|
| EFV efavirenz | 42 % (vzrůstá s velmi tučným/kalorickým jídlem) | > 99 % (primárně albumin) | CYP3A4 a CYP2B6 – neaktivní hydroxylované metabolity, dále podléhající glukuronidaci induktor enzymů CYP450 (mírný: CYP2B6, CYP3A4, slabý: CYP2C19), a tak i vlastního metabolismu induktor – slabý: UGT1A1 | 1 dávka: 52–76 hod více dávek: 40–55 hod | 3–5 hod | stolice (16–61 % primárně nezměněné léčivo) moč (14–34 % metabolity; < 1 % nezměněné léčivo) | – |
| ETR etravirin | 50 % (s jídlem) | 99,90 % (primárně albumin a AAG) | CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19; neaktivní metabolity inhibitor – slabý: CYP2C19, CYP2C9 induktor – mírný: CYP3A4 | 41 hod (± 20 hod) | 2,5–4 hod | stolice (94 %; až 86 % nezměněné léčivo) moč (1 %) | – |
| RPV rilpivirin | 40 % (s jídlem) | 99,70 % (primárně albumin) | CYP3A4 | -50 hod | 4–5 hod | stolice (85 %; -25 % nezměněné léčivo) moč (-6 %; < 1 % nezměněné léčivo) | – |
| DOR doravirin | 64 % | 76 % | CYP3A4 | 15 hod | 2 hod | moč (6 % nezměněné léčivo) | – |

Tab. 3 Farmakokinetické parametry PI (1–3)

| Léčivo | BAV | Vazba na plazmatické bílkoviny | Metabolizace | T _{1/2} | T _{max} | Eliminace | Substrát P-gp |
|-----------------------------|--|---|--|---|------------------|--|---------------|
| ATV atazanavir | rychlá absorpce; zvýšená s jídlem | 86 % (AAG a albumin; podobná afinita) | CYP3A4; více metabolických cest (monooxygenace/deoxygenace, glukuronidace ad.); identifikovány 2 minoritní neaktivní metabolity inhibitor – silný: CYP3A4; BCRP; OATP1B1; UGT1A1 | 7–8 hod; s boosterem (RTV): 9–18 hod | 2–3 hod | stolice (79 %; 20 % z celkové dávky jako nezměněné léčivo) moč (13 %; 7 % z celkové dávky jako nezměněné léčivo) | ano |
| DRV darunavir | -40 % (s jídlem) | -95 % (primárně AAG) | CYP3A4; minimálně aktivní metabolity inhibitor – silný: CYP3A4, mírný: CYP2D6 | -15 hod | 2,5–4 hod | stolice (-80 %; 41 % nezměněné léčivo); moč (-14 %; 8 % nezměněné léčivo) | ano |
| FPV fosamprenavir | 63 % (bez signifikantního vlivu jídla na absorpci) | -90 % (AAG) | FPV je rychle a téměř kompletně přeměněn buněčnými fosfatázami na amprenavir v epitelu GIT; amprenavir je metabolizován cytochromem P450 (hlavně CYP3A4, minoritně CYP2C9 a CYP2D6); následně glukuronidace inhibitor – mírný: 3A4 | -7,7 hod (amprenavir) | 1,5–4 hod | minimální exkrece jako nezměněné léčivo močí (1 %) a stolicí; 75 % dávky se vylučuje jako metabolit stolicí a 14 % jako metabolit močí | ano |
| LPV lopinavir | – | 98–99 % (AAG – vyšší afinita; albumin) | CYP3A4 (identifikováno 13 metabolitů); může indukovat vlastní metabolismus | 5–6 hod | -4 hod | stolice (83 %; 20 % nezměněné léčivo) moč (10 %; < 3 % nezměněné léčivo) | ano |

metforminu souvisí i větší opatrnost při podávání DTG u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin a potenciálním rizikem rozvoje laktátové acidózy.

Výsledky studií naznačují, že v určitých klinických situacích můžeme očekávat obdobný lékový problém i při podávání nového INSTI biktegraviru s metforminem (4) (5).

BOOSTERY

Úkolem boosterů AR přidávaných konkrétně k PI (v současných režimech k atazanaviru, darunaviru a lopinaviru) a INSTI (k elvitegraviru) je optimalizovat jejich farmakokinetické vlastnosti. Mezi boostery patří ritonavir (RTV) a kobicistat (COBI).

RTV je PI, který byl původně v plně terapeuticky účinné dávce (denní dávka činila 1200 mg *per os*) součástí komplet-

ních antiretrovirových režimů. Pro řadu vedlejších nežádoucích účinků se v této indikaci a dávce již nepoužívá. Dnes se uplatňuje výhradně jako booster v malé denní dávce 200 mg, rozdělené zpravidla do 2 dávek.

COBI je k PI či INSTI přidáván v dávce 150 mg v dávkovacím intervalu 1x denně. Nevykazuje žádnou aktivitu vůči HIV.

RTV i COBI jsou silné inhibitory CYP3A. Inhibice metabolismu CYP3A zprostředkovaného RTV či COBI zvyšuje systémovou expozici substrátů CYP3A. Mezi substráty CYP3A patří právě PI a některé INSTI.

TABULKY S FARMAKOKINETICKÝMI PARAMETRY ANTIRETROVIROTIK

Pro hodnocení LINT je zásadní zorientovat se v množství farmakologických dat (nejen) o AR.

Tab. 4 Farmakokinetické parametry INSTI (1–3)

| Léčivo | BAV | Vazba na plazmatické bílkoviny | Metabolizace | T _{1/2} | T _{max} | Eliminace | Substrát P-gp |
|----------------------------|---|--------------------------------|--|------------------|------------------|---|---------------|
| EVG elvitegravir | s jídlem zvýšena AUC | 99 % | CYP3A4 a glukuronidace UGT1A1/UGT1A3 | -9 hod | -4 hod | stolice (-95 %) moč (-7 %) | - |
| RAL raltegravir | potahované tbl.: AUC vzrostla 2× s vysoce tučným jídlem | -83 % | glukuronidace UGT1A1 | -9 hod | -1,5–3 hod | stolice (-51 % nezměněné léčivo) moč (-32 %; 9 % nezměněné léčivo) | - |
| DTG dolutegravir | jídlo zvyšuje míru absorpce a zpomaluje její rychlost | ≥ 98,9 % | primárně UGT1A1 (UGT1A3, UGT1A9), s určitým příspěvkem CYP3A4 substrát – BCRP inhibitor – OCT2, MATE | -14 hod | 2–3 hod | stolice (53 % nezměněné léčivo) moč (31 % metabolity; < 1 % nezměněné léčivo) | ano |
| BIC bictegravir | s tučným jídlem zvýšena AUC (24 %) | > 99 % | CYP3A a UGT1A1 substrát – BCRP inhibitor – OCT2, MATE | 17,3 hod | 2–4 hod | stolice (60 % nezměněné léčivo) moč (35 % metabolity) | ano |

Tab. 5 Farmakokinetické parametry EI (1–3)

| Léčivo | BAV | Vazba na plazmatické bílkoviny | Metabolizace | T _{1/2} | T _{max} | Eliminace | Substrát P-gp |
|--|---|---|--|---------------------------------------|---|---|---------------|
| T20 enfuvirtid s. c. | 84,3 ± 15,5 %; absorpce srovnatelná při aplikaci injekce do břicha, paže či stehna | 92 % (primárně albumin, v menší míře i AAG) | předpokládá se, že v játrech a ledvinách podléhá katabolismu peptidázami a proteinázami na aminokyseliny | 3,8 ± 0,6 hod | 1 dávka: 8 hod více dávek: 4 hod | - | není známo |
| MVC maravirok | 23–33 % | -76 % | CYP3A4; neaktivní metabolity | 14–18 hod | 0,5–4 hod | moč (- 20 %; 8 % nezměněné léčivo) stolice (76 %; 25 % nezměněné léčivo) | ano |
| IBA ibalizumab, i. v. infuze | 100 % | - | předpokládá se rozklad proteinu na malé peptidy a jednotlivé aminokyseliny | 37,8–64,1 hod (UpToDate: 3,1–3,3 dne) | - | - | - |

Tab. 6 Farmakokinetické parametry boosterů (1–3)

| Léčivo | BAV | Vazba na plazmatické bílkoviny | Metabolizace | T _{1/2} | T _{max} | Eliminace | Substrát P-gp |
|---------------------------|------------------------------|--------------------------------|---|------------------|--------------------------------------|---|--------------------|
| RTV ritonavir | variabilní, s jídlem zvýšená | 98–99 % | CYP3A4 a minoritně CYP1A2, CYP2B6, CYP2D6; 5 metabolitů (1 aktivní metabolit – nízké koncentrace v plazmě) inhibitor – silný: CYP3A4, slabý: CYP2E1; BCRP; MRP2; OATPIB1 induktor – slabý: CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, mírný – CYP2B6 | 3–5 hod | 2 hod (nalačno), 4 hod (po jídle) | moč (-11 %; -4 % nezměněné léčivo); stolice (-86 %; -34 % nezměněné léčivo) | ano + inhibitor |
| COBI kobicistat | - | 97–98 % | CYP CYP 3A4 a minoritně CYP2D6; následně metabolity nepodléhají glukuronidaci inhibitor – silný: CYP3A4, slabý: CYP2D6; BCRP; OATPIB1, OATPIB3 | 3–4 hod | -3,5 hod | stolice (86,2 %) moč (8,2 %) | inhibitor |

Těžiskem tohoto článku jsou tabulky s bazálními farmakokinetickými daty jednotlivých AR. (tab. 1–6).

Z míst v procesu metabolizace léčiv, kde může dojít k LINT, je zpracován cytochromový systém P450 a UGT. Z transportních proteinů je podrobněji uváděna jen role efluzního transportéru P-gp. Přehledy v sobě kompletně nezahrnují specifickou problematiku některých dalších enzymových transportérů (MRP, hOAT, OCT2, MATE1, BCRP ad.). Jejich význam a klinický dopad na osud AR v lidském

organismu je často zatím jen předmětem výzkumu. Tyto základní farmakokinetické profily AR jsou mj. podstatné i pro rozhodování jak řídit dávku léčiva při renálním či hepatálním selhání. Informace v tabulkách se týkají pouze dospělé populace.

Současně je publikována i jedna souhrnná tabulka (tab. 7), jejíž praktické využití spočívá například v prvním zhodnocení potenciálního lékového problému/LINT během vizity u lůžka pacienta.

Tab. 7 Souhrn vybraných hlavních lékových interakcí antiretrovirotik (1–4)

| | | | |
|---------------------|--|--|--|
| NNRTI | substrát CYP3A4 EFV, NVP: i substrát CYP2B6 EFV: induktor cytochromu 450 | | |
| | bez afinity k P-gp | | |
| IP | substrát a inhibitor CYP3A4 ATV, DRV: silný inhibitor CYP3A4 | | |
| | substrát P-gp | | |
| Boostery (RTV/COBI) | substrát a silný inhibitor CYP3A4 | | |
| | substrát a inhibitor P-gp (COBI jen inhibitor) | | |
| CCR5 | MVC | substrát CYP3A4 a P-gp | |
| INSTI | substrát UGT1A1 | | |
| | substrát P-gp – DTG, BIC | | |
| | EVG | substrát CYP3A4; i UGT1A3 mírný induktor CYP2C9 a/nebo UGT | |
| | DTG | substrát i UGT1A3 a UGT1A9; minoritně CYP3A4 | |
| | | <i>in vitro</i> : inhibitor OCT2 a MATE1 → ↑ plazmatických hladin metforminu | |
| | RAL | bez afinity k cytochromu 450 a P-gp | |
| BIC | substrát CYP3A a UGT1A1 | | |
| NRTI/NtRTI | bez afinity k cytochromu 450 | | |
| | bez afinity k P-gp (vyjma TDF/TAF) | | |

DISKUSE

Terapeutickým kombinacím s potenciálním výskytem klinicky významných LINT AR je vhodné se vyhýbat a volit spíše alternativy. Pokud to není možné, mělo by být zajištěno pečlivé sledování plazmatické HIV RNA, případně úprava dávky léčiv, a pokud je zavedeno, tak i terapeutické monitorování plazmatických hladin léčiv.

Problematika LINT (nejen AR) je komplikované téma a navrhnout jednotné postupy managementu LINT není vůbec reálné. Při řešení tohoto lékového problému je na začátku vždy více proměnných. Záleží na kvalitativním a kvantitativním potenciálu daného léčiva pro vznik LINT s jinými léčivy a na celkovém počtu léčiv v lékovém režimu pacienta. Mezi faktory, jež mohou dále ovlivnit výslednou míru rizika LINT, patří velikost dávky a režim terapie s interagujícím léčivem (dle potřeby vs. pravidelně; jednorázově vs. chronicky), pořadí a časový odstup, v jakém jsou léčiva zařazována do lékového režimu, funkční stav eliminačních orgánů pacienta ad. Management i tíže LINT se tak mohou v různých klinických situacích zásadním způsobem lišit.

Znalost farmakokinetických parametrů léčiv je však základem pro následné hodnocení klinické významnosti LINT již u konkrétního pacienta. V klinické praxi je možné postupovat takto:

- V případě výskytu silných inhibitorů nebo induktorů enzymů metabolizačního procesu léčiv či transportních proteinů v pacientově medikaci, tj. v případě jasné klinické relevance LINT, provádět kvalifikovaný management LINT na základě znalosti farmakokinetických parametrů a klinické zkušenosti.
- V případě středních inhibitorů/induktorů návrhy řešení ještě konfrontovat s publikovanými daty (klinickými studiemi, kazuistikami apod.) o daném lékovém problému.

Kvalifikovaný odhad je někdy obtížné provést při současném výskytu více LINT najednou. K těmto typům lékového problému většinou žádnou literaturu najít nelze. Každý

případ je specifický. Pokud je k dispozici, je zde velkým pomocníkem právě terapeutické monitorování hladin léčiv. Rozšíření palety běžně monitorovaných léčiv o AR by bylo výhodou.

Existuje velké množství nápomocných interakčních tabulek, viz též zdroj (8), a webových mechanických „kontrolorů“, např. *Medscape Drug Interactions Checker* (6) či *HIV Drug Interactions University of Liverpool* (9). Jejich nedostatkem je ovšem, že neumějí individuálně zhodnotit klinickou významnost dané LINT v kontextu celé pacientovy medikace a jeho aktuálního zdravotního stavu. Své místo mohou mít v roli primárního rychlého pomocníka, například při zjišťování interakčního potenciálu léčiva, s nímž se klinický farmaceut ve své praxi rutinně nesetkává.

Samozřejmostí poskytované klinickofarmaceutické péče je návrh monitorování potenciální/očekávané LINT a managementu případných nežádoucích událostí, jež z ní vyplývají. Návrh je součástí písemného farmakoterapeutického doporučení určeného ošetřujícímu lékaři.

ZÁVĚR

Při vyhodnocování klinicky významných lékových interakcí AR je v multidisciplinárním týmu zdravotníků pečujících o PLWH nezastupitelná role klinického farmaceuta. Jeho předností je znalost farmakodynamických a farmakokinetických parametrů léčiv a umění správného zacházení s těmito informacemi.

Čestné prohlášení

Autorka práce prohlašuje, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku není ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

Seznam zkratk

| | |
|------------------------|---|
| AAG | α1-kyselý glykoprotein |
| AR | antiretrovirotika |
| AUC | plocha pod křivkou plazmatické koncentrace léčiva |
| BAV | biologická dostupnost |
| BCRP | breast cancer resistance protein |
| C_{max} | maximální plazmatická koncentrace léčiva |
| cps. | kapsle |
| CYP | cytochrom P450 |
| EI | inhibitory vstupu |
| GF | glomerulární filtrace |
| HIV | virus lidského imunodeficitu |
| INSTI | inhibitory integrázy |
| LINT | lékové interakce |
| MATE | transportér vylučování léčiv a toxinů |
| MRP | multidrug resistant protein |
| NNRTI | nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy |
| NRTI/NtRTI | nukleosidové/nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy |
| OATP | polypeptidy transportující organické anionty |
| OCT | transportér organických kationtů |
| P-gp | glykoprotein P |
| PI | inhibitory proteázy |
| PLWH | lidé žijící s infekcí HIV |
| sol. | roztok |
| T_{1/2} | biologický (eliminací) poločas |
| T_{max} | čas dosažení maximální plazmatické koncentrace léčiva |
| tbl. | tableta |
| TS | tubulární sekrece |
| UGT | uridindifosfát glukuronosyltransferáza |

Literatura

- 1. Květina J, Grundmann M.** Farmakologické interakce. *Klinická farmakologie a farmacie* 2003; 17: 17–21.
- 2. Dostálek M, Janoštková E, Juřica J a kol.** Farmakokinetika. *Grada*, Praha, 2006.
- 3. Snopková S, Rozsypal H, Aster V a kol.** Doporučený postup péče o dospělé infikované HIV a postexpoziční profylaxe infekce HIV. Dostupné na: www.infekce.cz/DPHIV19.htm
- 4.** Databáze léků. SÚKL. Dostupné na: www.sukl.cz/modules/medication/search.php
- 5.** UpToDate. *Wolters Kluwer Health*. Dostupné na: www.uptodate.com
- 6. Qureshi S.** Drug Interactions with Antiretroviral Therapy. *Medscape*, 2019 Apr 9. Dostupné na: <https://emedicine.medscape.com/article/2039809>
- 7.** Drug Interaction Checker. *Medscape*. Dostupné na: <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>
- 8.** European AIDS Clinical Society. Guidelines, version 9.1. Dostupné na: www.eacsociety.org/files/2018_guidelines-9.1-english.pdf
- 9.** HIV Drug Interactions. *University of Liverpool*. Dostupné na: www.hiv-druginteractions.org/checker

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

PharmDr. Irena Murínová

Oddělení klinické farmacie

Ústřední vojenská nemocnice

– Vojenská fakultní nemocnice

U Vojenské nemocnice 1200, 169 02 Praha 6

Tel.: 737 366 568

e-mail: irena.murinova@uvn.cz

Altepláza v intrapleurální terapii: Co víme a nevíme?

Judita Staša¹, Jana Gregorová^{1, 2}, Norbert Pauk³

¹Oddělení klinické farmacie, Nemocnice Na Bulovce, Praha

²Ústav aplikované farmacie, Farmaceutická fakulta VFU Brno

³Klinika pneumologie 3. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha

Čas. Lék. čes. 2019; 158: 295–299

SOUHRN

V pneumologii se využívá enzymatické schopnosti plazminu k rozrušení fibrinových adhezí a sept vzniklých při patologických stavech pleurální dutiny. V tomto případě se fibrinolytika aplikují lokálně hrudním drénem ve snaze o evakuaci patologického obsahu z pleurální dutiny. Přestože však první intrapleurální aplikace fibrinolytika proběhla před 70 lety, neexistuje konsenzus v dávkování ani jednotný postup pro aplikaci. Záměrem článku je sumarizovat dosavadní poznatky o použití alteplázy v pneumologii a diskutovat praktické aspekty její intrapleurální aplikace s přihlédnutím ke konkrétním možnostem v České republice.

KLÍČOVÁ SLOVA

intrapleurální fibrinolytika, altepláza, pleurální infekce, fibrinolytická terapie

SUMMARY

Staša J., Gregorová J., Pauk N.

Intrapleural alteplase therapy: what are the knowns and unknowns?

In pneumology, enzymatic properties of plasmin are used to disrupt fibrin adhesions and septations formed during pathological conditions of the pleural cavity. In that case, fibrinolytics are administered locally via a chest tube in the pleural cavity to evacuate pathological effusion. Although the first intrapleural administration of fibrinolytic occurred seventy years ago, there has been no consensus on dosing or a uniform procedure of their application. The aim of the article is to summarize current knowledge of alteplase usage in pneumology and discuss practical aspects of its intrapleural application regarding specific possibilities in the Czech Republic.

KEYWORDS

intrapleural fibrinolytics, alteplase, pleural infection, fibrinolytic therapy

ÚVOD

Intrapleurální fibrinolytická terapie doplňuje spektrum současných léčebných možností pleurální infekce. Jedná se o postup schválený odbornými společnostmi v České republice (1) i v zahraničí (2,3), ale rovněž o off-label použití léčiva.

Intrapleurální fibrinolytická terapie se používá již 70 let (4), stále však existuje řada nezodpovězených otázek. Chybějí data týkající se přímého srovnání jednotlivých fibrinolytik v intrapleurální aplikaci, není definována optimální dávka fibrinolytika ani dávkovací režim či délka intrapleurální terapie. Stejně tak jsou nedostačující informace o kombinované terapii alteplázy s enzymem deoxyribonukleázou (DNáza).

Fibrinolytika konvertují plazminogen na plazmin, který štěpí fibrin a další produkty bílkovinné povahy. V pneumologii se fibrinolytika podávají pomocí hrudního drénu přímo do pleurální dutiny. Principem jejich lokálního působení je využití enzymatické schopnosti plazminu. Lokální lýza fibrinových adhezí a sept vzniklých při patologických stavech v pleurální dutině zefektivní hrudní drenáž. Výsledkem je sjednocení pleurální dutiny a kompletní evakuace patologického obsahu hrudním drénem.

Prvním fibrinolytikem použitým tímto způsobem byla streptokináza (4), která se v intrapleurální aplikaci využívala také v České republice. V roce 2014 ji nahradil tkáňový aktivátor plazminogenu altepláza – v současnosti jediné dostupné fibrinolytikum na českém trhu (5).

PŘÍPRAVA ALTEPLÁZY PŘED INTRAPLEURÁLNÍ APLIKACÍ

V jednotlivých studiích je altepláza aplikována v maximálním množství 100 ml fyziologického roztoku (tab. 1). Takový postup koresponduje s doporučením České pneumologické a ftizeologické společnosti ČLS JEP (ČPFS) (1) a se souhrnem údajů o přípravku (SPC) obsahujícím alteplázu (6). Dle SPC je před použitím nutné prášek rozpustit ve vodě pro injekci, která je součástí balení přípravku, a dále roztok naředit na minimální koncentraci 0,2 mg/ml. To znamená, že k 20mg ampuli alteplázy lze přidat maximálně 100 ml fyziologického roztoku. Naředěný roztok je určen k okamžitému použití. Jeho chemická a fyzikální stabilita je prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 2–8 °C (6). V žádné z uvedených studií není při přípravě altepláza mísená s lokálními anestetiky ani dezinfekčními roztoky. S ohledem na způsob podání, ke kterému je léčivý přípravek s obsahem alteplázy primárně určen, je logické, že SPC nic takového nedovoluje.

DÁVKA ALTEPLÁZY V INTRAPLEURÁLNÍ APLIKACI

Mezinárodní doporučení *American College of Chest Physicians* (ACCP) a *British Thoracic Society* (BTS) se k dávkování alteplázy nevyjadřují (2, 3). Ani napříč studiemi nepanuje jednoznačná shoda (tab. 1). Ve starších studiích se dávkování alteplázy pohybuje v širokém rozmezí 2–100 mg, s nejčastěji aplikovanou dávkou 25 mg (7, 8) a 50 mg (9).

Tab. 1 Přehled studií hodnotících alteplázu v intrapleurální aplikaci u dospělé populace

| Publikace (dle seznamu literatury); rok | Design studie | Dávka a dávkovací režim alteplázy | Délka terapie | Způsob přípravy a doba aplikace | Dávka a dávkovací režim DNázy |
|---|----------------|-----------------------------------|--|---|-------------------------------|
| 9; 2004 | retrospektivní | 50 mg OD; 2–50 mg | algoritmus léčby nestandardizován | | X |
| 7; 2007 | prospektivní | 25 mg OD; 10–100 mg | 3 dny; dále dle odpovědi pacienta | do 100 ml FR; drén klampován na 1 hod | X |
| 8; 2008 | prospektivní | 25 mg OD | až 5 dní; dle UZ vyšetření | do 100 ml FR; drén klampován na 4 hod | X |
| 10; 2011 | randomizovaná | 10 mg BID | 3 dny | do 30 ml FR; drén klampován na 1 hod | 5 mg BID |
| 21; 2012 | randomizovaná | 25 mg OD | 3 dny | do 100 ml FR; drén klampován na 1 hod | X |
| 18; 2013 | retrospektivní | 16 mg OD | 3 dny; případně opakovat 3denní cyklus | do 100 ml FR; drén klampován na 2 hod | X |
| 11; 2014 | retrospektivní | 10 mg BID | 3 dny | do 50 ml FR; drén klampován na 40–60 min | 5 mg BID |
| 20; 2015 | randomizovaná | 10 mg OD | až 6 dnů; dle rtg hrudníku | do 20 ml FR; drén klampován na 2 hod | X |
| 12; 2016 | retrospektivní | 10 mg BID | 3 dny | do 50 ml FR; drén klampován na 2 hod | 5 mg BID |
| 13; 2016 | retrospektivní | 10 mg OD | 3 dny | do 30 ml FR; drén klampován na 1 hod | 5 mg OD |
| 14; 2017 | retrospektivní | 10 mg BID | 3 dny | neuveďeno; drén klampován na 2 hod | 5 mg BID |
| 15; 2017 | retrospektivní | 5 (10) mg BID | neuveďeno | do 50 ml FR; drén klampován na 40–60 min | 5 mg BID |

Pozn.: OD – 1× denně (once daily); BID – 2× denně (bis in die); UZ – ultrazvuk; rtg – rentgen; FR – fyziologický roztok.

Multicentrická studie MIST2, kterou v roce 2011 publikovali Rahman et al., randomizovala pacienty s pleurální infekcí do 4 skupin: placebo, altepláza, DNáza a kombinace alteplázy a DNázy. Intrapleurální terapie (altepláza 10 mg, DNáza 5 mg) se podávala 2× denně po dobu 3 dnů v celkovém počtu 6 dávek každého léčiva. Pouze kombinovaná léčba fibrinolytika s DNázou zlepšila drenáž pleurálního výpotku, snížila potřebu chirurgického zákroku a významně zkrátila délku hospitalizace v porovnávání s ostatními režimy intrapleurální léčby nebo placebem (10). Vzhledem k příznivým výsledkům studie MIST2 ostatní autoři převzali použitý dávkovací protokol nebo se jím alespoň inspirovali (11–15, 17, tab. 1), přestože dávky a dávkovací schéma studie MIST2 měly pouze empirický základ.

Některé modifikace dávky a dávkování alteplázy zohledňovaly potenciální riziko krvácení i finanční náklady spojené s intrapleurální fibrinolytickou terapií. Popowiczová et al. prokázali úspěšnou léčbu sníženou dávkou alteplázy na 5 mg podle originálního protokolu studie MIST2 (15). Pouze u 11 % pacientů bylo potřebné zvýšení dávky na 10 mg (15). Ještě nižší dávky pak byly použity u pacientů s vysokým rizikem krvácení.

Lan et al. pacientce se závažnou pancytopenií intrapleurálně aplikovali 0,5 mg alteplázy s příznivým výsledkem (16). Podobně úspěšný byl i případ použití alteplázy v dávce 1 mg společně s 5 mg DNázy pro léčbu pleurální infekce u nemocné s koagulopatií (17).

Důvodem nesouladu v dávkování alteplázy může být odlišné množství účinné látky v jednotlivých registrovaných přípravcích v zahraničí. V České republice je altepláza dostupná pouze ve dvou koncentracích: 20 mg (což odpovídá 11 600 000 IU) a 50 mg (29 000 000 IU) (6). ČPFS v doporučeném postupu „Diagnostika a léčba hrudního empyému“ uvádí dávku alteplázy 10 mg (1). Z dokumentu však není jasné, zda se jedná o maximální denní dávku.

Lékovou formou přípravku je prášek pro infuzní roztok ve formě lyofilizátu. Rozdělení přípravku o síle 20 mg na menší podíly je dle SPC možné, ale omezené dobou použitelnosti. Druhou část dávky je nutné spotřebovat do 24 hodin (6). Jiný přístup zvolili Abu-Daff et al., když rozdělili nařazenou ampuli s 50 mg alteplázy na tři 16mg podíly, které následně zmrazili (18). Pokud by však měl být takový postup zvolen, vyžadovalo by to nejprve provedení nových stabilizačních testů.

DOBA PONECHÁNÍ ALTEPLÁZY V PLEURÁLNÍ DUTINĚ

Standardní doba klampování hrudního drénu po aplikaci fibrinolytika není stanovena. ČPFS doporučuje 3hodinové klampování drénu (1). Ve studiích je altepláza v pleurálním prostoru ponechána různě dlouhou dobu, od 40 minut až po 4 hodiny (tab. 1). Žádná z těchto prací však nezmiňuje důvod zvoleného postupu.

Kheir et al. se v roce 2018 zaměřili na zjednodušení dávkovacího protokolu studie MIST2 (19). Dle protokolu MIST2 se altepláza a DNáza aplikovaly postupně zvlášť. Každá jednotlivá aplikace léčiva byla oddělena klampováním drénu po dobu 1 hodiny a drenáží (10). Autoři studie porovnali sekvenční podání dle protokolu MIST2 se souběžnou aplikací alteplázy a DNázy hrudním drénem s rozdílnou dobou klampování. Nezjistili žádný významný rozdíl v účinnosti a bezpečnosti takto vedené kombinované intrapleurální terapie (19). Doba ponechání alteplázy v pleurálním prostoru zřejmě není rozhodující ani pro účinnost fibrinolytika, ani pro výskyt nežádoucích účinků.

DÁVKOVACÍ SCHÉMA INTRAPLEURÁLNÍ APLIKACE ALTEPLÁZY

Standardní dávkovací režim alteplázy ani délka intrapleurální terapie nejsou určeny. Zahraniční doporučení počet denních dávek alteplázy neuvádějí (2, 3). Český doporučený postup zmiňuje pouze jednotlivou dávku alteplázy, zároveň však neříká nic o možnosti opakované aplikace týž den (1). Stejně tak nám otázkou délky intrapleurální terapie nezodpovídá žádný ze současně platných doporučených postupů (1-3).

Protokol studie MIST2 stanovil dávkovací režim 2× denně (10). To však s sebou nese některé nevýhody, například náročnost pro zdravotnický personál a nutnost opakované manipulace s hrudním drénem. Aktuálním trendem je proto snaha o zjednodušení dávkovacího schématu, a to buď změnou sekvenčního na souběžné podání fibrinolytika s DNázou (12, 14), nebo přechodem na jednodenní aplikaci (13). Jednotlivé úpravy dávkovacího schématu neměly vliv na účinnost či zvýšení frekvence nežádoucích účinků kombinované léčby (12-14).

Délka terapie alteplázou se v některých studiích odvíjela od klinického stavu pacienta a perzistence pleurálního výpotku zachyceného pomocí zobrazovacích vyšetření (8, 20). Ve většině studií délka terapie nepřesáhla 3 dny a maximálně bylo aplikováno 6 dávek alteplázy (10-14, 21, *tab. 1*). Alemánová et al. podávali intrapleurální terapii alteplázou v 1 denní dávce 6 dní (20) a Thommi et al. u několika pacientů až 8 dní (7). Maximální počet dávek intrapleurální terapie při aplikaci 2× denně uvádějí McClune et al. (22). V této studii bylo aplikováno 16 dávek kombinované léčby alteplázy s DNázou v 8denní terapii bez zvýšení frekvence výskytu krvácivých komplikací (22).

BEZPEČNOST INTRAPLEURÁLNÍ TERAPIE ALTEPLÁZY

Všechny uvedené studie potvrzují dobrý bezpečnostní profil alteplázy (*tab. 1*), a to i v případě symptomatické léčby lokálních maligních výpotků u dlouhodobé hrudní drenáže (16, 23). Froudarakis et al. popisují pouze mírné komplikace, jako je bolest během aplikace fibrinolytika a lokální krvácení, jež nebyly statisticky významné ve srovnání s placebem (8). Vznik lokálního krvácení autoři připisují enzymatickému štěpení sept nebo manipulaci s hrudním drénem (8). Další práce zmiňují také bolest na hrudi, erytém a otok v místě drénu. Ze závažnějších nežádoucích účinků je uváděno pleurální krvácení, které se však nevyskytlo u statisticky významného počtu zařazených osob (7, 11-15, 19, 21, 23). V žádné ze jmenovaných studií nedošlo po intrapleurální aplikaci alteplázy k systémovému krvácení.

Naproti tomu prospektivní studie z roku 2015 zaznamenala při podávání alteplázy v dávce 20 mg přítomnost hemoptýzy či hemothoraxu u 5 z 18 subjektů. Z tohoto důvodu byla dávka alteplázy pro další pokračování studie snížena na 10 mg (20).

Ve studii, kterou provedli Thommi et al., byli pacienti během intrapleurální léčby alteplázou zajištěni standardní antikoagulační profylaxí (enoxaparin v dávce 40 mg nebo heparin v dávce 10 000 IU), bez zvýšeného výskytu krvácení v porovnání s placebovou skupinou (21). Tuto skutečnost ostatní studie nezmiňují.

Pacienti s aktivním krvácením, těžkou nekontrolovanou hypertenzí, hemothoraxem, bronchopleurální píštělí, hypersenzitivitou na alteplázu nebo koagulačními parametry INR > 4, PTT > 50 s či trombocyty < 50 × 10⁹/l vůbec nebyli do studií zařazováni (7, 13, 21).

S ohledem na výskyt zmíněných nežádoucích příhod ve studiích je zřejmé, že součástí správného managementu pacientů s hrudním drénem je dostatečná analgetická terapie pacienta, zejména prvních 24 hodin intrapleurální terapie (11, 13). Dále jsou nezbytné pravidelné kontroly krevního obrazu a koagulačních parametrů. U pacientů s perorální antikoagulační léčbou je nutné provést včasné převedení na nízkomolekulární heparin pro snazší úpravu dávek.

Zvýšit bezpečnost intrapleurální aplikace fibrinolytik lze dodržováním kontraindikací jejich podání, jimiž jsou aktivní krvácení, poruchy koagulace, těžká nekontrolovaná hypertenze, přítomnost bronchopleurální píštěle, recentně proběhlé trauma či operační výkon (1).

S bezpečnou aplikací fibrinolytika hrudním drénem souvisí také informovaný souhlas pacienta s hrudní drenáží a zároveň souhlas s *off-label* použitím alteplázy.

KOMBINOVANÁ TERAPIE ALTEPLÁZOU A DNÁZOU

Cílem kombinované intrapleurální léčby je snaha o zefektivnění hrudní drenáže ovlivněním viskozity výpotku. Viskozita výpotku se během infekce zvyšuje zejména přítomností extracelulární DNA vzniklé buněčným rozpadem. Tento předpoklad byl potvrzen studií MIST2, která jako první poskytla důkazy o úspěšnosti kombinované intrapleurální terapie alteplázy a DNázy (10). Z tohoto důvodu mnohé z pozdějších studií (11-15, 19) ověřovaly účinnost a bezpečnost různých dávkovacích schémat alteplázy pouze v kombinované terapii s DNázou (*tab. 1*).

DNáza je v České republice dostupná v přípravku používaném pro léčbu pacientů s cystickou fibrózou. Dávkování uváděné ve studiích se pohybuje mezi 5 a 10 mg na den (*tab. 1*). Jedna ampule přípravku obsahuje 2,5 mg DNázy a její přibližná cena činí 500 Kč. Případné použití kombinované terapie je pak otázkou pečlivé selekce pacientů.

ZÁVĚR

Nejvhodnější protokol intrapleurální fibrinolytické léčby dosud chybí. V klinické praxi se běžně setkáváme s různorodostí dávek a dávkovacích schémat.

Nejnižší dostupná dávka alteplázy v Česku je 20 mg. Aktuální studie však naznačují, že dostatečně účinné je i nižší dávkování alteplázy. Při aplikaci vyšších dávek než 20 mg fibrinolytika se ovšem neprokázal zvýšený výskyt

významných nežádoucích účinků. Otázkou tedy je, jaký ekonomický benefit rozdělení ampule alteplázy přinese.

Léková forma alteplázy je lyofilizát pro přípravu injekčního roztoku. Po rekonstituci je možné roztok rozdělit na více částí. Z pohledu fyzikální a chemické stability lze druhou část dávky fibrinolytika ještě tentýž den použít, z mikrobiologického hlediska však ne. Zajímavá je možnost zmrazení rekonstituovaných roztoků alteplázy za předpokladu existence stabilitních zkoušek.

Ve specifických případech může modifikace dávky fibrinolytika představovat bezpečnější alternativu. Například rozdělení ampule pro použití nižší dávky bude výhodné u pacientů s vysokým rizikem krvácení.

Ukazuje se, že různá dávkovací schémata mají srovnatelný bezpečnostní profil a že podání alteplázy v 1 denní dávce je dostatečně účinné a bezpečné. Proto stojí za úvahu, zda je potřebné podávat alteplázu v režimu 2x denně, i s ohledem na časovou náročnost praktické stránky aplikace.

Některé ze studií popsaly souběžnou intrapleurální aplikaci alteplázy a DNázy v rámci kombinované terapie. Vystává otázka, zda smísením léčiv před aplikací do hrudního drénu nebo v pleurální dutině nedojde ke ztrátě jejich terapeutické účinnosti. Tyto obavy vyvrací řada studií, jež potvrzují úspěšnost kombinované intrapleurální terapie alteplázou a DNázou.

Altepláza a lokální anestetika jsou patrně také vzájemně kompatibilní, ale z terapeutického pohledu je tato kombinace neracionální. Pacienti s hrudním drénem s intrapleurální terapií či bez ní jsou indikováni k analgetické terapii včetně využití opioidů. Optimální dávky analgetik s dostatečně dlouhou dobou působení jsou zcela zásadní, to však lokální anestetika s krátkým analgetickým efektem nespĺňují. Pokud je zvolena odpovídající analgetická terapie, je podávání lokálního anestetika do pleurálního prostoru zcela bezpředmětné.

Za zmínku stojí hypotéza, která by dávku fibrinolytik individualizovala na základě aktivity inhibitoru aktivátorů plazminogenu (PAI) stanoveného v pleurální tekutině nemocných. PAI je nadměrně exprimován v pleurálním výpotku při poranění pleury s velkou variabilitou hladin mezi nemocnými. PAI podporuje tvorbu fibrinových sept a svým inhibičním působením přispívá k selhání účinku aktivátoru tkáňového plazminogenu (24).

Studie zabývající se problematikou dávkování alteplázy, které by pomohly objasnit některé sporné otázky její intrapleurální aplikace, v České republice prozatím chybějí.

Čestné prohlášení

Autoři práce prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

Seznam zkratk

| | |
|--------------|--|
| ACCP | American College of Chest Physicians |
| BID | dvakrát denně |
| BTS | British Thoracic Society |
| ČPFS | Česká pneumologická a ftizeologická společnost ČLS JEP |
| DNA | deoxyribonukleová kyselina |
| DNáza | deoxyribonukleáza |
| FR | fyzilogický roztok |
| INR | mezinárodní normalizovaný poměr |
| IU | mezinárodní jednotka |
| MIST2 | Multi-center Intrapleural Sepsis Trial 2 |

| | |
|------------|-----------------------------------|
| OD | jedenkrát denně |
| PAI | inhibitor aktivátorů plazminogenu |
| PTT | parciální tromboplastinový čas |
| rtg | rentgen |
| SPC | souhrn údajů o přípravku |
| UZ | ultrazvuk |

Literatura

- Žáčková P, Vašáková M.** Diagnostika a léčba hrudního empyému. *Česká pneumologická a ftizeologická společnost ČLS JEP*, 2016. Dostupné na: www.pneumologie.cz/guidelines
- Colice GL, Curtis A, Deslauriers J et al.** Medical and surgical treatment of parapneumonic effusions: an evidence-based guideline. *Chest* 2000; 118: 1158–1171.
- Davies HE, Davies RJ, Davies CW et al.** Management of pleural infection in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* 2010; 65: ii41–ii53.
- Tillett W, Sherry S.** The effect in patients with streptococcal fibrinolysis (streptokinase) and streptococcal desoxyribonuclease on fibrinous, purulent, and sanguinous pleural exudations. *J Clin Invest* 1949; 28: 173–190.
- Státní ústav pro kontrolu léčiv. Databáze léků. Dostupné na: www.sukl.cz/modules/medication/search.php
- SPC Actilyse. Dostupné na: www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0093650&tab=texts
- Thommi G, Nair CK, Aronow WS et al.** Efficacy and safety of intrapleural instillation of alteplase in the management of complicated pleural effusion or empyema. *Am J Ther* 2007; 14: 341–345.
- Froudarakis ME, Kouliatsis G, Steiropoulos P et al.** Recombinant tissue plasminogen activator in the treatment of pleural infections in adults. *Respir Med* 2008; 102: 1694–1700.
- Skeete DA, Rutherford EJ, Schlidt SA et al.** Intrapleural tissue plasminogen activator for complicated pleural effusions. *J Trauma* 2004; 5: 1178–1183.
- Rahman NM, Maskell NA, West A et al.** Intrapleural use of tissue plasminogen activator and DNase in pleural infection. *N Engl J Med* 2011; 365: 518–526.
- Piccolo F, Pitman N, Bhatnagar R et al.** Intrapleural tissue plasminogen activator and deoxyribonuclease for pleural infection. An effective and safe alternative to surgery. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11: 1419–1425.
- Majid A, Kheir F, Folch A et al.** Concurrent intrapleural instillation of tissue plasminogen activator and DNase for pleural infection. A single-center experience. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13: 1512–1518.
- Mehta HJ, Biswas A, Penley AM et al.** Management of intrapleural sepsis with once daily use of tissue plasminogen activator and deoxyribonuclease. *Respiration* 2016; 91: 101–106.
- Bishwakarma R, Shah S, Frank L et al.** Mixing It Up: Coadministration of tPA/DNase in complicated parapneumonic pleural effusions and empyema. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2017; 24: 40–47.
- Popowicz N, Bintlcliffe O, De Fonseka D et al.** Dose de-escalation of intrapleural tissue plasminogen activator therapy for pleural infection. The alteplase dose assessment for pleural infection therapy project. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14: 929–936.
- Lan NSH, Vekaria S, Sidhu C et al.** Very low-dose intrapleural tPA for indwelling pleural catheter-associated symptomatic fluid loculation. *Respir Case Rep* 2019; 7(7): e00457.
- Hart JA, Badiei A, Lee YCG.** Successful management of pleural infection with very low dose intrapleural tissue plasminogen activator/deoxyribonuclease regime. *Respir Case Rep* 2019; 7(3): e00408.
- Abu-Daff S, Maziak DE, Alshehab D et al.** Intrapleural fibrinolytic therapy (IPFT) in loculated pleural effusions-analysis of predictors for failure of therapy and bleeding: a cohort study. *BMJ Open* 2013; 3: 2–7.
- Kheir F, Cheng G, Rivera E et al.** Concurrent Versus Sequential Intrapleural Instillation of Tissue Plasminogen Activator and Deoxyribonuclease for Pleural Infection. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2018; 25: 125–131.
- Alemán C, Porcel JM, Alegre J et al.** Intrapleural fibrinolysis with urokinase versus alteplase in complicated parapneumonic pleural effusions and empyemas: a prospective randomized study. *Lung* 2015; 193: 993–1000.
- Thommi G, Shehan JC, Robison KL et al.** A double blind randomized cross over trial comparing rate of decortication and efficacy of intrapleural instillation of alteplase vs placebo in patients with empyemas and complicated parapneumonic effusions. *Respir Med* 2012; 106: 716–723.

22. McClune JR, Wilshire CL, Gorden JA et al. Safety and efficacy of intrapleural tissue plasminogen activator and DNase during extended use in complicated pleural space infections. *Can Respir J* 2016; 2016: 9796768.

23. Thomas R, Piccolo F, Miller D et al. Intrapleural fibrinolysis for the treatment of indwelling pleural catheter-related symptomatic loculations: a multicenter observational study. *Chest* 2015; 148: 746–751.

24. Komissarov AA, Florova G, Azghani AO. Dose dependency of outcomes of intrapleural fibrinolytic therapy in new rabbit empyema models. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2016; 311: L389–L399.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

PharmDr. Judita Staša

Oddělení klinické farmacie
Nemocnice Na Bulovce

Budínova 67/2, 180 81 Praha 8

Tel.: 737 286 062

e-mail: judita.stasa@bulovka.cz

pr  Lékaře.cz

- +** on-line vzdělávání lékařů a lékárníků
- +** kurzy ohodnoceny kredity ČLK
- +** kurzy napříč specializacemi
- +** absolvování kurzů zdarma

Více na www.prolekare.cz/kreditované-kurzy



Informace a kontakt:

Andrea Opletalová

info@prolekare.cz

MeDitorial, s.r.o. Lékařský dům,

Sokolská 31/490, 120 26 Praha 2

Management metabolických nežádoucích účinků everolimu u pacientů s renálním karcinomem

Jana Gregorová^{1,2}, Petra Holečková³, Kateřina Žáková¹

¹Oddělení klinické farmacie, Nemocnice Na Bulovce, Praha

²Ústav aplikované farmacie, Farmaceutická fakulta VFU, Brno

³Ústav radiační onkologie 1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha

Čas. Léč. čes. 2019; 158: 300–305

SOUHRN

Everolimus je podáván pacientům s metastatickým renálním karcinomem v dávce 10 mg/den nebo v redukované dávce 5 mg/den při výskytu nežádoucích účinků. Mezi ně patří zejména metabolické nežádoucí účinky, mukozitida, anorexie nebo neinfekční pneumonitida, jež vedou ke zvýšení morbidity a zhoršení kvality života nemocného. Cílem práce bylo zhodnocení podávání fenofibrátu a metforminu při výskytu hypertriglyceridemie a hyperglykemie navozené everolimem.

Literární rešerše byla zaměřena na roli mTOR v lipidovém a glukózovém metabolismu. Bylo provedeno zhodnocení zařazení fenofibrátu a metforminu do doporučených postupů k řešení metabolických nežádoucích účinků spojených s podáváním everolimu u pacientů s metastatickým renálním karcinomem. Fenofibrát, metformin a everolimus se překrývají v některých účincích na intracelulární úrovni. Vzhledem k tomu může být účinek fenofibrátu a metforminu při léčbě metabolických nežádoucích účinků vyvolaných everolimem u pacientů s metastatickým renálním karcinomem omezený. Stav, kdy se projeví metabolické nežádoucí účinky při terapii everolimem, není totožný s metabolickým syndromem nebo diabetem 2. typu u běžné populace.

V managementu hypertriglyceridemie a hyperglykemie navozené everolimem mají své místo kromě monitorování plazmatických hladin everolimu také fenofibrát a metformin, vzhledem k patofyziologii těchto nežádoucích účinků ovšem může být jejich efekt limitovaný.

KLÍČOVÁ SLOVA

everolimus, metabolické nežádoucí účinky, fenofibrát, metformin, renální karcinom

SUMMARY

Gregorová J., Holečková P., Žáková K. Management of metabolic adverse effects of everolimus in patients with renal carcinoma

Everolimus is administered to patients with metastatic renal cell carcinoma in full daily dose of 10 mg or in reduced daily dose of 5 mg in case adverse effect occurred. These include metabolic adverse effects, mucositis, anorexia, and non-infectious pneumonitis and lead to increase in morbidity and decrease in the quality of life of the patient.

Our goal was to evaluate the administration of fenofibrate and metformin in everolimus induced hypertriglyceridemia and hyperglycemia. The role of mTOR in lipid and glucose metabolism was researched in literature. The effect of including fenofibrate and metformin into metabolic adverse effect management guidelines in metastatic renal cell carcinoma patients who are administered everolimus was evaluated.

Fenofibrate, metformin, and everolimus have several similar effects on intracellular level, therefore the effect of fenofibrate and metformin in treating everolimus induced metabolic adverse effects in metastatic renal cell carcinoma patients may be limited. The manifestation of metabolic adverse effects in patients treated with everolimus is not identical with metabolic syndrome or type II diabetes in standard population.

KEYWORDS

everolimus, metabolic adverse effects, fenofibrate, metformin, renal cell carcinoma

ÚVOD

Karcinom ledviny je nejčastějším primárním nádorem ledviny mimo ledvinnou pánevku. Jeho výskyt v posledních 10 letech ve vyspělých zemích světa roste pomalým, ale stabilním tempem. 5leté přežití u pacientů s metastatickým renálním karcinomem (mRCC) činí pouze 5–15 % (1). Nejčastějším histologickým typem RCC je světlobuněčný karcinom, u 25 % pacientů je diagnostikován histologicky jiný typ.

Everolimus, analog rapamycinu, má antiproliferativní účinek, jehož se využívá nejen v transplantologii ke snížení proliferace lymfocytů, ale také v onkologii k ovlivnění proliferace nádorových buněk. V březnu 2009 americký Úřad pro kontrolu léčiv a potravin (FDA) schválil everolimus pro léčbu mRCC, který progredoval při terapii inhibitory tyrosinkináz.

Everolimus stejně jako ostatní inhibitory mTOR (savčího rapamycinového cílového receptoru) vykazuje závažné vedlejší účinky. Ve studiích fáze III hodnotících everolimus u mRCC byla hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie

a hyperglykemie hlášena významně častěji u skupin léčených everolimem než ve skupinách s placebem (2). Incidence metabolických nežádoucích příhod u pacientů s mRCC zaznamenaných ve studiích fáze III byla následující: hypercholesterolemie 76 %, hypertriglyceridemie 71 %, hyperglykemie 57 % (3–5). Většina těchto nežádoucích příhod byla mírných, tedy stupně závažnosti 1–2 dle klasifikace CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) a může být řešena snížením dávky, případně podpůrnou terapií. Závažnější nežádoucí příhody stupně 3–4 vedou k přerušení či ukončení léčby.

Ovlivnění lipidového a glukózového metabolismu everolimem je velmi komplexní a doporučené postupy k jejich řešení zahrnují také podávání fenofibrátu a metforminu, tedy léčiv primárně určených pro pacienty s metabolickým syndromem a diabetem 2. typu, nikoli s mRCC.

Cílem práce bylo zhodnocení potenciálu fenofibrátu a metforminu v řešení metabolických nežádoucích účinků everolimu u pacientů s mRCC.

METODIKA

Byla provedena literární rešerše zaměřená na roli mTOR v lipidovém a glukózovém metabolismu. Na základě vybraných klíčových slov (mTOR, everolimus, lipid metabolism, glucose metabolism, fenofibrate, metformin, PPAR, adverse event) byly v databázi PubMed vyhledány články vztahující se k dané problematice a prostudovány jejich fulltexty. Zaměřily jsme se na kritické zhodnocení současných doporučených postupů k řešení metabolických nežádoucích účinků everolimu u pacientů s mRCC a na vhodnost použití fenofibrátu a metforminu v těchto případech.

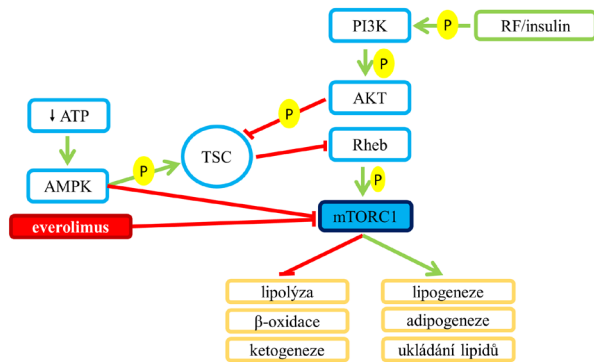
VÝSLEDNÁ ZJIŠTĚNÍ

MÍSTO mTOR V LIPIDOVÉM METABOLISMU

Lipidy jsou důležité strukturální molekuly, které tvoří podstatnou část plazmatických membrán a subcelulárních organel, působí jako signalizační molekuly jak v buňce (fosfoinositidy), tak na úrovni celého organismu (např. steroidní hormony), jsou důležitým zdrojem energie hlavně ve formě triglyceridů (TAG) uložených v adipocytech a jsou alternativou glukózy v katabolickém metabolismu. Důležitým rysem metabolismu nádorových buněk je zvýšení syntézy lipidů, které jsou mimo jiné důležité pro dostatečnou tvorbu jejich membrán (6, 7).

mTORC1 (mTOR komplex 1) kontroluje lipidový metabolismus na několika úrovních. Regulovány jsou lipogeneze, adipogeneze, transport lipidů a jejich ukládání do tukové tkáně, dále je jím kontrolována lipolýza, β-oxidace mastných kyselin a ketogeneze (8) (viz obr. 1).

Po jídle dochází v organismu ke zvýšení plazmatických hladin glukózy a inzulínu, který ovlivněním membránových receptorů vede k aktivaci hlavní intracelulární dráhy PI3K/Akt/mTORC1 a následně regulaci dvou klíčových efektorů této dráhy: S6K (ribosomová p70S6 kináza) a eIF4E (eukaryotický iniciační faktor 4E) (6, 7). mTORC1 také reguluje aktivitu fosfatázy lipinu 1 a některých transkripčních faktorů, například PPARα a PPARγ (α a γ receptory aktivované proliferátory peroxisomů) zapojených do lipidového metabolismu; jejich funkce bude podrobněji vysvětlena dále.



Obr. 1 Vliv aktivace a inhibice mTORC1 na lipidový metabolismus. mTORC1 je inhibován everolimem a aktivovanou AMPK. Aktivace AMPK v reakci na nízkou hladinu buněčné energie, respektive snížení intracelulární hladiny ATP blokuje energeticky náročné procesy. Aktivace AMPK fosforyluje TSC na jiném místě než Akt, a tím ho narozdí od ní aktivuje, což vede k inhibici mTORC1. AMPK také inhibuje mTORC1 přímo fosforylací jeho podjednotky Raptor (6, 7).
Pozn.: zelená šipka – aktivace; červené T – blokáda.

Aktivace mTORC1, ke které přechodně dochází po jídle, vede k přesunu glukózy do tukových zásob, základem tohoto procesu je tedy stimulace anabolických pochodů, jakými jsou lipogeneze, adipogeneze, transport lipidů a jejich ukládání do tukové tkáně. Naopak je tlumena lipolýza, β-oxidace mastných kyselin a ketogeneze (obr. 1).

LIPOGENEZE

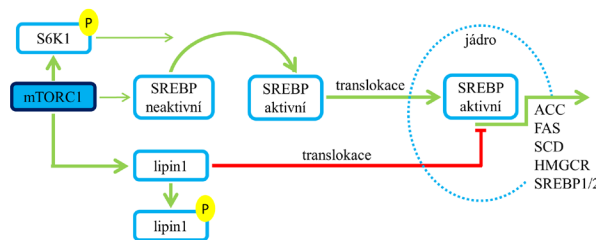
Studie ukazují, že aktivace mTORC1 podporuje lipogenezi prostřednictvím regulace transkripčních faktorů – SREBP (proteinu vázícího se na sterol-regulující element), jež regulují homeostázu lipidů kontrolou exprese genů důležitých pro syntézu cholesterolu, mastných kyselin, triglyceridů a fosfolipidů (9) (obr. 2). SREBP jsou umístěny ve vázané formě v membráně endoplazmatického retikula, jejich uvolnění a štěpení je iniciováno buď nízkou hladinou sterolu v buňce (SREBP-2), nebo inzulínem (SREBP-1c) (6, 7).

Aktivace mTORC1 zvyšuje transkripční aktivitu SREBP indukci jejich translokace z membrány endoplazmatického retikula do Golgiho aparátu a rozštěpením, po kterém následuje uvolnění a přemístění jejich zralé formy do jádra, kde regulují genovou expresi. Za podmínek nízké mTOR aktivity se v jádře kumuluje fosfatáza lipin 1, která podporuje spojený SREBP s jadernou matrix, a oslabuje tak jejich schopnost vázat se s cílovými geny. Tento efekt je pak blokován aktivací mTORC1, která lipin 1 fosforyluje (6, 7).

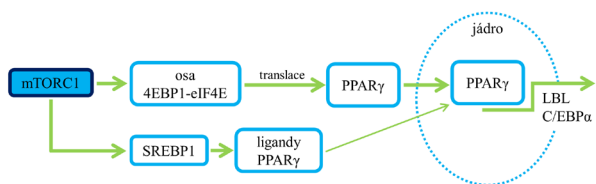
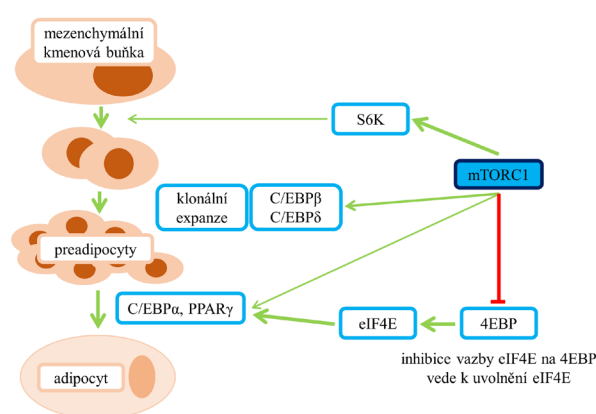
Výsledkem aktivace mTORC1 a následného ovlivnění SREBP-1c je exprese enzymů, jež jsou zapojené do lipogeneze – ACC (acetyl-CoA karboxyláza), FAS (syntáza mastných kyselin), SCD (stearoyl-CoA desaturáza) a HMGCR (hydroxymethylglutaryl-CoA reduktáza) (8). Oslabení aktivity mTORC1 rapamycinem blokuje SREBP-1c indukovanou expresi lipogenetických enzymů (2).

ADIPOGENEZE

Závislost adipogeneze na aktivaci mTOR ukazují obr. 3 a 4 (8). Tento biologický proces vede k tvorbě zralých adipocytů z mezenchymových kmenových buněk, prekurzorů tukových buněk, a je řízen prostřednictvím transkripčních faktorů – C/EBP (CAAT/enhancer vázající protein) a PPARγ. Transkripční faktory C/EBPβ a C/EBPδ ovlivňují klonální expanzi preadipocytů, C/EBPα a PPARγ pak terminální diferenciaci a vznik adipocytů (8). Fosforylace 4EBP (eukaryotického iniciačního faktoru 4E [eIF4E] vázajícího protein), tedy inhibice vazby a následně uvolnění eIF4E, vede ke zvýšení translace C/EBPα a indukci exprese PPARγ (6, 7). Při léčbě rapamycinem dochází v různých modelech buněčných kultur k blokáde adipogeneze (6, 7).



Obr. 2 Role mTORC1 v procesu lipogeneze. Aktivace mTORC1 a následně ovlivnění SREBP vede k expresi enzymů, jež jsou zapojené do lipogeneze (6, 7).
Pozn.: zelená šipka – aktivace; červená čára bez šipky – blokáda.



Obr. 3 a 4 Role mTORC1 v procesu adipogeneze (6, 7)

**TRANSPORT LIPIDŮ
A JEJICH UKLÁDÁNÍ DO TUKOVÉ TKÁŇE**

TAG a cholesterol syntetizované v játrech jsou s apoproteiny uvolňovány do oběhu ve formě lipoproteinů o velmi nízké hustotě (VLDL). mTORC1 se podílí na kontrole extracelulární lipoproteinové lipázy (LPL), ve vodě rozpustné lipázy přítomné v plazmě a na povrchu endotelových buněk, a to především ve svalové a tukové tkáni. Inzulín zvyšuje její aktivitu, zatímco rapamycin ji naopak snižuje (2). LPL hydrolyzuje TAG v cirkulujících VLDL a podporuje konverzi na intermediální lipoproteiny (IDL) a lipoproteiny o nízké hustotě (LDL), což usnadňuje vychytávání lipoproteinů v tkáních (8).

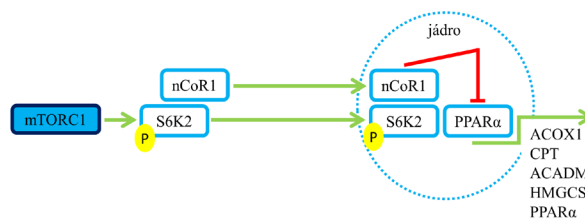
Aktivace mTORC1 vede ke zvýšení exprese receptorů pro LDL (LDLR) (2). U pacientů po transplantaci ledviny na terapii sirolimem byl popsán 68% pokles LDL katabolismu (2).

LIPOLÝZA A β-OXIDACE MASTNÝCH KYSELIN

Přestože molekulární mechanismy regulace lipolýzy nejsou plně objasněny, bylo zjištěno, že aktivovaná mTORC1 blokuje v adipocytech a hepatocytech lipolýzu a β-oxidaci mastných kyselin a přispívá k ukládání TAG uvolněných jednak z jater, jednak vyrobených *de novo* v adipocytech (8). V těchto situacích je blokována aktivita ATGL (adipózní triacylglycerolové lipázy), která v adipocytech katalyzuje lipolýzu triglyceridů na diacylglyceridy (DAG), a také aktivita HSL (hormon-senzitivní lipázy), jež převádí DAG na monoacylglyceroly (8). *In vitro* studie ukázaly, že inhibice mTOR rapamycinem zvyšuje β-oxidaci mastných kyselin v hepatocytech a kosterních svalech (2). U pacientů po transplantaci ledviny indukují léčba sirolimem zvýšení volných mastných kyselin o 42 %, což svědčí o jejich uvolňování z tukové tkáně v důsledku snížení inhibice HSL (2).

KETOGENEZE

Ketolátky (acetoacetát, β-hydroxybutyrát) jsou při hladovění využívány srdečním a příčně pruhovaným svalem



Obr. 5 Role mTORC1 v procesu ketogeneze a oxidace mastných kyselin. Aktivace mTORC1 vede k útlumu syntézy enzymů zapojených do ketogeneze a oxidace mastných kyselin (6, 7). Pozn.: zelená šipka - aktivace; červený T - blokáda.

i mozkiem jako energetický substrát. Zdá se, že aktivace mTORC1 vede k potlačení exprese enzymů zapojených do procesu ketogeneze regulací nCoR1 (jaderného receptoru korepresoru 1) a PPARα způsobem, který je pravděpodobně závislý na S6K2 (viz obr. 5). Tyto inhibiční účinky na PPARα a jejich transkripční cíle, jako jsou ACOX1 (acyl-CoA oxidáza 1), CPT (karnitinpalmitoyltransferáza), ACADM (gen pro acyl-CoA dehydrogenázu mastných kyselin se středně dlouhým řetězcem) a další, mohou vysvětlit negativní regulaci oxidace mastných kyselin. Represe β-oxidace a ketogeneze pravděpodobně působí společně se stimulací lipogeneze a s podporou toku acetyl-CoA směrem k syntéze a ukládání lipidů (8).

**ZAŘAZENÍ FIBRÁTŮ DO MANAGEMENTU
NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ EVEROLIMU**

Pacienti užívající inhibitory mTOR mají být monitorováni z důvodu možného výskytu nebo zhoršení hyperlipidemie. Pokud se objeví, doporučují se úprava stravy, cvičení a léčiva snižující hladinu lipidů. Podávání fibrátů je zařazeno do současných doporučených postupů k řešení triglyceridemie, která je spojována s terapií everolimem (viz tab. 1). Zařazení fibrátů do těchto postupů vychází z jejich komplexního a pozitivního ovlivnění lipidového spektra u pacientů s metabolickým syndromem a diabetem 2. typu. Přesný mechanismus účinku fenofibrátu však není dosud plně objasněn.

PPAR jsou specifické receptory v buněčném jádře, mají funkci transkripčních faktorů a regulují expresi některých genů zasahujících do metabolismu lipidů a lipoproteinů.

PPARα jsou aktivovány mastnými kyselinami a fibráty, výsledkem této aktivace je řada metabolických efektů:

1. Útlum syntézy apoproteinu CIII, který je inhibitor LPL zodpovědné za odbourávání VLDL. Výsledkem je urychlený proces degradace VLDL a snížení koncentrace triglyceridů.
2. Zvýšená syntéza LPL, která je lokalizována v krevních kapilárách hlavně svalové a tukové tkáně. Výsledkem je zrychlené odbourávání VLDL v krvi.
3. Syntéza menších částic VLDL s menším obsahem apoproteinu CIII a triglyceridů.
4. Zahájení procesu zpětného transportu cholesterolu z periferních tkání, exprese apoproteinu AI, základem částic HDL, které na sebe v krvi váží volný cholesterol.
5. Aktivace genu pro zvýšení syntézy transportéru, který zprostředkuje přenos cholesterolu z nitra buněk periferních tkání přes buněčnou membránu a jeho navázání na částice nesoucí apoprotein AI (na částice HDL).
6. Aktivace genu pro receptor, který na povrchu hepatocytů váže částice HDL nesoucího cholesterol z periferních tkání (10, 11).

Tab. 1 Management hyperlipidemie jako nežádoucího účinku everolimu různého stupně závažnosti

| Stupeň závažnosti | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 |
|----------------------|------------------------------|---|--|--|
| TAG (mmol/l) | 1,7–3,4 | > 3,4 až 5,7 | > 5,7 až 13,3 | > 13,3 |
| Cholesterol (mmol/l) | ≤ 7,8 | > 7,8 až 10,3 | > 10,3 až 12,3 | > 12,3 |
| Doporučení | monitorování, dieta, cvičení | terapie hyperlipidemie; guidelines AHA: terapie fibráty pro vysokou hladinu TAG | dočasné přerušení terapie everolimem; guidelines AHA: terapie hyperlipidemie, terapie fibráty při vysoké hladině TAG | vysadit everolimus; terapie hyperlipidemie |
| Everolimus | beze změny dávky | beze změny dávky | redukováná dávka | nepokračovat |

Pozn.: grade 1–4 dle CTCAE; TAG – triglyceridy; AHA – American Heart Association.

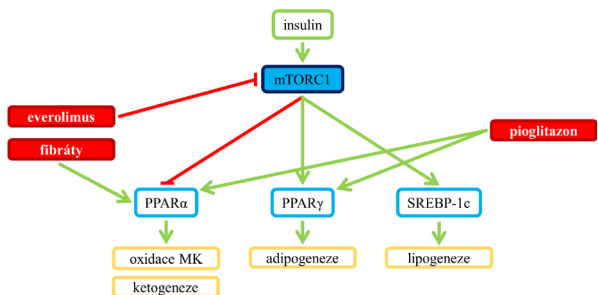
Všechny tyto účinky fibrátů se velmi dobře uplatní především u nemocných s metabolickým syndromem, pro něj je charakteristická tzv. lipidová triáda – zvýšená hladina triglyceridů, nízká koncentrace HDL a zvýšená tvorba malých aterogenních LDL.

V poslední době se ukázalo, že hladina PPARα a jejich transkripční aktivita je blokována aktivitou mTORC1 (12). V jaterních buňkách byla u myši nalačno pozorována velmi nízká aktivita mTORC1 ve srovnání se stavem po jídle, ale současně byla přítomná vysoká hladina PPARα a vysoká exprese jejich cílových genů (12). Vysoká hladina PPARγ a vysoká exprese jejich cílových genů je naopak spojována s vysokou aktivitou mTORC1 (12). Afinitu k PPARγ mají některé thiazolidindiony (glitazony), především pioglitazon, který ovlivňuje jak PPARγ, tak PPARα. Inhibicí mTORC1 dochází ke zvýšení hladiny PPARα a jejich transkripční aktivity, podobně působí fibráty – výsledkem je aktivace oxidace mastných kyselin a ketogeneze. Aktivace PPARα podněcuje fosforylaci AMPK, její aktivace vede k inhibici mTORC1 (11, 13). Rozdílné ovlivnění PPARα a PPARγ aktivovanou mTORC1 a začlenění fibrátů do tohoto procesu ukazuje obr. 6.

Je popisováno, že aktivace PPARα podněcuje fosforylaci AMP-dependentní proteinkinázy (AMPK), což u myši vede v jádře ke zvýšení hladiny transkripčních faktorů FOXO1 (forkhead box, podskupina „O“) a ke zvýšení exprese ATGL, klíčové lipázy, která hydrolyzuje TAG (13), což je podobný stav jako při terapii inhibitory mTOR.

MÍSTO mTOR V METABOLISMU GLUKÓZY

Vliv mTORC1 na homeostázu glukózy je komplexní. V normálních buňkách je po stimulaci dráhy PI3K/Akt/mTORC1 růstovými faktory podporován anabolický program zahrnující zvýšenou glykolýzu a syntézu mastných kyselin, mezi regulační prvky patří i hypoxií indukovatelný faktor 1 (HIF-1) a SREBP (8) (viz obr. 7).

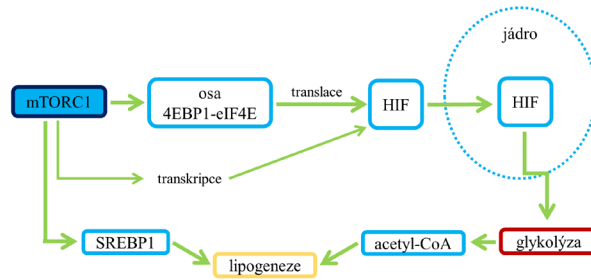


Obr. 6 Aktivace mTORC1 a její dopad na PPARα a PPARγ

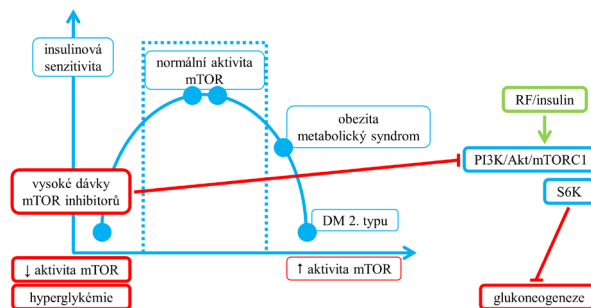
Při normálním příjmu potravy je aktivace mTORC1 v metabolických tkáních přechodná, ale za podmínek nadměrného příjmu energie u obezity a diabetu 2. typu může být chronicky zvýšená, pravděpodobně v podmínkách hyperglykemie a hyperinzulinemie dochází k rozvoji inzulínové rezistence (8). Předpokládá se, že vztah mezi aktivitou mTORC1 a senzitivitou tkání k inzulínu pravděpodobně sleduje křivku ve tvaru obráceného písmene U, kde příliš malá nebo příliš vysoká aktivita mTORC1 vede k inzulínové rezistenci (2) (viz obr. 8). V játrech vede fosforylace serinu IRS (substrát inzulínového receptoru) zprostředkovaná S6K1 k oslabení metabolické cesty PI3K/Akt, a tím podporuje glukoneogenezi (2). Aktivace mTORC1 v β-buňkách zvyšuje sekreci inzulínu a snižuje hladinu glukózy v krvi, trvalá aktivace mTORC1 v β-buňkách vede v konečném důsledku k vyčerpání jejich kapacity (2).

ZAŘAZENÍ METFORMINU DO MANAGEMENTU NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ EVEROLIMU

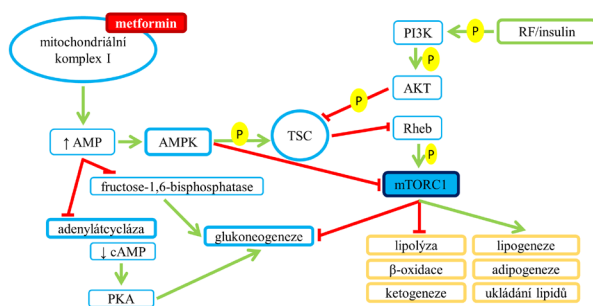
V roce 2012 Americká diabetologická asociace a Evropská asociace pro studium diabetu poskytly praktické pokyny pro



Obr. 7 Dopad aktivace mTORC1 na glykolýzu (9)



Obr. 8 Vztah příliš nízké aktivity mTORC1 a hyperglykemie v důsledku terapie inhibitory mTOR. Vysoké dávky mTOR inhibitorů v jaterních buňkách potencují blokádu intracelulární dráhy PI3K/Akt/mTORC1 glukoneogenezi (2).



Obr. 9 Ovlivnění mTORC1 inzulinem a metforminem. Blokáda komplexu vede ke zvýšení intracelulární koncentrace AMP a dochází k aktivaci AMPK a inhibici mTORC1, dále zvýšená hladina AMP blokuje dva důležité enzymy, které jsou zapojeny do glukoneogeneze (15).
Pozn.: zelená šipka – aktivace;
červená čára bez šipky – blokáda.

management diabetu 2. typu. Ačkoli tato doporučení nejsou přímo adresována pro diabetes mellitus, který se nově objevil u pacientů léčených inhibitory mTOR z důvodu nádoru nebo transplantace, strategie managementu je podobná pro všechny příčiny cukrovky (5). Jestliže se hyperglykemie vyvine i přes úpravu životosprávy, je jako 1. linie obvykle doporučován metformin (viz tab. 2). Avšak metformin je kontraindikovaný u pacientů s renální insuficiencí (odhadovaná glomerulární filtrace < 60 ml/min), s významným oslabením jaterních funkcí a u stavů, při kterých dochází ke snížení tkáňové perfuze (např. infarkt myokardu či sepse) (5).

Metformin u pacientů s diabetem 2. typu zlepšuje homeostázu glukózy částečně inhibicí mTORC1 (5) a dále ovlivněním (zvýšením) intracelulární hladiny adenosinmonofosfátu (AMP), což vede k aktivaci AMPK a inhibici glukoneogeneze (bližší obr. 9).

DISKUSE

Metabolické nežádoucí účinky everolimu se vyskytují relativně často. Je ovlivněn jak lipidový, tak glukózový metabolismus. Patofyziologie dyslipidemie, hyperglykemie a inzulínové rezistence, jež vznikly v důsledku podávání mTOR inhibitorů, je odlišná od patofyziologie hyperlipidemie a inzulínové rezistence, které jsou důsledkem metabolického syndromu nebo provázejí diabetes 2. typu (2).

Doporučené postupy pracují s mírnějším symptomů pomocí režimových opatření, použitím konkomitantní farmakoterapie a úpravou dávky everolimu, ale bez znalosti jeho plazmatických koncentrací dosahovaných u konkrétního pacienta. Dyslipidemie, jež vznikla při terapii everolimem, je důsledkem inhibice mTORC1, a tedy odblokování na ni

navazující lipolýzy a β-oxidace mastných kyselin, a zvýšené aktivity PPARα (13). Inhibice mTORC1 vede také k zablokování aktivity transkripčních faktorů SREBP a k negativní regulaci lipogeneze a adipogeneze (6). Současně je výrazně snížena periferní clearance lipidů (2).

V doporučených postupech je u hypertriglyceridemie navozené everolimem léčivem volby fenofibrát (14), který působí jako agonista PPARα. V dalších studiích je třeba odpovědět na otázku, jak se uplatní efekt fenofibrátu a jím navozená aktivace PPARα, pokud již dochází k aktivaci těchto receptorů v důsledku inhibice mTORC1 everolimem, nebo zda se na ovlivnění hyperlipidemie fenofibrátem podílejí ještě další mechanismy účinku.

U metabolického syndromu a diabetu 2. typu je pozorována inzulínová rezistence, která je důsledkem nadměrné trvalé aktivity mTORC1 (2). Patofyziologie hyperglykemie, jež vzniká při terapii everolimem, je naopak důsledkem inhibice mTORC1, tedy aktivity glukoneogeneze a snížení sekrece inzulínu (2, 9). Metformin také inhibuje mTORC1, ale má další účinky na ni nezávislé – jedním z nich je inhibice glukoneogeneze (15). Z výše uvedeného vyplývá, že – při respektování kontraindikací – metformin patří do doporučených postupů k řešení hyperglykemie navozené everolimem.

Je třeba mít na paměti dvě skutečnosti: Zprv se everolimus s fenofibrátem a metforminem alespoň částečně překrývají ve svých farmakodynamických účincích, v inhibici mTORC1, proto může být jejich efekt u dyslipidemie a hyperglykemie způsobené everolimem limitovaný a může mít jiný dopad než u metabolického syndromu nebo diabetu 2. typu. Z druhých pacienti s mRCC mohou, ale také nemusejí současně trpět metabolickým syndromem nebo diabetem 2. typu, a tudíž mohou, ale také nemusejí chronicky užívat metformin a/ nebo fenofibrát. Everolimus pak může mít u těchto populací odlišný dopad na lipidový a glukózový metabolismus.

Monitorování koncentrací everolimu se rutinně používá ke zlepšení účinnosti a bezpečnosti terapie v transplantologii a je třeba říci, že podobný přístup by byl žádoucí i v onkologii (16).

Měření plazmatických koncentrací everolimu u pacientů s mRCC by mohlo být vhodné jako součást správného managementu nežádoucích účinků.

Podání metforminu a fenofibrátu při výskytu hyperglykemie a hypertriglyceridemie – při respektování jejich kontraindikací – je možné, jen mohou mít vzhledem k částečně společnému farmakodynamickému účinku s everolimem limitovaný efekt.

Prohlášení o střetu zájmů

Prohlašujeme, že nám nejsou známy žádné střety zájmů spojené s touto publikací a že nedošlo k žádné finanční podpoře, která by mohla ovlivnit její výsledek.

Tab. 2 Management hyperglykemie jako nežádoucího účinku everolimu různého stupně závažnosti

| Stupeň závažnosti | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 |
|-------------------|------------------|---|---|---|
| Glykemie (mmol/l) | ≤ 8,9 | > 8,9 až 13,9 | > 13,9 až 27,8 | > 27,8 |
| Doporučení | monitorování | kompensace diabetu; guidelines ADA; farmakoterapie (metformin, sulfonylurea, inzulin) | dočasné přerušení terapie everolimem; kompensace diabetu; guidelines ADA; farmakoterapie (metformin, sulfonylurea, inzulin) | vyřadit everolimus; terapie hyperglykemie |
| Everolimus | beze změny dávky | beze změny dávky | redukovaná dávka | nepokračovat |

Pozn.: grade 1–4 dle CTCAE; ADA – American Diabetes Association

Seznam zkratk

| | |
|---------------|--|
| 4EBP | eukaryotický iniciační faktor 4E (eIF4E) vázající protein |
| ACADM | gen pro acyl-CoA dehydrogenázu mastných kyselin se středně dlouhým řetězcem |
| ACC | acetyl-CoA karboxyláza |
| ACOX1 | acyl-CoA oxidáza 1 |
| AHA | American Heart Association |
| AKT | proteinkináza B |
| AMP | adenosinmonofosfát |
| AMPK | AMP-dependentní proteinkináza |
| ATGL | adipózní triacylglycerolová lipáza |
| ATP | adenosintrifosfát |
| C/EBP | CAAT/enhancer vázající protein |
| CPT | karnitinpalmitoyltransferáza |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| DAG | diacylglyceridy |
| eIF4E | eukaryotický iniciační faktor 4E |
| FAS | syntáza mastných kyselin |
| FDA | Úřad pro kontrolu potravin a léčiv v USA (Food and Drug Administration) |
| FOXO | forkhead box, podskupina „O“ |
| HIF-1 | hypoxií indukovatelný faktor 1 |
| HMG | hydroxymethylglutaryl |
| HMGCR | hydroxymethylglutaryl-CoA reduktáza |
| HMGCS | hydroxymethylglutaryl-CoA syntáza |
| HSL | hormon-senzitivní lipáza |
| CH | cholesterol |
| IDL | intermediální lipoproteiny |
| IRS | substrát inzulinového receptoru |
| LDL | lipoproteiny o nízké hustotě |
| LDLR | receptor pro LDL |
| LPL | lipoproteinová lipáza |
| mRCC | metastatický renální karcinom |
| mTOR | savčí rapamycinový cílový receptor (mammalian target of rapamycin) |
| mTORC | komplex mTOR |
| nCoRI | jaderný receptor korepresor 1 |
| PI3K | fosfatidylinositol-3-kináza |
| PPAR | receptor aktivovaný proliferátory peroxisomů |
| Raptor | regulační protein asociovaný s mTOR |
| Rheb | obohacený homolog Ras v mozku |
| S6K | ribosomová p70S6 kináza |
| SCD | stearoyl-CoA desaturáza |
| SREBP | protein vážící se na sterol regulující element (sterol regulatory element binding protein) |
| TAG | triglyceridy |
| TSC | komplex tuberózní sklerózy |
| VLDL | lipoproteiny o velmi nízké hustotě |

Literatura

- Li S, Kong Y, Si L et al.** Phosphorylation of mTOR and S6RP predicts the efficacy of everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *BMC Cancer* 2014; 14: 376.
- Vergés B, Walter T, Cariou B.** Endocrine side effects of anti-cancer drugs: effects of anti-cancer targeted therapies on lipid and glucose metabolism. *Eur J Endocrinol* 2014; 170: 43–55.
- Barthélémy P, Hoch B, Chevreau C et al.** mTOR inhibitors in advanced renal cell carcinomas: from biology to clinical practice. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 88: 42–56.
- Aapro M, Andre F, Blackwell K et al.** Adverse event management in patients with advanced cancer receiving oral everolimus: focus on breast cancer. *Ann Oncol* 2014; 25: 763–773.
- Kaplan B, Qazi Y, Wellen JR.** Strategies for the management of adverse events associated with mTOR inhibitors. *Transplant Rev (Orlando)* 2014; 28: 126–133.
- Laplane M, Sabatini DM.** An emerging role of mTOR in lipid biosynthesis. *Curr Biol* 2009; 19(22): 1046–1052.
- Laplane M, Sabatini DM.** Regulation of mTORC1 and its impact on gene expression at a glance. *J Cell Sci* 2013; 126: 1713–1719.
- Ricoult S, Manning BD.** The multifaceted role of mTORC1 in the control of lipid metabolism. *EMBO Rep* 2013; 14: 242–251.
- Chen WL, Chen YL, Chiang YM et al.** Fenofibrate lowers lipid accumulation in myotubes by modulating the PPAR α /AMPK/FoxO1/ATGL pathway. *Biochem Pharmacol* 2012; 84: 522–53.
- Kota BP, Huang TH, Roufogalis BD.** An overview on biological mechanisms of PPARs. *Pharmacol Res* 2005; 51: 85–94.
- Grabacka M, Pierzchalska M, Reiss K.** Peroxisome proliferator activated receptor α ligands as anticancer drugs targeting mitochondrial metabolism. *Curr Pharm Biotechnol* 2013; 14(3): 342–356.
- Rui L.** Energy metabolism in the liver. *Compr Physiol* 2014; 4(1): 177–197.
- Waickman AT, Powell JD.** mTOR, metabolism, and the regulation of T-cell differentiation and function. *Immunol Rev* 2012; 249(1): 43–58.
- Peterson ME.** Management of adverse events in patients with hormone receptor-positive breast cancer treated with everolimus: observations from a phase III clinical trial. *Support Care Cancer* 2013; 21: 2341–2349.
- An H, He L.** Current understanding of metformin effect on the control of hyperglycemia in diabetes. *J Endocrinol* 2016; 228, R97–R106.
- Widmer N, Bardin C, Chatelut E et al.** Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part two – targeted therapies. *Eur J Cancer* 2014; 50: 2020–2036.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

PharmDr. Jana Gregorová

Oddělení klinické farmacie
Nemocnice Na Bulovce
Budínova 67/2, 180 81 Praha
Tel.: 266 084 104
e-mail: jana.gregorova@bulovka.cz

Možnosti farmakologického ovlivnění singultu u pacientů v paliativní péči

Barbora Kováčová

Obchodně-lékařský odbor, Klinická farmacie – Lochotín, Fakultní nemocnice Plzeň

Čas. Léč. čes. 2019; 158: 306–309

SOUHRN

Singultus (škytavka) označuje periodické nekontrolovatelné kontrakce dýchacích svalů vedoucí k prudkému nádechu a okamžitému uzavěru hlasivek. Toto je doprovázeno typickým zvukovým projevem. Krátké epizody škytavky jsou běžným jevem a nesignalizují závažnější stav ani nevyžadují farmakoterapeutické intervence. Avšak chronická škytavka je zejména v paliativní péči značnou obtíží a představuje závažný problém s řadou negativních důsledků na zdravotní stav pacienta i jeho kvalitu života. Léčebné postupy zahrnují řadu možností jak nefarmakologických, tak farmakologických, avšak neexistují žádné velké kontrolované studie, ze kterých by vyplynula jednoznačná doporučení pro léčbu. Současné farmakologické postupy tedy vycházejí z malých studií a zejména kazuistických sdělení a popisují větší či menší úspěchy s použitím léčiv s různými mechanismy účinků.

KLÍČOVÁ SLOVA

škytavka, paliativní péče, onkologický pacient, farmakoterapie

SUMMARY

Kováčová B. Medication treatment of singultus in palliative care

Singultus (hiccup) is caused by periodic involuntary spastic contractions of the respiratory muscles followed by a sharp inspiration and early glottis closure. This results in typical "hic" sound. Brief episodes of hiccups are quite common experience in general population, and they do not indicate serious disease nor require medical treatment. If chronic, they pose a significant problem with plethora of negative consequences on patient condition, particularly in palliative care. Treatment options involve many approaches - both nonmedication and medication options. However, there are no large controlled trials resulting in unambiguous recommendations. Current pharmacologic treatment strategies are therefore only based on small studies and case reports and they report more or less successful outcomes using medications with different mechanisms of action.

KEYWORDS

singultus, palliative care, cancer patient, pharmacotherapy

ILUSTRATIVNÍ KAZUISTIKA

73letý muž s pokročilým tumorem hlavy pankreatu přichází na urgentní příjem pro 3 dny trvající úpornou škytavku, která ho trápí nepřetržitě po celý den i v noci, úlevu nepřináší ani změna polohy těla. Jedná se o pacienta, u kterého byl před měsícem diagnostikován tumor hlavy pankreatu již v pokročilém stadiu, s prorůstáním do soustoku mezenterické a lienální žíly s kolaterálním oběhem, s přítomným významným ascitem, karcinomatózou peritonea a vícečetnými mezenterickými uzlinami. Pacientovi byl zaveden drén k vypouštění ascitu. Pacient již před měsícem (tedy ihned po stanovení diagnózy) podstoupil první sérii paliativní chemoterapie v režimu FUFA (5-fluorouracil, leukovorin) s dobrou tolerancí. Nyní byl přijat k hospitalizaci s cílem eliminovat nebo alespoň zmírnit škytavku. Vstupně u něj nejsou nalezeny jiné symptomy – je afebrilní, bez nových abdominálních symptomů, bez změny charakteru vypouštěného ascitu.

Farmakologická anamnéza při příjmu: indapamid, simvastatin, alopurinol, omeprazol, laktulóza, fentanyl, itoprid, simetikon, enoxaparin.

V průběhu hospitalizace byla jako příčina aktuálních obtíží etiologicky zvažována vstupně myokardiální ischemie (na EKG byl nově přítomen náznak elevace ST), avšak pacient byl zcela asymptomatický, kardiostatická laboratoř byla negativní, toto bylo tedy vyloučeno jako nepravděpodobné. Jako příčina škytavky se nejspíš jeví rozsáhlé intraabdominální postižení základním onemocněním, společně se známkami

peritonitidy v. s. při zavedeném katétru do dutiny břišní dif. dg. při spontánní bakteriální peritonitidě (v ascitu vysoká koncentrace leukocytů, mírná elevace CRP, klinicky však asymptomatický). V úvaze možný spolupodíl absolvované chemoterapie a antiemetické profylaxe.

Pacient byl zajištěn empirickou antibiotickou terapií (ceftriaxon), korigována iontová dysbalance (hyperkalemie, hyponatremie). V terapii singultu byl nasazen chlorpromazin intravenózně 3× denně v dávce 25 mg, s výborným efektem – výrazný ústup singultu hned v úvodu terapie. Pacient byl po 2 dnech schopný překlada na onkologickou kliniku k podání další série chemoterapie dle plánu. Při překlada udává škytavku pouze mírnou, doporučeno je pokračovat v aplikaci chlorpromazinu dle potřeby.

SINGULTUS

Škytavka neboli singultus (v angl. *hiccup*, *hicough*) označuje periodické spontánní kontrakce bránice a interkostálních svalů. Při těchto kontrakcích dochází k rychlému nasátí vzduchu (v řádu milisekund), ten je však přerušen uzavřením hlasivek, což se projevuje typickým „škytnutím“. Obvyklá frekvence může být 2–60 kontrakcí za minutu (1).

Dle délky trvání se singultus klasifikuje jako:

1. **Akutní** – krátké epizody, trvání nepřesahuje 48 hodin.
2. **Perzistentní** – přetrvává 48 hodin až 2 měsíce.
3. **Neustupující** (angl. *intractable*) – přetrvává více než 2 měsíce (2, 3).

Krátce trvající akutní záchvaty škytavky se MOHOU objevovat běžně, například po příjmu velké porce jídla, pití sycečných či alkoholických nápojů nebo při prudké změně teploty prostředí. Tyto stavy obvykle rychle odeznívají, dobře reagují na nefarmakologické postupy, a kromě nepříjemného pocitu nepředstavují závažnější zdravotní problém. Akutní škytavka však může být indukovaná i celkovou anestézií a v takovém případě hrozí riziko interference s řízenou ventilací a zkomplikování diagnostických procedur (2).

Singultus trvající více než 48 hodin (tedy perzistentní či neustupující, někdy souhrnně označovaný i jako chronický) si nečastěji stává jevem, na druhou stranu však již signalizuje nebo doprovází závažnější zdravotní problém. Zároveň bývá obvykle náročný na zvládnutí. Nalezení účinné terapie nebývá jednoduché. Perzistentní či neustupující singultus může též významně zhoršit kvalitu života: Interferuje s příjmem jídla a tekutin, což přispívá k malnutrici. Narušuje mluvení, spánek, způsobuje únavu, vyčerpání, deprese a celkově pak negativně ovlivňuje život jak pacienta, tak i jeho rodiny. V kazuistice, kterou popsali Hackworth et al., přetrvával singultus po dobu 2 let, a navíc byl i spouštěčem zvracení. V průběhu této doby pacient zhubnul víc než 20 kilogramů, došlo k rozvoji erozivní ezofagitidy a opakované aspirace byly důvodem častých hospitalizací. Právě v důsledku aspirací bývá singultus spojován i s pneumonií. U pacientů s tracheostomií hrozí rozvoj respirační alkalózy (jako následek hyperventilace) (4).

Z patofyziologického hlediska stojí za vznikem singultu reflexní oblouk, který zahrnuje aferentní a eferentní dráhu a centrální komponentu. Zprostředkování signálů se účastní několik neurotransmiterů: serotonin, opioidy, adrenalin, noradrenalin, acetylcholin, histamin, ale zdá se, že nejdůležitější roli hrají dopamin a kyselina γ -aminomáselná (GABA). Inzult na úrovni jak centrální, tak periferní složky uvedeného reflexního oblouku může vést k rozvoji singultu.

Singultem, zvláště jeho chronickou formou, trpí především pacienti v paliativní péči. U této skupiny nemocných se na rozvoji může totiž podílet několik faktorů současně. Perzistentní či neustupující singultus uvádí téměř 10 % pacientů s pokročilým onkologickým onemocněním, 10 % s gastroezofageálním refluxem a až 20 % s Parkinsonovou nemocí (3, 5).

ETIOLOGIE

ONEMOCNĚNÍ JAKO PŘÍČINA SINGULTU

Za rozvojem singultu může stát jakýkoli proces, který postihuje některou ze složek reflexního oblouku. Doposud publikované práce uvádějí široký výčet možných příčin chronického singultu, včetně poškození na úrovni CNS (například nádory, traumata, roztroušená skleróza, encefalitida, cévní mozková příhoda – ischemická i hemoragická, Parkinsonova nemoc), toxické nebo metabolické příčiny (hypokalcemie, hypokalcemie, hypokapnie, uremie), nádorové procesy v hrudní oblasti, distenze žaludku, zánětlivá onemocnění a mnoho dalších. Mnohdy však vyvolávající příčina není známa. Příčiny se obvykle dělí na centrální a periferní, případně na psychogenní, organické a idiopatické. Takové rozdělení by mohlo posloužit jako vodítko při volbě terapie.

FARMAKOTERAPIE JAKO PŘÍČINA SINGULTU

I léky jsou schopné vyvolávat singultus. U protrahování singultu je proto v první řadě nutno přehodnotit dosa-

vaní farmakoterapii, vyloučit možnosti lékově navozeného singultu a až pak zahajovat léčbu. Je zajímavé, že některá léčiva schopná singultus spouštět se zároveň objevují i jako navrhované možnosti jeho terapie. Tento fenomén se popisuje například u benzodiazepinů: v nižších dávkách singultus provokují, ve vyšších jsou schopny jej potlačovat (6).

Z léčiv jsou obecně nejrizikovější **glukokortikoidy**, zejména dexamethason a methylprednison. Dexamethason je součástí antiemetické profylaxe většiny chemoterapeutických režimů. Asi čtvrtina onkologických pacientů rozvine singultus právě v důsledku terapie dexamethasonem (7). V takovém případě lze zkusit rotaci kortikoidů. Dle malé studie, kterou provedli Lee et al., vedla záměna dexamethasonu za methylprednisolon k ústupu singultu, zatímco účinnost antiemetické profylaxe zůstala zachovaná. Výhodou methylprednisolonu je dle autorů jeho nižší lipofilita, s tím související horší průchod hematoencefalickou bariérou, a tedy i nižší pravděpodobnost podráždění centrální části reflexního oblouku (8). Na druhou stranu, i intravenózní methylprednisolon byl identifikován jako příčina singultu (9, 10).

Práce se dále shodují, že muži jsou z hlediska rozvoje dexamethasonem navozeného singultu rizikovější než ženy. Podkladem by mohla být rozdílná afinita hypotalamu ke kortikosteroidním hormonům, jak potvrzují studie na zvířecích modelech (11). Zdá se též, že intravenózní podání dexamethasonu vyvolává singultus častěji než jiné cesty podání (5, 12).

K dalším problematickým lékům se řadí **cytostatika** (fluorouracil, deriváty platiny, irinotekan), levofolinát, benzodiazepiny (hlavně diazepam), barbituráty, methylidopa, antagonisté receptorů 5-HT₃ (setrony), antagonisté receptorů pro neurokinin 1 (NK₁RA, např. aprepitant), ale i celková anestezika (6, 12). Singultus byl popsán též po alkoholu, nikotinu (včetně nikotinových žvýkaček) a heroinu.

FARMAKOLOGICKÉ MOŽNOSTI OVLIVNĚNÍ SINGULTU

V léčbě chronického singultu se uplatňují postupy farmakologické, nefarmakologické i chirurgické. Pro racionální farmakoterapii chronického singultu v současné době neexistují žádná doporučení nebo alespoň konsenzus, jež by vycházely z velkých randomizovaných studií (13). Účinnost či neúčinnost jednotlivých postupů dokládají pouze kazuistiky nebo studie zahrnující malý počet pacientů.

CELKOVÁ ANESTETIKA

Ketamin

Momentálně je v České republice ketamin jediným léčivem, které má singultus uvedený mezi schválenými indikacemi, aplikovat ho však může pouze anesteziolog. Jeho použití v paliativní péči je *off-label* postupem (SPC). Vhodný by mohl být pro potlačení singultu navozeného celkovou anestézií (6). Lze ho aplikovat intravenózně, intramuskulárně, bukálně i intranazálně. V paliativní péči se můžeme setkat i s *off-label* aplikační cestou, konkrétně s perorálním podáním (14).

ANTIPSYCHOTIKA

Chlorpromazin

Chlorpromazin patří mezi nejčastěji uváděné léky v terapii singultu, oblíbený byl zejména v minulosti. S ohledem na řadu závažných nežádoucích účinků (sedace, hypotenze,

retence moči, delirium, suchost v ústech) však novější literaturou již není považován za lék 1. volby (10, 15).

Singultus ovlivňuje především centrálně, antagonistem dopaminu v hypotalamu. Jeho dobrá účinnost je dána pravděpodobně difuzním tlumícím efektem na retikulární formaci. Proto by jeho účinnost mohla být vyšší u singultu z centrálních příčin. Naopak singultus vyvolaný distenzí žaludku pravděpodobně nedokáže významněji ovlivnit (2).

V léčbě neustupujícího singultu se v úvodu doporučuje perorální podání dávky 10–20 mg až 3× denně (aktuálně však není perorální forma v ČR registrována). Pokud není efekt dostatečný, lze zkusit pomalé intravenózní podání 25 mg (v průběhu 2–3 minut), možno opakovat 3× denně (16). Některé zdroje uvádějí i možnost podání vyšších dávek, 25–50 mg až 4× denně (15, 17). Po aplikaci by měl pacient zůstat ležet na lůžku alespoň 30–60 minut a měl by být upozorněn na riziko útlumu a palpitací (2).

Haloperidol

U haloperidolu se potlačení singultu předpokládá stejným mechanismem. Výhodou haloperidolu oproti chlorpromazinu je slabší anticholinergní působení, a tedy nižší riziko vegetativních nežádoucích účinků. Významně však antagonizuje dopaminové receptory D₂, což představuje vyšší tendenci vyvolávat extrapyramidové nežádoucí účinky.

Ke zvládnutí singultu se doporučuje perorální podání 3 mg 3× denně (2, 18). V úvodu terapie se doporučuje volit dávky nižší, dle odpovědi lze pak dávku postupně navýšovat. U rezistentního singultu lze navýšit až na 15 mg za den (rozděleno na 3 denní dávky) a po stabilizaci stavu se pak pokusit dávky postupně redukovat. U starších pacientů je třeba volit nižší dávky.

Z dalších antipsychotik se v kazuistikách uvádí i dobrý efekt risperidonu (SDA – serotonin-dopamin antagonist) a olanzapinu (MARTA – multi-acting receptor-targeted antipsychotics).

PROKINETIKA

Metoklopramid

Podobně jako u chlorpromazinu a haloperidolu spočívá i zde mechanismus v antagonismu centrálních dopaminových receptorů D₂, avšak oproti chlorpromazinu se účinnost metoklopramidu zdá být nižší (15).

Doporučená perorální dávka je 10–20 mg 1× denně, nicméně lze začít též intravenózně dávkou 10 mg a po stabilizaci stavu pokračovat udržovací perorální léčbou po dobu 10 dnů (18). V paliativní péči lze dospělým pacientům podávat 10 mg každých 6–8 hodin, a to perorálně, intravenózně či subkutánně (17).

Domperidon

Díky výrazně slabšímu prostupu přes hematoencefalickou bariéru má méně neurologických nežádoucích účinků (18). V důsledku blokády dopaminových receptorů v bazálních gangliích je však také rizikový pro vznik extrapyramidových nežádoucích účinků; při delším užívání hrozí i tardivní dyskineze. Blokáda dopaminových receptorů v hypofýze může vést k rozvoji hyperprolaktinémie (19).

ANTIEPILEPTIKA

I když jsou antiepileptika v terapii protrahovaného singultu dle kazuistik často užívána, v současnosti v České republice ani jedno z nich nemá tuto indikaci registrovanou.

Především starší antikonvulziva – karbamazepin, valproát a fenytoin – byla podávána ke zvládnutí singultu již dlouhá léta s větším či menším úspěchem. Zdá se, že efektivnější by mohla být u singultu z centrálních příčin (2). Jejich určitou limitací je úzké terapeutické rozmezí a poměrně rozsáhlý interakční potenciál s možným ovlivněním plazmatických hladin. Je proto nutné myslet na pravidelné kontroly plazmatických hladin a jejich interpretace.

Z „novějších“ antiepileptik jsou v léčbě singultu zkušenosti zatím pouze s gabapentinem a pregabalinem (3, 13). Jejich použití je bezpečnější – mají široké terapeutické rozmezí, nízké riziko interakcí a jsou obecně dobře tolerována.

Karbamazepin

Hlavní účinek karbamazepinu spočívá v inhibici sodíkových, draslíkových a vápníkových kanálů, čímž působí stabilizačně na buněčné membrány a zabraňuje vzniku a šíření excitačních impulzů. (19). V léčbě singultu se doporučují denní dávky 800–900 mg (2, 16).

Valproát

Antikonvulzivní efekt valproátu je dán několika mechanismy včetně inhibice sodíkových kanálů a zvýšení koncentrace GABA (kyseliny γ -aminomáselné). Dobrý efekt se předpokládá u singultu neurogenního původu (18). Doporučené denní dávky se pohybují v rozmezí 800–1000 mg (2, 20), ale postupně lze navýšovat až do 20 mg/kg hmotnosti (16).

Fenytoin

Jeho antiepileptický účinek vychází z několika mechanismů, za nejvýznamnější se považuje blokáda sodíkových kanálů (19). Doporučovaná dávka činí 100 mg 2–3× denně (20, 2).

Gabapentin

Gabapentin se svým farmakologickým profilem i účinkem výrazně odlišuje od předcházejících antiepileptik. Jako analog GABA se s vysokou afinitou váže na napěťově řízené kalciové kanály, blokuje je a zvyšuje uvolňování GABA, která se pravděpodobně podílí na modulaci excitability bránice.

V paliativní medicíně se často používá jako koanalgetikum v léčbě neuropatické bolesti. Na základě několika malých studií se zdá, že by mohl být přínosný i v léčbě neustupujícího singultu u pacientů s pokročilým onkologickým onemocněním, obzvláště v případě nádorů hlavy (21). V kazuistikách se denní dávky pohybovaly v rozmezí 900–1800 mg (10, 16). K potenciální účinku se doporučuje kombinovat s baklofenem (2).

Pregabalin

U pregabalinu předpokládáme stejný mechanismus účinku, a tedy i porovnatelnou efektivitu jako u gabapentinu, díky lepší biologické dostupnosti se však jedná o potentnější molekulu. K dispozici máme zatím výrazně méně dokladů o jeho účinnosti v léčbě singultu (5, 13), což ale může být dáno pozdějším uvedením do praxe. Dobrou efektivitu a bezpečnost však již popisuje několik kazuistik (22, 23).

CENTRÁLNÍ MYORELAXANCIA

Baklofen

Centrální myorelaxans, strukturně podobné GABA. Stereoselektivně se váže na receptory GABA-B a inhibuje

tak uvolňování excitačních aminokyselin. Neovlivňuje cholinergní ani dopaminergní systém. Baklofen prokázal v řadě malých studií a kazuistik velmi dobrou účinnost v potlačení singultu a některé zdroje ho považují za léčivo volby (10, 15). Je zároveň jediným léčivem, jehož přínos v léčbě singultu byl hodnocen ve dvojitě zaslepené randomizované placebem kontrolované studii (24). Nicméně tato studie zahrnovala pouze 4 pacienty, což výrazně snižuje výpovědnost jejího závěru. V paliativní péči prokázal baklofen dobrou účinnost u singultu způsobeném distenzi žaludku.

Doporučovaná dávka pro dospělé je 2× denně 5 mg (17), ale uvádí se i vyšší dávkování, až 3× denně 20 mg (15, 16). Vyšší dávky (až 80 mg/den) byly potřebné a účinné u pacientů, kteří nereagovali na jinou medikaci (18).

Mezi nejzávažnější nežádoucí účinky patří ataxie, delirium, zmatenost. Náhlé ukončení po dlouhodobé léčbě může vyvolat syndrom z odnětí, proto se musí vysazovat postupně (10).

DALŠÍ LÉČIVA

Literatura popisuje četné případy, kdy pacienti vyzkoušeli velký počet léčiv, avšak buď úplně bez účinku, s malým efektem, nebo léčbu netolerovali a musela být ukončena (16, 23, 25). Výjimkou nejsou ani situace, kdy selhala terapie, která v minulosti u téhož pacienta dobře fungovala (26). V mnoha případech nebylo dosaženo úplného vymizení singultu, pouze se snížila intenzita, frekvence nebo nastalo mírné prodloužení pauz bez škytavky.

Kromě výše uvedených léčiv se v kazuistikách objevuje i řada dalších, z různých farmakologických skupin: sympatomimetika (methylenfenidát, efedrin), blokátory kalciových kanálů (nimodipin, nifedipin), neselektivní betablokátor karvedilol, inhibitory protonové pumpy (případně i v kombinaci se simetikonem), antacida, některá antidepresiva (amitriptylin, sertralin), ale též glukokortikoidy (dexamethason, methylprednisolon), antiparkinsonikum amantadin, lokální anestetikum lidokain a další. Na základě publikovaných zkušeností lze však shrnout, že jako léčba 1. volby by mohly být zvažovány baklofen a gabapentin, následované metoklopramidem a chlorpromazinem (3).

ZÁVĚR

I když nebývá chronický singultus častým problémem, ve svých důsledcích výrazně snižuje kvalitu života pacientů. Pacienti v paliativní péči jsou nejvíce ohroženou skupinou, protože se u nich může kombinovat více příčin singultu. U onkologicky nemocných bývá příčinou jak samotné onemocnění, tak cytostatická léčba, ale i doprovodná antiemetická profylaxe.

Publikované kazuistiky sice dokládají používání široké palety léčiv v terapii singultu, míra jejich účinnosti se však u různých pacientů značně liší a prakticky nelze určit univerzálně fungující postup. Situaci komplikuje neexistence kvalitních studií a doporučení, proto je v klinické praxi vždy nutno volit farmakoterapii s ohledem na nejvíce pravděpodobnou etiologii singultu a v případě neúčinnosti zvolit léčivo s jiným mechanismem působení.

Literatura

1. Hackworth WA, Kimmelshue KN, Stravitz RT. Peritoneal sarcoidosis: a unique cause of ascites and intractable hiccups. *Gastroenterol Hepatol* 2009; 5(12): 859–861.

2. Balakrishnan V, Rajesh G. *Practical Gastroenterology* (2nd ed.). Jaypee Brothers Medical Publishers, 2016.

3. Steger M, Schneemann M, Fox M. Systemic review: the pathogenesis and pharmacological treatment of hiccups. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 1037–1050.

4. Cherny N, Fallon M, Kaasa S et al. *Oxford Textbook of Palliative Medicine* (5th ed.). Oxford University Press, 2015.

5. Lembo AJ. Hiccups. *UpToDate*, 2018 Oct 02.

6. Cole JA, Plewa MC. Singultus (Hiccups). *StatPearls Publishing*, 2019.

7. Vardy J, Chiew KS, Galica J et al. Side effects associated with the use of dexamethasone for prophylaxis of delayed emesis after moderately emetogenic chemotherapy. *Br J Cancer* 2006; 94: 1011–1015.

8. Lee GW, Oh SY, Kang MH et al. Treatment of dexamethasone-induced hiccup in chemotherapy patients by methylprednisolone rotation. *Oncologist* 2013; 18: 1229–1234.

9. Baethge BA, Lidsky MD. Intractable hiccups associated with high-dose intravenous methylprednisolone therapy. *Ann Intern Med* 1986; 104: 58–59.

10. Calsina-Berna A, García-Gómez G, González-Barboteo J et al. Treatment of chronic hiccups in cancer patients: a systematic review. *J Palliat Care* 2012; 15(10): 1142–1150.

11. Turner BB, Weaver DA. Sexual dimorphism of glucocorticoid binding in rat brain. *Brain Res* 1985; 343: 16–23.

12. Hosoya R, Uesawa Y, Ishii-Nozawa R et al. Analysis of factors associated with hiccups based on the Japanese Adverse Drug Event Report database. *PLoS One* 2017; 12(2): e0172057.

13. Moretto EN, Wee B, Wiffen PJ, Murchison AG. Interventions for treating persistent and intractable hiccups in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1: CD008768.

14. Irwing SA, Iglewicz A, Nelesen RA et al. daily oral ketamine for the treatment of depression and anxiety in patients receiving hospice care: a 28-day open-label proof-of-concept trial. *J Palliat Med* 2013; 16(8): 958–965.

15. Woelk C. Managing hiccups. *Can Fam Physician* 2011; 57: 672–675.

16. Eisenacher A, Spiske J. Case report: Persistent hiccups (singultus) as the presenting symptom of medullary cavernoma. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(48): 822–826.

17. BNF 76: September 2018 – March 2019. Royal Pharmaceutical Society. *Pharmaceutical Press*, London, 2019.

18. Sweetman SC. Martindale: The Complete Drug Reference (36th ed.). *Pharmaceutical Press*, 2009.

19. Waller DG, Sampson AP, Renwick AG et al. *Medical Pharmacology & Therapeutics* (4th ed.). Elsevier, 2014.

20. Skála B, Sláma O, Vorlíček J, Misconiová B. Paliativní péče o pacienty v terminálním stádiu nemoci. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře. *Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP*, 2005.

21. Tegeler ML, Baumrucker SJ. Gabapentin for intractable hiccups in palliative care. *Am J Hosp Palliat Care* 2008; 25: 52–54.

22. Groninger H, Cheng MJ. A case of persistent hiccups successfully managed with pregabalin. *Prog Palliat Care* 2014; 23 (4): 224–226.

23. Jatzko A, Steigmeier Petroianu A, Petroianu GA. Alpha-2-delta ligands for singultus (hiccup) treatment: three case reports. *J Pain Symptom Manage* 2007; 33(6): 756–760.

24. Ramirez FC, Graham DY. Treatment of intractable hiccup with baclofen: results of a double-blind randomised, controlled, cross-over study. *Am J Gastroenterol* 1992; 87(12): 1789–1791.

25. Sampath V, Gowda MR, Vinay HR et al. Persistent hiccups (singultus) as the presenting symptom of lateral medullary syndrome. *Indian J Psychol Med* 2014; 36: 341–343.

26. Thompson AN, Ehret Leal J, Brzezinski WA. Olanzapine and baclofen for the treatment of intractable hiccups. *Pharmacotherapy* 2014; 34: e4.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

Mgr. Barbora Kováčová, Ph.D.

OLO – Klinická farmacie, Fakultní nemocnice Plzeň
Alej svobody 80, 304 60 Plzeň-Lochotín

Tel.: 377 104 192

e-mail: kovacovab@fnplzen.cz

Kombinace mirtazapinu a paroxetinu: možná klinicky projevená interakce?

Jaroslava Červeňová

Obchodně-lékařský odbor – Klinická farmacie Lochotín, FN Plzeň

Čas. Léč. čes. 2019; 158: 310–313

SOUHRN

V současné době máme k dispozici širokou paletu antidepressiv. Mechanismy jejich působení jsou však rozdílné, což dává teoretické zdůvodnění pro jejich kombinaci při neúspěchu monoterapie. Kombinace léčiv však s sebou nese kromě benefitů také zvýšení rizika například lékových interakcí. Mnoho lékových interakcí v psychiatrii je způsobeno farmakokinetickým působením mezi interagujícími léky, kdy jsou jejich plazmatické koncentrace změněny inhibicí či indukcí izoenzymů cytochromu P450, zejména CYP2D6 a CYP3A4, a glykoproteinu P. Při léčbě deprese bychom měli zvažovat rizika a přínosy kombinované terapie u jednotlivých pacientů a přijímat opatření, abychom minimalizovali nežádoucí účinky léků. Kazuistika popisuje případ pacientky, která uváděla výrazný útlum po přidání paroxetinu a mirtazapinu do psychiatrické medikace. Jako teoretickou příčinu diskutuje možnou klinicky projevenou interakci mezi paroxetinem a mirtazapinem, jež se klinicky projevila únavou a výraznou denní spavostí.

KLÍČOVÁ SLOVA

deprese, antidepressiva, mirtazapin, paroxetin, SSRI, farmakokinetické interakce, cytochrom P450

SUMMARY

Červeňová J. Combination of mirtazapine and paroxetine: possible clinically demonstrated interaction?

Currently we have a wide range of antidepressants available. However, the mechanisms of action are different, giving a theoretical justification for their combination in the failure of monotherapy. However, the combination of drugs entails, in addition to benefits, an increase in the risk of, for example, drug interactions. Many drug interactions in psychiatry are due to the pharmacokinetic interactions between drugs, where their plasma concentrations are altered by inhibiting or inducing cytochrome P450 isoenzymes, especially CYP2D6 and CYP3A4 and P-glycoprotein. When treating depression, we should consider the risks and benefits of combination therapy in individual patients and take measures to minimize the side effects of medicines.

The case report describes a case of a patient who reported significant depression after adding paroxetine and mirtazapine to psychiatric medication. As a theoretical cause, it discusses the possible clinically demonstrated interaction between paroxetine and mirtazapine, which has been clinically manifested by fatigue and pronounced daytime sleepiness.

KEYWORDS

depression, antidepressants, mirtazapine, SSRI, pharmacokinetics interactions, cytochrome P450

ÚVOD

Kazuistika popisuje případ pacientky, která uváděla výrazný útlum po přidání paroxetinu a mirtazapinu do psychiatrické medikace. Jako teoretickou příčinu diskutuje možnou klinicky projevenou interakci mezi paroxetinem a mirtazapinem, která se klinicky projevila únavou a výraznou denní spavostí.

POPIS PŘÍPADU

Pacientka, narozená v roce 1947, byla přivedena synem na příjmovou ambulanci pro zhoršení depresivního prožívání se suicidálními ideacemi. Dle syna matka ráno volala, že jí není dobře, má strach, aby si něco neudělala.

Pacientka se dlouhodobě léčí s depresemi. Stav se však postupně zhoršuje. Cítí se být neschopná, protože nemá vůli například vařit, dojít si nakoupit, uklízet, starat se sama o sebe. Je apatická k hygieně, nedbá o sebe. Ráno ji trápí silné úzkosti, nervozita, neklid. Poslední dobou nemá chuť k jídlu. Hůře spí, má strach, co ráno bude, jak vše bude zvládat, budí se neklidem. Má o sebe velký strach, aby neupadla. Trápí

se, že tímto svým chováním ubližuje dětem, protože se o ni musejí starat. Ze všeho se obviňuje. Popírá, že by si chtěla aktuálně ublížit, ale připouští, že ráno jsou stavy ošklivé a že neví, co by udělala.

Pacientka byla přijata k hospitalizaci pro masivní úzkost a abulii vzniklou po změně medikace v ambulanci péči a hospitalizována s diagnózou periodická depresivní porucha s rizikem autoagresivního jednání.

S psychiatrií byla v kontaktu od roku 2007 pro rekurentní depresivní poruchu. Recentně proběhla změna medikace. Na našem oddělení již byla hospitalizována v roce 2009, kdy podstoupila ECT léčbu. V rodinné anamnéze nalézáme neuropsychiatrickou zátěž – bratr zemřel v 69 letech oběšením. Vstupně užívá amisulprid 50 mg 1-0-1 (nasazen 2 týdny před hospitalizací) a dlouhodobě lamotrigin 25 mg 2-0-2 jako stabilizátor nálady.

Na oddělení byla nastavena nová antidepressivní medikace. Byla navýšena dávka lamotriginu a byl nasazen paroxetin, který pacientce v minulosti vyhovoval. Nyní však po 3 týdnech terapie zaznamenává pouze minimální efekt. Vzhledem k přetrvávající úzkostnosti, nechutenství a nespavosti byl

přidán mirtazapin v dávce 30 mg jako komedikace. Na této kombinaci postupně došlo ke zklidnění pacientky, její nálada se projasnila, získávala zpět chuť do aktivit, je hovorná, čte si.

Posléze pacientka již zcela bez úzkostí, nicméně postupně si začala stěžovat na vzrůstající výraznou denní únavu. Klinicky byl objektivně patrný celkový útlum, který znemožňoval běžné denní činnosti, a pacientka tak opět trávila více času na lůžku v pokoji.

Vyvstala tedy otázka, zda za únavou může stát nastavená medikace a zda může docházet k interakci při kombinaci paroxetinu s mirtazapinem. Byla také nutná úvaha o dalším postupu v terapii.

LÉČBA REZISTENTNÍ DEPRESE

Je známé, že řada pacientů vůbec nereaguje na iniciační antidepresivní léčbu nebo je jejich klinická odpověď na léčbu pouze částečná. V současných podmínkách se jedná většinou o nemocné, kteří jsou neúspěšně léčeni některým ze selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI). Klinik potě stojí před otázkou volby další strategie léčby. V této situaci aktuální doporučení navrhuji následující možnosti:

1. Augmentace léčivem, které nemá antidepresivní působení (např. lithium, antipsychotika).
2. Výměna za jiné antidepresivum (stejně či jiné skupiny).
3. Kombinace antidepresiv.

Zároveň však upozorňuji na málo dat o dané problematice a málo důkazů, jež by podporovaly jednotlivé strategie. Změna strategie by měla být zvážena při neúspěchu po 4 týdnech obvyklých klinicky účinných dávek a po 1-2 týdnech maximálních ještě tolerovaných dávek (1, 2).

Deprese je chronické onemocnění a pacienti se často do nemocnice vracejí s relapsy. Část jich přechází do chronicity a zůstává depresivních i přes řadu intervencí. Z toho vyplývá, že u těžké deprese si nezdídká nevystačíme s monoterapií a nutná je pak kombinační léčba více psychofarmaky.

KOMBINACE ANTIDEPRESIV

V současné době máme k dispozici širokou paletu antidepresiv. Kombinaci antidepresiv užíváme k prolomení farmakorezistence, dále u částečných responderů k odbourání přetrvávající symptomatologie a někdy též ke korigování vedlejších účinků antidepresiv (např. sexuální nežádoucí účinky SSRI).

Nejčastější je kombinování SSRI s dalšími antidepresivy již vzhledem k tomu, že SSRI jsou nejrozšířenější antidepresiva, používaná i lékaři prvního kontaktu. Jako perspektivní se jeví kombinace látek s rozdílným (respektive komplementárním) farmakologickým profilem (3).

Přes častou aplikaci kombinací je studií, které by prokazovaly větší účinnost kombinací oproti monoterapii, překvapivě málo. Pokud tuto léčebnou strategii použijeme, měli bychom zvažovat teoretické zdůvodnění i možná rizika. Skupina antidepresiv má velký potenciál nejen farmakokinetických, ale také farmakodynamických interakcí. Víme též, že antidepresiva mají určitý (více či méně klinicky významný) potenciál lékových interakcí na úrovni cytochromu P450.

KOMBINACE SSRI A MIRTAZAPINU

SSRI inhibují zpětné vychytávání serotoninu ze synaptických štěrbin zpět do nervového zakončení.

Mirtazapin je jediným zástupcem skupiny noradrenergických a specificky serotoninergních antidepresiv (NaSSA). Mirtazapin vykazuje unikátní mechanismus působení. Látka blokuje presynaptické α_2 -receptory, čímž dochází k zesílení noradrenergí neurotransmíse. Zároveň zesiluje i serotoninergní neurotransmisi stimulací α_1 -adrenoreceptorů a blokádu α_2 -heteroreceptorů. Podstatné pro antidepresivní a anxiolytické působení mirtazapinu je specifické zesílení neurotransmíse stimulací receptorů 5-HT_{1A} a blokádu receptorů 5-HT₂ a 5-HT₃. Histaminová H₁ aktivita způsobuje sedativní vlastnosti a také zvýšení chuti k jídlu (4-6).

Z teoretického hlediska se jeví kombinace SSRI a mirtazapinu opodstatněná. Kombinujeme totiž dva rozdílné mechanismy – zpětné vychytávání monoaminů a modulaci receptorů. Tuto představu posilují malé otevřené studie, kazuistiky a dvojitě zaslepené studie, kdy kombinace mirtazapinu a různých SSRI je úspěšná u nemocných nereagujících na monoterapii jednotlivými preparáty a přidání mirtazapinu u neúspěšně léčených SSRI vede k významnému zlepšení na rozdíl od přidání placeba (7-10). Mirtazapin můžeme též přidat, pokud potřebujeme posílit anxiolytický efekt nebo zlepšit nespavost a nechutenství, jako tomu bylo u naší pacientky.

KOMBINACE PAROXETINU A MIRTAZAPINU

Kombinovaná léčba mirtazapinem s paroxetinem byla ve studiích účinnější oproti monoterapii samotnými účinnými látkami ve vyšších dávkách (8, 9). Tato kombinace se jeví jako účinná a dobře snášená. Je tedy možná manifestace farmakokinetické interakce paroxetinu s mirtazapinem?

FARMAKOKINETIKA MIRTAZAPINU – METABOLISMUS

Mirtazapin je racemická směs S- a R-enantiomeru, z nichž oba jsou farmakologicky aktivní.

Mirtazapin je extenzivně metabolizován v játrech. Na jeho biotransformaci se výrazně podílí enzymy cytochromu P450: CYP2D6, CYP3A4 a CYP1A2. Izoenzymy CYP1A2 a CYP2D6 katalyzují hydroxylaci, izoenzym CYP3A4 zajišťuje demethylaci a N-oxidaci. Látka je tak biotransformována na 2 hlavní produkty: jednak cestou CYP3A4 na N-desmethyl a N-oxid a dále CYP1A2 a 2D6 na 8-hydroxymirtazapin, z nichž pouze první látka je farmakologicky aktivní. Účinnost N-desmethylnmirtazapinu je průměrně 5-10× menší než mateřské látky, takže k léčebnému účinku přispívá jen z cca 3-6 % a v séru dosahuje přibližně třetinové koncentrace mateřské látky (4, 6, 11).

Co se týká podílů jednotlivých enzymů na metabolismu mirtazapinu, jsou literární údaje nejednotné. V některých zdrojích je CYP2D6 považován za neaktivnější enzym v metabolismu mirtazapinu (12). Dále se soudí, že CYP1A2 přispívá k metabolizaci v menší míře. Výsledky další studie však naznačují, že při nízkých koncentracích všechny izoenzymy přispívají svým podílem k metabolizaci a se zvyšující se koncentrací mirtazapinu v játrech se zvyšuje podíl CYP3A4 na úkor ostatních izoforem (13).

MIRTAZAPIN – INTERAKČNÍ POTENCIÁL?

Autoři studie naznačují, že ani úplná inhibice nebo nedostatek jedné izofomy pravděpodobně nevede ke klinicky významnému zvýšení plazmatické koncentrace mirtazapinu

(13). Tento názor podporují i výsledky dalších studií (14), jež naznačují, že fenotyp CYP2D6 neovlivňuje clearance mirtazapinu *in vivo* (4). Indukce/inhibice nebo genetické polymorfismy CYP2D6, CYP1A2 a CYP3A4 mohou ovlivnit metabolismus mirtazapinu, ale zapojení několika enzymů do různých metabolických drah může zabránit velkým změnám v *in vivo* clearance léčiva (13, 15).

Nicméně data o vlivu aktivity izoenzymů jsou také nejednotná. Timmer et al. uvádějí, že genetický polymorfismus CYP2D6 neovlivňuje metabolismus R-enantiomeru, avšak plocha pod křivkou (AUC) S-enantiomeru se zvyšuje u pacientů s fenotypem pomalých metabolizátorů. Některé studie uvádějí signifikantně nižší koncentrace metabolitů u pomalých a intermediárních metabolizátorů CYP2D6 ve srovnání s rychlými a připouštějí ovlivnění clearance mirtazapinu u pacientů v klinické praxi (16, 17). Dochází k významné redukci clearance (18).

Paroxetin je silný inhibitor izoenzymu CYP2D6. Inhibice CYP2D6 paroxetinem vede ke zvýšení plazmatické koncentrace mirtazapinu *in vivo* (4, 20) i *in vitro* (12), jelikož mirtazapin je významně metabolizován enzymem CYP2D6. Na metabolizaci mirtazapinu se však podílejí i další izoenzymy, a to konkrétně CYP3A4 a CYP1A2. Tyto izoenzymy mohou metabolizovat větší poměrnou část mirtazapinu při insuficienci CYP2D6. Konečná plazmatická hladina mirtazapinu a v důsledku i projev interakce tak závisí na aktivitě více enzymů. Aby byla interakce klinicky závažná a projevila se u pacienta, musí být splněno více podmínek (například současná nízká aktivita dalších enzymů daná geneticky). To je důvod, proč v některých studiích může interakce vycházet jako klinicky a statisticky nevýznamná, avšak v individuálních případech nemůžeme její vliv vyloučit.

Jednotliví zástupci antidepresiv ze skupiny SSRI se liší v selektivitě a míře inhibice jednotlivých izoenzymů cytochromu P450. Nejsilnějším inhibitorem izoenzymu CYP2D6 je paroxetin a dále fluoxetin. Fluvoxamin sice málo ovlivňuje CYP2D6, ale zase je silným inhibitorem izoenzymu CYP1A2 a středně silným inhibitorem CYP3A4. Tyto látky tedy mohou též zvyšovat plazmatické hladiny mirtazapinu. Nejméně inhibují cytochrom P450 sertralín a citalopram, a mají tak nejnižší interakční potenciál s mirtazapinem z této skupiny antidepresiv (21–23).

Farmakokinetika mirtazapinu závisí též na věku a pohlaví – u žen a starších lidí nacházíme vyšší sérové koncentrace než u mužů a mladších lidí (15).

DALŠÍ VÝVOJ PŘÍPADU

Pacientka trpěla výrazným útlumem a únavou, které jí velmi obtěžovaly a zhoršovaly stav. Zvažovali jsme možné příčiny zhoršení stavu, jichž mohlo být více. Nebylo jisté, zda na stavu nemůže mít podíl i farmakokinetická interakce, kdy by paroxetin teoreticky mohl zvyšovat hladinu mirtazapinu.

Paroxetin byl před nasazením mirtazapinu téměř neúčinný a jednou z možných strategií další terapie při neúčinnosti prvního antidepresiva je i výměna antidepresiv. Rozhodli jsme se proto paroxetin postupně zcela vysadit a zkusit ponechat pouze monoterapii mirtazapinem. Při nutnosti kombinační léčby byla v záloze možnost výměny paroxetinu za jiné SSRI – do úvahy by připadaly sertralín či citalopram.

V průběhu týdne byl paroxetin postupně vysazen a ponechán pouze mirtazapin, což se setkalo s velmi dobrým efektem. Pacientka byla dále klidná, bez úzkosti, únava

odezněla. Začala chodit na vycházky a víkendovou propustku zvládla velice dobře. Monoterapie mirtazapinem pacientce postačovala, a tak nebylo nutné nasazovat jiné antidepresivum do kombinace.

Po stabilizaci duševního stavu byl proveden test kognitivních funkcí MMSE (*Mini-Mental State Exam*) s výsledkem 23 bodů (z celkových možných 30) – pro kognitivní poruchu byla zahájena medikace donepezilem, který pacientka dobře tolerovala. Propuštěna s medikací: lamotrigin 25 mg 3-0-4 tbl. p. o., mirtazapin 30 mg 0-0-0-1 tbl. p. o., donepezil 5 mg 0-0-0-1/2 tbl. p. o.

ZÁVĚR

Klinický význam výše uvedených změn hladin mirtazapinu je pravděpodobně malý a interakční potenciál kombinace mirtazapinu s paroxetinem nízký. Běžně se v praxi tato kombinace používá a pacienty je dobře tolerovaná. Lze ji obecně doporučit jako jednu z terapeutických možností pro nemocné s rezistentní depresí, kteří nereagují na monoterapii antidepresivem první volby.

Nicméně vzhledem ke genetickému polymorfismu izoenzymů nelze možný vliv farmakokinetické interakce úplně opomenout a je dobré se v individuálních případech zamýšlet i nad ním. Předem nelze příliš predikovat rizikovitost pacienta. Zůstává tedy nutnost individualizace terapie podle klinické odpovědi. S posouzením klinické významnosti teoretických interakcí v praxi může výrazně pomoci klinický farmaceut.

Literatura

1. National Institute for Clinical Excellence. Clinical Guideline 90. Depression: management of depression in primary and secondary care. *NICE*, London, 2009.
2. Depression in adults: treatment and management: NICE guideline, short version draft. *NICE*, London, 2017.
3. Češková E. Kombinace antidepresiv v klinické praxi. *Psychiatrie pro praxi* 2003; 4: 154–158.
4. Anttila SA, Leinonen EV. A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine. *CNS Drug Rev* 2001; 7(3): 249–264.
5. SPC Mirzaten. Dostupné na: www.sukl.cz
6. Anders M., Kitzlerová E. Mirtazapin – lékový profil. *Remedia* 2004; 14(5): 387–397.
7. Tallon D, Wiles N, Campbell J et al. Mirtazapine added to selective serotonin reuptake inhibitors for treatment-resistant depression in primary care (MIR trial): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2016; 17: 66.
8. Blier P, Gobbi G, Turcotte J et al. Mirtazapine and paroxetine in major depression: a comparison of monotherapy versus their combination from treatment initiation. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009; 19(7): 457–465.
9. Debonnel G, Gobbi G, Turcotte J et al. Effects of mirtazapine, paroxetine and their combination: a double-blind study in major depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000; 10: 252.
10. Carpenter L, Yasmin S, Price L. A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine. *Biol Psychiatry* 2002; 51(2): 183–188.
11. Delbressine LPC, Moonen MEG, Kaspersen FM et al. Pharmacokinetics and biotransformation of mirtazapine in human volunteers. *Clin Drug Investig* 1998; 15: 45–55.
12. Dodd S, Boulton DW, Burrows GD et al. Metabolism of enantiomers of mirtazapine by recombinant human cytochrome P450 enzymes and human liver microsomes. *Int J Neuropsychoph* 2000; 3(Suppl. 1): S213.
13. Störmer E, von Moltke LL, Shader RI, Greenblatt DJ. Metabolism of the antidepressant mirtazapine in vitro: contribution of cytochromes P-450 1A2, 2D6, and 3A4. *Drug Metab Dispos* 2000; 28: 1168–1175.
14. Dahl M-L, Voortman G, Alm C et al. In vitro and in vivo studies on the disposition of mirtazapine in humans. *Clin Drug Invest* 1997; 13: 37–46.

- 15. Timmer JC, Sitsen JMA, Delbressine LP.** Clinical pharmacokinetics of mirtazapine. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38: 461–474.
- 16. Okubo M, Murayama N, Miura J et al.** Effects of cytochrome P450 2D6 and 3A5 genotypes and possible coadministered medicines on the metabolic clearance of antidepressant mirtazapine in Japanese patients. *Biochem Pharmacol* 2015; 93(1): 104–109.
- 17. Ruwe FJ, Smulders RA, Kleijn HJ et al.** Mirtazapine and paroxetine: a drug-drug interaction study in healthy subjects. *Hum Psychopharmacol* 2001; 16(6): 449–459.
- 18. Grasmäder K, Verwohlt PL, Kühn KU et al.** Population pharmacokinetic analysis of mirtazapine. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60: 473–480.
- 19. Anders M.** Paroxetin – lékový profil. *Remedia* 2003; 13(5): 294–301.
- 20. van Lookeren-Campagne AM, Hartmans HLA, Ruwe FJL et al.** A phase I, single center, randomized, partially double-blind, multiple dose, three-way cross-over study of the pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction of Org 3770 (mirtazapine) and paroxetine in healthy volunteers (Study 2251, Report No. NL 0010166). Oss: N. V. Organon, 1998. Data on file.
- 21. Hemeryck A, Belpaire FM.** Selective serotonin reuptake inhibitors and cytochrome P-450 mediated drug-drug interactions: an update. *Curr Drug Metab* 2002; 3(1): 13–37.
- 22. Gregorová J.** Lékové interakce antidepresiv. *PharmiNews* 2009; 5: 13–14.
- 23. Prokeš M, Suchopár J.** Lékové interakce v psychiatrii – teorie a praxe. *Psychiatrie pro praxi* 2015; 16(2): 51–55.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

PharmDr. Jaroslava Červeňová
 OLO – Klinická farmacie
 Fakultní nemocnice Plzeň
 Alej svobody 80, 304 60 Plzeň-Lochotín
 Tel.: 377 104 192
 e-mail: cervenovaj@fnplzen.cz

PŘEDNÁŠKOVÉ VEČERY SPOLKU ČESKÝCH LÉKAŘŮ V PRAZE (BŘEZEN 2020)

Přednáškové večery **Spolku českých lékařů** se konají vždy od **17.00 hodin** v Lékařském domě v Praze 2, Sokolská 31.
 Více informací: www.scl-praha.cz

SEKLŮV VEČER ÚSTAVU BIOLOGIE A LÉKAŘSKÉ GENETIKY 1. LF UK A VFN

2. března 2020

Trendy lékařské biologie a genetiky

- Mihalová R. Quo vadis, cytogenetiko?
- Šípek A. jr. Historie, současnost i budoucnost prenatalní diagnostiky vrozených vad v České republice
- Vodička P. Zdroje genomické instability u kolorektálního karcinomu
- Jirsová K. Transplantace buněk a tkání: z laboratoře do klinické praxe

PELNÁŘŮV VEČER 2. INTERNÍ KLINIKY 1. LF UK A VFN

9. března 2020

Intervenční léčba chlopenních vad

- Kovárník T. Katetrizační náhrada aortální chlopně
- Zemánek D. Intervenční výkony na mitrální chlopně
- Hlubocká Z. Indikace k intervenčnímu ošetření chlopní a následné sledování pacientů po výkonu

PŘEDNÁŠKOVÝ VEČER CENTRA DIABETOLOGIE IKEM PRAHA

16. března 2020

Moderní diabetologie: dvojí pohledy na staré problémy

- Jirkovská A. Kvalitní podiatrickou péčí lze předcházet amputacím
- Dubský D. Pokročilé formy diabetické nohy lze léčit přípravky moderní terapie
- Pícková K. Glykémie srovná arteficiální pankreas
- Saudek F. Beta-buňky to umějí lépe

KAFKŮV VEČER KLINIKY DĚTSKÉ CHIRURGIE 2. LF UK A FNM

23. března 2020

- Cejnarová K. Nekrotizující pneumonie u dětí
- Dotlačil V. PEPSIT – miniinvazivní léčba sinus pilonidalis
- Doucha M. Magnetická cizí tělesa v trávicím traktu dětí
- Polívka N. Invaginace
- Trčka J. Poranění hrudníku u dětí

22. PŘEDNÁŠKOVÝ VEČER SPOLKU SLOVENSKÝCH LÉKAŘŮ BRATISLAVA

30. března 2020

Fatální Stevensův-Johnsonův syndrom: komplikace při hospitalizaci pacienta na gerontopsychiatrii a prostor pro multioborovou spolupráci

Ivana Tašková, Lenka Trdlová

Psychiatrická nemocnice Bohnice, Praha

Čas. Léč. čes. 2019; 158: 314–317

SOUHRN

Na oddělení gerontopsychiatrie se můžeme setkat s různými stavy komplikujícími základní psychiatrickou léčbu, a to často z důvodu vysokého věku, polymorbidity a křehkosti hospitalizovaných pacientů. Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) je vzácné onemocnění s vysokou mortalitou. Kazuistika popisuje průběh onemocnění pacientky, včetně léčby, intervencí a farmakologických rozvah s důrazem na multioborovou spolupráci.

KLÍČOVÁ SLOVA

Stevensův-Johnsonův syndrom, antibiotika, psychiatrie, geriatrie

SUMMARY

Tašková I., Trdlová L.

Complication during hospitalization of geronto-psychiatric patient for fatal Stevens-Johnson syndrome – a multidisciplinary approach

In the department of gerontopsychiatry we can encounter various conditions that complicate basic psychiatric treatment, often because of old age, polymorbidity and fragility of hospitalized patients. Stevens-Johnson Syndrome (SJS) is a rare disease with high mortality. The case report describes the course of the patient's disease, including treatment, interventions and pharmacological considerations with an emphasis on multidisciplinary cooperation.

KEYWORDS

Stevens-Johnson syndrome, antibiotics, psychiatry, geriatrics

STEVENSŮV-JOHNSONŮV SYNDROM

Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) je závažná mukokutánní reakce, nejčastěji způsobená medikací. Dochází při ní k rozsáhlé epidermální nekróze. U více než 90 % pacientů bývají zasaženy spojivky, rty či genitál. SJS zasahuje méně než 10 % tělesného povrchu, na rozdíl od toxické epidermální nekrolýzy (TEN), kdy je zasaženo více než 30 % povrchu těla. Jeho incidence se pohybuje mezi 2 a 7 případy na 1 milion obyvatel za rok. Vyšší výskyt je zaznamenán u lidí s infekcí HIV a s onkologickým onemocněním.

SJS se může rozvinout ve kterémkoli věku, častěji je u žen než u mužů (v poměru asi 1 : 2). Mortalita na něj dosahuje zhruba 10 %. S vyšší úmrtností je spojován věk nad 70 let a četné komorbidity.

V etiologii hrají nejdůležitější roli medikamenty, zejména v prvních 8 týdnech jejich užívání. Mezi léky, které vyvolávají SJS nejčastěji, patří allopurinol, lamotrigin, sulfonamidy, nevirapin a oxikamy (NSAIDs). Ostatní léky, které se mohou podílet na rozvoji SJS, jsou uvedeny v tab. 1.

Další možnou příčinou rozvoje SJS je infekce, např. *Mycoplasma pneumoniae*, a to zejména u dětí. Ve více než třetině případů nelze příčinu vzniku SJS určit. Mezi jeho vzácnější příčiny patří očkování, systémová onemocnění, podání kontrastní látky a užívání přírodních doplňků stravy.

Mezi rizikové faktory dále řadíme infekci HIV, genetické faktory (viz dále), imunologická onemocnění, malignity (zejména hematologické), expozici ultrafialovému záření, radioterapii, vysoké dávky léků a systémový lupus erythematoses.

V patogenezi SJS se uplatňuje imunopatologická reakce. Dochází k reakci cytotoxických T buněk, jež spolu s NK buňkami navozují apoptózu keratinocytů. Hlavní roli při tom hraje granulyzin – cytolytický protein, který je součástí právě cytotoxických T buněk a NK buněk. Bývají také zvýšené sérové hladiny IL-15. Zdá se, že jeho hladina koreluje se závažností onemocnění a mortalitou.

K prodromálním příznakům patří horečka, často přesahující 39 °C, chřipkové příznaky, fotofobie, svědění spojivek, bolest při polykání, nevolnost, bolesti svalů a kloubů. Příznaky upozorňující lékaře na možnost výskytu SJS jsou zejména horečka > 38 °C, mukozitida a přítomnost kožních puchýřů. Objevuje se difúzní erytém, kůže je bolestivá a citlivá na dotek. Kožní léze začínají na obličeji a hrudníku a jsou rozloženy symetricky. Vlasová pokožka bývá ušetřena, taktéž dlaně a chodidla. S progresí onemocnění se objevují vezikuly, buly a kůže se začíná olupovat. Může být také pozitivní Nikolského příznak.

V laboratoři se objevuje zejména anémie, lymfopenie, ve třetině případů neutropenie, která je spojována se špatnou prognózou. Dále se mohou vyskytovat hypoalbuminémie, minerálové dysbalance a hyperglykémie, které souvisejí v závažných případech s velkými ztrátami tekutin (transdermálními), s nasedajícím hypermetabolickým stavem. V laboratorních výsledcích může být zachycena mírná elevace jaterních aminotransferáz.

Akutní fáze SJS trvá 8–12 dní a je charakterizována trvajícím horečkou, postižením sliznic a epidermálním olupováním. K reepitelizaci je potřeba 2–4 týdnů.

U závažných případů se mohou vyskytnout komplikace v podobě masivní ztráty tekutin, minerálového rozvratu, hypovolemického šoku s renálním selháním, multiorgánového selhání, sepse a septického šoku. Sepse bývá nejčastěji způsobena bakterií *Staphylococcus aureus* či *Pseudomonas aeruginosa*. Sepse a septický šok jsou také nejčastější příčinou úmrtí. Mezi plicní komplikace patří pneumonie nebo intersticiální pneumonitida. Objevit se může i průjem či meléna.

Laboratorní odběry by měly zahrnovat krevní obraz s diferenciálním počtem, základní biochemii a markery zánětu. Doporučen je odběr hemokultury, stěr z otevřených ran, a to zejména kvůli riziku superinfekce a sepse. Doplněn by měl být rtg hrudníku z důvodu vysokého rizika pneumonie (1).

O tomto raritním onemocnění je důležité mít základní povědomí, protože se s ním můžeme setkat na všech odděleních nemocnice, včetně psychiatrického, jak popisuje následující kazuistika.

POPIS PŘÍPADU

81letá žena byla v únoru 2019 přivezena z domova pro seniory pro několik dnů trvající agresivní chování vůči personálu („kouše, pere se“), poruchy chování („vytopila pokoj“) a nespoupráci. Praktický lékař doporučil hospitalizaci na gerontopsychiatrii.

Žena byla léčena s hypertenzí, diabetem mellitem 2. typu a podstoupila opakované exstirpace kožních névů benigního charakteru.

Na podzim roku 2018 prodělala jednu epizodu SJS, zřejmě po nasazení kotrimoxazolu pro uroinfekt. V lednu 2019 byla vyšetřena na neurologii pro dezorientaci, noční zmatenost a apatii, což bylo uzavřeno jako selektivní porucha symbolických funkcí (apraxie, akalkulie), kognitivní deficit a mozečková symptomatologie. Na CT mozku byla zjištěna korová a periventriculární atrofie a v oblasti bílé hmoty byly vícečetné patrně poischemické gliózy.

V pravidelné medikaci užívala Stadamet (metformin) a Enap H (enalapril, hydrochlorothiazid). Alergie byla tedy popsána na již zmíněný kotrimoxazol a dále také na nitrofurantoin (s neznámým průběhem alergické reakce). Byla nekuřačka, alkohol pila příležitostně. V domově seniorů byla umístěna týden, předtím bydlela sama v bytě.

Na oddělení zvýšené psychiatrické péče byla přijata s diagnózou deliria nasedajícího na demenci. Zde byla zpočátku orientována pouze osobou, jinými kvalitami dezorientována, perseverující na tematice pobytu v nemocnici, intermitentně lakrimující, paranoidní vůči personálu domova seniorů. Byl patrný kognitivní deficit, narušení exekutivy, sedmičkový test nezvládla, slova si nevybavila, byla anozognostická.

K pravidelné medikaci byl nasazen Tiapridal (tiaprid) 400 mg denně a Derin (kvetiapin) 25 mg večer. Pro nově zachycený uroinfekt nasazen Ciprinol (ciprofloxacin) 500 mg, 1 tableta po 12 hodinách.

Po 2 dnech byla pacientka přeložena na akutní gerontopsychiatrické oddělení. Deliriózní stav odezníval, pacientka sdělovala, že jí v nemocnici není dobře, nejlépe jí bylo doma, kam by se také chtěla vrátit. Do domova seniorů se vracet odmítá. Psychiatrická medikace byla upravena, Tiapridal byl snižen na 200 mg za den a Derin navýšen na 50 mg večer.

Druhý den pobytu na gerontopsychiatrii byla v odpoledních hodinách zjištěna hypertenzní špička 195/70 mmHg, pulz 86/min, glykemie v normě. Byl podán Tensiomín (kaptopril) 12,5 mg jednorázově. Po 20 minutách došlo

k zarudnutí očí, objevil se exantém na horních končetinách, na břiše a pod prsy. Byla vysazena antibiotika a byl podán Solu-Medrol (methylprednison), postupně 205 mg intravenózně, Zyrtec (cetirizin) 10 mg *per os*, Vasocardin (metoprolol) 50 mg pro tachykardii a Lusopress (nitrendipin) 20 mg pro hypertenzi. Posléze byl naměřen TK 137/80 mmHg a pulz 88/min. Pro febrilie byl podán Novalgin (metamizol) 2 ml intravenózně.

Následující den byla pacientka bez výraznějších obtíží, další den se však znovu projevovala agresivně vůči ošetřovatelskému personálu, nespoupracovala, proto byla nutná aplikace Haloperidolu (haloperidol) 5 mg a Rivotrilu (klozapam) 1 mg intramuskulárně. Následně byl zjištěn otok víček, rtů a celotělový exantém. Byl aplikován Solu-Medrol 40 mg 3 ampule ráno a v poledne intravenózně a byla zavedena infuzní terapie pro obtíže s polykáním. Byla vyslovena suspekce na recidivu Stevensova-Johnsonova syndromu, proto byla pacientka následující všední den odeslána na dermatovenerologii ke konziliu.

Status localis: Pod prsy, po stranách trupu, na mediálních plochách obou horních končetin, na zádech nesymetricky neostře ohraničené mapovitě splývající červené makuly, na obou rtech splývající rupturované puchýřky, eroze a hemoragické krusty – postižení zde rozsáhlé. V dutině ústní na patře i bukalních sliznicích drobné nespývající puchýřky. Erytém na obou očních víčkách bez sekrece. Byl doporučen Solu-Medrol 80 mg ráno a 40 mg večer intravenózně po 5 dní, Zenaro (levocetirizin) 5 mg 3× denně a dále vyplachovat dutinu ústní šalvějí či heřmánkem. Po těle aplikovat Beloderm 2× denně. Dále bylo doporučeno vysadit psychiatrickou medikaci a antibiotika, jež by mohla způsobit dané obtíže. Vzhledem k užívání vyšších dávek kortikosteroidů byl nasazen omeprazol.

Pacientka však byla nadále výrazně delirantní, nespoupracojící, heteroagresivní a byla nutnost opět aplikovat Haloperidol 5 mg a Rivotril 1 mg intramuskulárně. Do očí byly aplikovány oční kapky Maxitrol (neomycin, polymyxin B, dexamethason). Vzhledem k vyššímu CRP 71 mg/l a přetrvávajícímu uroinfektu bylo potřeba nadále podávat antibiotika.

Byla provedena rešerše (ve spolupráci s klinickou farmaceutkou) souvislosti výskytu SJS s podáním různých antibiotik a dle výsledků kultivace a citlivosti (*Escherichia coli* 10⁶/ml) byl vybrán Zinnat (cefuroxim) 500 mg po 12 hodinách. Z odborné literatury vyplývalo menší riziko výskytu SJS pro lansoprazol než pro omeprazol, proto byla provedena také záměna léčiv v rámci skupiny inhibitorů protonové pumpy (PPIs).

Následujícího dne v ranních hodinách nastal *exitus letalis*. Bezprostřední příčinou smrti byla srdeční zástava. Stav vedoucí k této příčině byly zřejmě: delirium nasedající na demenci, somatické komorbidity (esenciální hypertenze, diabetes mellitus 2. typu), ale nejpravděpodobněji Stevensův-Johnsonův syndrom.

LÉKY ZPŮSOBUJÍCÍ SJS

U pacientky byl diagnostikován SJS na základě dermatologického konzilia. Situace byla komplikovaná souběžným zánětem (uroinfektem, rostoucím CRP) a dále tím, že jednu epizodu SJS již pacientka prodělala, suspektně v souvislosti s podáním kotrimoxazolu, a to půl roku před současnou hospitalizací.

Nyní se reakce objevila v souvislosti s podáním jiného antibiotika – ciprofloxacinu – znovu. Kotrimoxazol i ciprofloxacin jsou spojovány s výskytem SJS, stejně tak i další antibiotika z jiných skupin. Bylo potřeba vybrat jiné antibiotikum, které by mělo riziko výskytu SJS co nejmenší a současně spektrálně pokrylo patogen uroinfekce (*E. coli*).

Riziko vzniku SJS u jednotlivých antibiotik se relativně obtížně srovnává vzhledem k raritnímu výskytu SJS a k relativně nedostatečným incidenčním datům. Jedna ze studií (2) analyzovala soubor 88 pacientů s výskytem SJS, přičemž léky hrály roli v jeho etiologii u 60 % pacientů. Co se týče jednotlivých skupin antibiotik, nejvíce případů (3 pacienti) měl na svědomí levofloxacin, dále amoxicilin, klindamycin, azithromycin (po 2 případech), zbytek antibiotik po jednom případě (cefuroxim, meropenem, moxifloxacin a cefoperazon).

Noor et al. publikovali v roce 2016 studii (3), kde na vzorku 54 pacientů hledali lékovou příčinnou souvislost s výskytem SJS. Antibiotika byla zodpovědná za 28 % případů SJS (15 pacientů), nejčastěji se jednalo o cefalosporiny (6 pacientů), peniciliny (5 pacientů) a menší výskyt SJS byl zaznamenán u sulfonamidů spolu s ciprofloxacinem (po 2 pacientech). Počty těchto případů výrazně převyšovaly výskyt SJS po podání antiepileptik (tento výsledek je v rozporu se zjištěním ostatních uváděných studií, kdy se zdálo více rizikové naopak jejich podání).

Tyto dvě práce uvádíme pro představu, jaký typ dat je k problematice SJS dostupný. Jedná se o studie na malých souborech (desítky pacientů) a dále zde může být jistá limitace vzhledem k preskripčním zvyklostem v jiných částech světa. Situace tedy nemusí korespondovat se situací v České republice.

Poslední studie, ze které jsme také kromě databáze UpToDate vycházeli v rámci rozhodovacího procesu, byla práce kolektivu pod vedením Julie Papay (4). Data pocházela ze systému hlášení nežádoucích účinků léčiv (zdravotníky

i pacienty) pro americký Úřad pro kontrolu léčiv a potravin (FDA). Do této analýzy bylo zahrnuto 1560 léčiv s minimálně jedním hlášením výskytu SJS nebo TEN v letech 1968–2009. Statistickou analýzou dat byla označena léčiva, jež s vysokou pravděpodobností mohou být spojována s výskytem SJS (shoda s tab. 1).

DISKUSE

Pro naši pacientku bylo nakonec vybráno cefalosporinové antibiotikum 2. generace cefuroxim, jež nebylo spojováno s výskytem SJS (viz tab. 1). Jak již bylo řečeno, je velmi těžké dělat závěry z dostupných dat, proto jsme se primárně snažili zvolit antibiotikum z chemické skupiny odlišné od předchozích dvou, které u pacientky SJS již dříve vyvolaly.

Nepodání antibiotik nebylo zvažováno, protože zůstává známým faktem, že u pacientů se SJS je relativně vysoké riziko výskytu superinfekce kožních a slizničních lézí a nezřídka je stav komplikován následnou sepsí. Pokud budeme analyzovat dostupná evropská data k této problematice, můžeme se zaměřit na severskou studii, kterou publikovali Tocco-Tussardi et al. (5), analyzující data souboru pacientů s výskytem SJS ve Švédsku mezi lety 2010 a 2016 právě s ohledem na mikrobiální osídlení, superinfekci a výskyt sepse. U 25 pacientů se SJS bylo pozitivních 40 % odebraných vzorků (hemokultury, kožní stěry, moč aj.). Současně analyzovali vyvolávající příčinu a antibiotika zde hrála roli v 7 případech z 25 – nejčastěji byl zaznamenán výskyt SJS po kotrimoxazolu, cefuroxim ani jiný cefalosporin v této studii uvedeny nebyly. V závěru práce autoři zmiňují, že riziko superinfekce a sepse se nemá u pacientů se SJS podceňovat, jelikož se jedná o nejčastější příčinu jejich úmrtí. Proto je potřeba infekce zaléčit antibiotiky, třeba i empiricky nasazenými.

Výskyt SJS je také spojován s určitými haplotypy HLA. Pokud je pacient nositelem genu s haplotypem např. HLA-A29, HLA-B12 nebo HLA-B*15:02, pak je u něj výskyt SJS po určitých léčích pravděpodobnější (1). Toto mohl být i případ naší pacientky, která prodělala SJS dvakrát po sobě v relativně krátkém časovém úseku po dvou různých antibiotikách, ve druhém případě bohužel s fatálním koncem.

V souvislosti s výskytem SJS lze komentovat i podání ostatní medikace. V rámci terapie SJS byly podány kortikosteroidy, jež mohou u pacientů se SJS snižovat mortalitu, na druhou stranu mohou svým mechanismem účinku také zhoršovat hojení tkáně, což je u pacientů se SJS zásadní (6). Role kortikosteroidů ještě není v rámci managementu SJS jasně definovaná, ale naši pacientce byly podány mimo jiné na doporučení dermatologa.

Dále byl, jak již bylo zmíněno, zaměněn více rizikový omeprazol za lansoprazol. Nicméně, je možné, že vyšší rizikovitost omeprazolu vychází pouze z jeho širšího používání.

ZÁVĚR

Tato kazuistika má upozornit na možný výskyt SJS, a to na jakémkoli typu oddělení. Je potřeba vždy postupovat rychle, jak v diagnostice, tak v léčbě a vysazení rizikových léčiv. Výhodou je v takových případech možnost konzultace oddělení klinické farmacie, protože klinický farmaceut může dodat podklady pro rozhodování v dalším postupu, zejména v komplikovanějších případech.

I přes veškerou snahu a příkladnou multioborovou spolupráci byl výstup kazuistiky fatální, na čemž se zřejmě

Tab. 1 Léky spojované s výskytem SJS (1)

| Kategorie | Léky |
|--|---|
| Silná asociace s výskytem SJS | <ul style="list-style-type: none"> • allopurinol • lamotrigin • sulfomethoxazol • karbamazepin • fenytoin • nevirapin • sulfasalazin • skupina sulfonamidových léčiv (kotrimoxazol) • oxikamy (piroxikam, meloxicam aj.) • fenobarbital • etorikoxib |
| Určitá souvislost s výskytem SJS | <ul style="list-style-type: none"> • diklofenak • doxycyklin • amoxicilin, ampicilin • levofloxacin • rifampicin |
| Suspektní souvislost s výskytem SJS | <ul style="list-style-type: none"> • pantoprazol, omeprazol • glukokortikoidy • tetrazepam • metamizol • levetiracetam |

podepsal vysoký věk pacientky, její polymorbidita, závažný akutní psychiatrický stav, komplikace v podobě uroinfekce a možná i genetická predispozice. Toto podezření na závažný nežádoucí účinek léčiva bylo elektronicky nahlášeno oddělení farmakovigilance Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL).

Seznam zkratk

| | |
|---------------|--|
| CRP | C-reaktivní protein |
| FDA | Úřad pro kontrolu léčiv a potravin (<i>Food and Drug Administration</i>) |
| HIV | virus lidské imunodeficiency |
| HLA | lidský leukocytový antigen |
| IL | interleukin |
| NK | přirozený zabíječ (<i>natural killer</i>) – buňka |
| NSAIDs | nesteroidní protizánětlivé léky |
| PPIs | inhibitory protonové pumpy |
| SJS | Stevensův-Johnsonův syndrom |
| SÚKL | Státní ústav pro kontrolu léčiv |
| TEN | toxická epidermální nekrolýza |
| TK | krevní tlak |

Literatura

- 1. High WA.** Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: pathogenesis, clinical manifestation and diagnosis. *UpToDate*, 2018.
- 2. Wang L, Mei XL.** Retrospective analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in 88 Chinese patients. *Chin Med J* 2017; 130: 1062-1068.
- 3. Noor MS, Paracha MM, Khan HA.** Causative factors and clinical outcome in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Postgrad Med Inst* 2017; 31(2): 184-187.
- 4. Papay J, Yuen N, Powell G, et al.** Spontaneous adverse events reports of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: detecting association with medication. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; 21: 280-296.
- 5. Tacco-Tussardi I.** Microbiological findings and antibacterial therapy in Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis patients from a Swedish Burn Centre. *J Cutan Pathol* 2017; 44: 420-432.
- 6. Barrick C, Macatuno E.** Progressive rash, oral lesions, and history of antibiotic use in 17-year-old boy: Stevens-Johnson Syndrome: a case report. *Clin Paediatr* 2014; 53(11): 1101-1105.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

PharmDr. Ivana Tašková

Pracoviště klinické farmacie
Psychiatrická nemocnice Bohnice
Ústavní 91, 181 02 Praha 8
Tel.: 284 016 184
e-mail: taskova.ivana@gmail.com

Spánek a jeho poruchy v neurologii

Karel Šonka

Neurologická klinika a Centrum klinických neurovůd 1. LF UK a VFN v Praze

Čas. Lék. čes. 2019; 158: 318–320

SOUHRN

Poruchy spánku jsou důležitými příznaky neurologických nemocí a mnoho takzvaně primárních poruch spánku má neurologickou podstatu. Rozvoj medicíny, dostupnost vyšetřování spánku a pokrok v léčbě poruch spánku způsobil, že péče o neurologické nemocné zahrnuje i problémy související se spánkem. Navíc poruchy spánku mohou být rizikovými faktory neurologických nemocí (například obstrukční spánková apnoe pro cévní mozkovou příhodu) nebo jejich prodromálním stadiem (porucha chování v REM spánku je jeden z prvních příznaků synukleinopatií). Článek dává velmi stručný přehled o poruchách spánku ve vztahu k neurologickým nemocem a naopak.

KLÍČOVÁ SLOVA

spánek, poruchy spánku, neurologie

SUMMARY

Šonka K. Sleep and its disturbances in neurology

Sleep disturbances are important symptoms of neurological diseases and some so-called primary sleep disorders have a neurological nature. The development of medicine, the availability of sleep investigations and progress in the treatment of sleep disorders have caused that the care of neurological illness includes sleep-related problems. In addition, sleep disorders can be risk factors for neurological diseases (for example obstructive sleep apnea for stroke) or their prodromal stage (REM sleep behavior disorder is one of the first symptoms of sleep synucleinopathies). The article gives a very brief overview of sleep disorders in relation to neurological diseases and vice versa.

KEYWORDS

sleep, sleep disorders, neurology

ÚVOD

Neurologie vnímala do druhé poloviny 20. století změny trvání spánku jako příznak (např. nitrolební expanze, zánětlivost mozku), případně jako vyvolávající faktor migrenózního či epileptického záchvatu. Z tohoto nazírání se vymykala pouze narkolepsie a syndrom neklidných nohou – Willisova a Ekbohmova choroba (RLS-WED). Diagnóza narkolepsie, která byla popsána již v 19. století, byla dlouhou dobu mylně stanovována i v případě denní spavosti jiného původu. Naopak RLS-WED (známý pod jinými názvy) byl do nedávné doby považován za naprostou raritu, přestože je nejčastější extrapyramidovou nemocí.

Některé běžné nemoci jako somnambulismus zůstávaly bez systematického zájmu jakéhokoliv medicinského oboru. Změny kvality spánku, behaviorální projevy během spánku a změny trvání spánku jiné etiologie než narkolepsie byly zahrnuty mezi základní neurologické symptomy až v posledních desetiletích díky pokroku neurovůd, interdisciplinaritě a možnostem rutinního vyšetřování spánku a léčení některých jeho poruch. Následující stať ukazuje poruchy spánku s těsným vztahem k neurologickým chorobám.

NADMĚRNÁ SPAVOST, NEMOCI S NADMĚRNOU DENNÍ SPAVOSTÍ

K poznání tzv. centrálních hypersomnií (jejich hlavním příznakem jsou nadměrná spavost nebo prodloužený spánek, pokud nejsou způsobeny nekvalitním nočním spánkem) významně přispěl ve druhé polovině 20. století český neurolog Bedřich Roth (1). Narkolepsie – nejdůležitější onemocnění této skupiny chorob – byla považována za jednu nozologickou jednotku s více či méně vyjádřenou symptomatologií (s pří-

tomností nebo bez přítomnosti kataplexie). Objev deficitu hypokretinu (orexinu) u narkolepsie s kataplexií a naopak nesnížená hladina hypokretinu u narkolepsie bez kataplexie vedly k ustanovení dvou různých nemocí s různou etiopatogenezí, jež mají velice podobný vzorec denní spavosti (2).

Narkolepsie s kataplexií se moderně nazývá narkolepsie 1. typu (NT1). Jejím patofyziologickým podkladem je ztráta hypokretinových neuronů v laterálním hypotalamu. Jejich vymizení postihuje pouze jedince s genetickou dispozicí (projevuje se přítomností alely HLA DQB1*06:02) a je zřejmě důsledkem jednorázové autoimunitní reakce proti hypokretinovým neuronům, pro což přibývá nepřímých důkazů (3). Naopak etiopatogeneze a patofyziologie narkolepsie bez kataplexie, jejímž moderním názvem je narkolepsie 2. typu (NT2), je nadále neznámá stejně jako u idiopatické hypersomnie, kterou jako první popsal v souvislosti se spánkovou opilostí právě Bedřich Roth (4).

Poslední akceptovaný koncept idiopatické hypersomnie zastřešuje touto diagnózou všechny nemocné s nadměrnou spavostí, ať se jedná o prostou zvýšenou tendenci spát/usínat v denní době nespĺňující kritéria pro narkolepsii – nepřítomnost REM spánku brzy po usnutí – nebo o prodloužené trvání spánku (2). Jedná se o rozdílné pojetí od Rothova konceptu dvou typů idiopatické hypersomnie – jeden s dlouhým nočním spánkem a obtížným probuzením (polysymptomatická forma) a druhý bez prodlouženého spánku a jiných symptomů (monosymptomatická forma).

Některé studie včetně našich (5) ukazují, že samostatnou dobře definovanou nozologickou jednotku tvoří jen jinak nevysvětlená potřeba spát dlouho s obtížným probuzením a spánkovou opilostí (dle Rothova konceptu polysymptomatická forma). Nemocní s tendencí spát v denní době bez

prodlouženého trvání spánku a bez přítomnosti REM spánku po usnutí mají spíše nemoc (nebo nemoci) jiné etiologie, blízkou (blízké) NT2. Tomu napovídá i omezená reprodukovatelnost základního diagnostického vyšetření centrálních hypersomnií – testu mnohočetné latence usnutí – u NT2 a idiopatické hypersomie, zatímco u NT1 stejný test v čase podává stabilní výsledky (6). Management nemocí s nadměrnou denní spavostí se zlepšuje s novými léky (oxybátem sodným, pitolisantem a solriamfetolem) (3, 7).

Nadměrná spavost se vyskytuje u Parkinsonovy nemoci, více u mužů, u pacientů s delším trváním nemoci a dalšími nonmotorickými příznaky (8). Spavost vyžaduje i dopaminergní léčbu zejména agonisty dopaminu (9), což jsou základní léky na Parkinsonovu nemoc. Spavost postihuje také nemocné s multisystémovou atrofií (MSA), s demencí s Lewyho tělísky (10) a s Wilsonovou nemocí (11). Mozkomíštní roztroušená skleróza (RS) vyvolává u mnoha pacientů únavu, která se obtížně diferencuje od spavosti; oba symptomy se často vyskytují společně. Samostatná spavost však u RS přítomna nebývá (12). Spavost je samozřejmě častá u nemocí, které jsou provázeny obstrukční spánkovou apnoí (OSA) (viz níže).

ZKRÁCENÍ SPÁNKU, INSOMNIE

Chronické zkrácení trvání spánku ve smyslu insomnie (ve studiích jsou definovány různě) má nepříznivý vliv na mnoho neurologických nemocí včetně neurodegenerativních a kognitivních a epilepsie. Insomnie je také častou komorbiditou neurologických nemocí, ale podrobnější výklad přesahuje rozsah a zaměření tohoto sdělení.

PORUCHY DÝCHÁNÍ VE SPÁNKU

Z poruch dýchání ve spánku (SRBD – *sleep-related disorder breathing*) je nevyznamnější OSA pro vysokou prevalenci (podle různých studií dosahuje od 2 do 24 %), pro významné a časté zdravotní a společenské důsledky a protože od 80. let 20. století je k dispozici její efektivní léčba. Nadměrná denní spavost je důležitý denní příznak OSA, kterého si však nemocní nemusí být vůbec vědomi. Spavost při OSA se považuje za významné riziko dopravní nehodovosti. Kognitivní příznaky při OSA jsou také známy několik desetiletí a bylo předmětem diskusí, zda jsou pouze reverzibilní důsledkem nekvalitního spánku, nebo jsou také projevem strukturální změny mozku navozené OSA.

Nové neurobiologické objevy ukazují, že OSA vyvolává nevratné změny v mozku. Dále facilituje ukládání amyloidu beta, a tím zvyšuje riziko rozvoje mírné kognitivní dysfunkce a Alzheimerovy nemoci. Některé práce naznačují, že OSA představuje rovněž samostatný rizikový faktor Parkinsonovy nemoci. OSA a další SRBD jsou také časté u multisystémové atrofie; použití základní léčebného prostředku OSA – trvalého přetlaku u dýchacích cestách (CPAP) – zpomaluje progresi MSA. OSA je tak nyní považována za rizikový faktor širokého okruhu neurodegenerativních nemocí (13). Zlepšení kognitivního výkonu u nemocných s OSA metodou CPAP je doloženo mnoha publikacemi včetně nedávné české studie (14).

Poslední dvě dekády přinesly důkazy, že OSA zvyšuje riziko cévní mozkové příhody (CMP) (15). Naopak CMP zřejmě OSA akcentuje, nebo dokonce vyvolává. Dle recentní metaanalýzy byla v akutní a subakutní fázi po CMP prevalence SRBD s indexem apnoe-hypopnoe (AHI) > 5/hod (hranice

normálního dýchání ve spánku) 71 % (95% interval spolehlivosti [CI] 66,6–74,8 %) a AHI > 30/hod (těžká OSA) 30 % (95% CI 24,4–35,5 %). Po roce od CMP se intenzita OSA snižuje (16). Vliv případné léčby OSA metodou CPAP po CMP není dostatečně dokumentován, protože chybějí kvalitní studie.

OSA zřejmě patří mezi provokační faktory epileptického záchvatu prostřednictvím spánkové deprivace, fragmentace spánku, mozkové hypoxie a změn v mozku (13, 17). CPAP v malých studiích zlepšoval kompenzaci epilepsie u nemocných s OSA (13). OSA vyvolává typicky ranní bolest hlavy, která mizí léčbou CPAP a v poslední klasifikaci bolestí hlavy je uvedena jako samostatná nozologická jednotka.

U pacientů s RS má OSA, ale i centrální spánková apnoe vyšší prevalenci než v běžné populaci (12).

Poruchy dýchání ve spánku u nemocných s neuromuskulárními nemocemi (Duchenneovou svalovou dystrofií, spinální muskulární atrofií, amyotrofickou laterální sklerózou a dalšími) jsou časté a mají být vyhledávány, protože se ukazuje, že jejich léčba může přispět k prodloužení a zlepšení kvality života (18, 19). Péče o tyto nemocné je však podstatně náročnější než péče o jinak zdravé nemocné s OSA a vyžaduje pokročilejší technologie; bohužel není k dispozici v dostatečné míře ani v řadě rozvinutých zemí (19).

PORUCHY CIRKADIÁNNÍHO RYTMU

Abnormity cirkadiánního rytmu jsou u Alzheimerovy nemoci známy již dlouho; vžil se pro ně termín *sundowning*, který znamená insomnií, noční agitaci podobnou deliriu s opouštěním lůžka. Nemocní s Alzheimerovou nemocí mívají nepravidelný spánek, noční nespavost, jejich spánek netrvá déle než 4 hodiny a vyskytuje se kdykoli v průběhu 24hodinového cyklu. Poslední roky ukázaly, že jde o důsledek hypotalamické dysfunkce (20), proto je u těchto stavů prospěšné podávat melatonin na noc a zajistit expozici nemocného intenzivnímu světlu ve dne a naopak tmě v noci, což je ovšem zejména v pečovatelských domech a gerontopsychiatrických odděleních složitě dodržet.

PORUCHY POHYBU VÁZANÉ NA SPÁNEK

Nejdůležitější poruchou pohybu vázanou na spánek je syndrom neklidných nohou neboli Willisova-Ekbomova choroba (RLS-WED), s prevalencí u populace s evropskými kořeny 5–10 %, z čehož pravidelnou léčbu potřebuje asi třetina až polovina z nich (21). RLS-WED tak představuje velmi časté neurologické onemocnění. Léčba agonisty dopaminu, opiáty, agonisty receptorů $\alpha 2\delta$ a v případě sníženého ferritinu v plazmě suplementací železa je ve většině případů velmi úspěšná.

RLS-WED se v neurologii uplatňuje v diferenciální diagnostice – neuropatické bolesti, akatizie, kořenových syndromů, poruch pozornosti s hyperaktivitou a dalších stavů – a také je častou komorbiditou jiných neurologických onemocnění, například RS (12, 22), Parkinsonovy nemoci (23) a funkčních poruch hybnosti (24).

V 50. letech 20. století se ukázalo, že nemocní s RLS trpí ve spánku periodickými pohyby končetinami (PLMS). Je to méně známá afekce, které si nemocný nebývá vědom, ale často přispívá k fragmentaci nočního spánku. PLMS však postihují nejen kvalitu spánku, v některých případech je každý jednotlivý pohyb (jichž za noc bývají až stovky) provázen malou aktivací sympatiku, tedy zvýšením srdeční frekvence, případně krevního tlaku. Některé práce naznačovaly, že RLS-

-WED tímto mechanismem zvyšuje riziko kardiovaskulárních příhod včetně CMP, ale nedávná metaanalýza to nepotvrdila s dodatkem, že není možné dokonale oddělit RLS od vlivu dalších faktorů (25). PLMS se vykytují také u Parkinsonovy nemoci.

PARASOMNIE

Parasomnie jsou abnormní stavy, které se vyskytují při usínání, během spánku nebo při probouzení. Projevují se tělesnými symptomy (různě složitými pohyby, komplexním automatickým jednáním, mimovolní mikcí, přechodnou obrnou), psychickými prožitky (emocemi, změněným vnímáním, sněním) a aktivací autonomního systému. K těmto příznakům dochází bez současného dosažení bdělosti a chování probíhá mimo volní kontrolu. Zahrnují poruchy probouzení z NREM spánku (somniaambulismus, noční děs, spánkovou inerci, poruchu příjmu potravy vázanou na spánek), parasomnii související s REM spánkem, mezi něž se řadí mimo jiné porucha chování v REM spánku (RBD), a poruchy, které nepatří ani do jedné z těchto dvou kategorií.

Z neurologického hlediska je nejvýznamnější parasomnií RBD, kterou charakterizuje nedostatečná atonie v REM spánku a chování podle snového obsahu. RBD byla popsána v roce 1986 (26) a již o 10 let později stejní autoři zjistili, že nemocné s RBD často postihuje Parkinsonova nemoc, demence s Lewyho tělísky nebo MSA, tedy nemoci s ukládáním patologicky konformovaného alfa-synukleinu v mozku. RBD je nyní považována za nejvýznamnější symptom prodromálního stadia synukleinopatií (27). Zatím nemáme léčivo, které by progresi neurodegenerace při synukleinopatii zastavilo nebo zpomalilo, ale lze očekávat, že v blízké budoucnosti bude k dispozici a pak je vhodné podat právě nemocným s RBD před rozvojem parkinsonského syndromu a demence.

ZÁVĚR

Přiměřeně dlouhý a strukturovaný spánek ve správnou dobu je nutný pro optimální činnost mozku a pro fyziologické stárnutí bez zvýšeného rizika pozdějšího vzniku nemocí mozku.

Zjišťování symptomů naznačujících eventuální poruchu spánku je nedílnou součástí neurologického vyšetření, protože mnohé z výše zmíněných nemocí nebo symptomů je možné v současnosti efektivně léčit.

Poděkování

Grantová podpora: Progress Q27/LF1.

Literatura

1. Nevšimalová S. Spánková medicína v odkazu doc. MUDr. Bedřicha Rotha, DrSc. *Časopis lékařů českých* 2019; 158: 167–169.
2. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed. *American Academy of Sleep Medicine*, Darien, 2014.
3. Szabo ST, Thorpy MJ, Mayer G et al. Neurobiological and immunogenetic aspects of narcolepsy: Implications for pharmacotherapy. *Sleep Med Rev* 2019; 43: 23–36.
4. Roth B. Spánková opilost a spánková obrna. *Československá neurologie* 1956; 19(1): 48–58.
5. Šonka K, Šusta M, Billiard M. Narcolepsy with and without cataplexy, idiopathic hypersomnia with and without long sleep time: a cluster analysis. *Sleep Med* 2015; 16(2): 225–231.

6. Ruoff C, Pizza F, Trotti LM et al. The MSLT is repeatable in narcolepsy type 1 but not narcolepsy type 2: a retrospective patient study. *J Clin Sleep Med* 2018; 14(1): 65–74.
7. Šonka K. Pharmacological treatment of excessive daytime sleepiness. In: Overeen S., Reading P (eds.). *Sleep disorders in neurology. A practical approach*. 2nd edition. *John Wiley & Sons*, Oxford, 2018: 73–82.
8. Cochen De Cock V, Bayard S, Jaussent I et al. Daytime sleepiness in Parkinson's disease: a reappraisal. *PLoS One* 2014; 9(9): e107278.
9. Tholfsen LK, Larsen JP, Schulz J et al. Development of excessive daytime sleepiness in early Parkinson disease. *Neurology* 2015; 85(2): 162–168.
10. Chwiczczuk L, Breiwe M, Hynninen M et al. Higher frequency and complexity of sleep disturbances in dementia with Lewy bodies as compared to Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis* 2016; 16(3–4): 152–160.
11. Nevšimalová S, Bušková J, Brůha R et al. Sleep disorders in Wilson's disease. *Eur J Neurol* 2011; 18(1): 184–190.
12. Kimbrough DJ, Braley TJ. Sleep and multiple sclerosis. In: Miglis MG (ed.). *Sleep and neurologic disease*. *Academic Press*, London, 2017: 167–183.
13. Ferini-Strambi L, Lombardi GE, Marelli S, Galbiati A. Neurological deficits in obstructive sleep apnea. *Curr Treat Options Neurol* 2017; 19(4): 16.
14. Dostálová V, Koleckářová S, Kuška M et al. Effects of continuous positive airway pressure on neurocognitive and neuropsychiatric function in obstructive sleep apnea. *J Sleep Res* 2019; 28(5): e12761.
15. Catalan-Serra P, Campos-Rodríguez F, Reyes-Nunez N et al. Increased incidence of stroke, but not coronary heart disease, in elderly patients with sleep apnea. *Stroke* 2019; 50(2): 491–494.
16. Slonková J, Bar M, Nilius P et al. Spontaneous improvement in both obstructive sleep apnea and cognitive impairment after stroke. *Sleep Med* 2017; 32: 137–142.
17. Šonka K, Jukličková M, Pretl M et al. Seizures in sleep apnea patients: occurrence and time distribution. *Sborník lékařský* 2000; 101(3): 229–232.
18. Aboussouan LS, Mireles-Cabodevila E. Sleep-Disordered breathing in neuromuscular disease: diagnostic and therapeutic challenges. *Chest* 2017; 152(4): 880–892.
19. Radunovic A, Annane D, Rafiq MK et al. Mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 10: CD004427.
20. Hiller AJ, Ishii M. Disorders of body weight, sleep and circadian rhythm as manifestations of hypothalamic dysfunction in Alzheimer's disease. *Front Cell Neurosci* 2018; 12: 471.
21. Allen RP, Walters AS, Montplaisir J et al. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Arch Intern Med* 2005; 165(11): 1286–1292.
22. Vávrová J, Kemlink D, Šonka K et al. Restless legs syndrome in Czech patients with multiple sclerosis: an epidemiological and genetic study. *Sleep Med* 2012; 13(7): 848–851.
23. Moccia M, Erro R, Picillo M et al. A Four-year longitudinal study on restless legs syndrome in Parkinson disease. *Sleep* 2016; 39(2): 405–412.
24. Serranová T, Slovák M, Kemlink D et al. Prevalence of restless legs syndrome in functional movement disorders: a case-control study from the Czech Republic. *BMJ Open* 2019; 9(1): e024236.
25. Katsanos AH, Kosmidou M, Konitsiotis S et al. Restless legs syndrome and cerebrovascular/cardiovascular events: systematic review and meta-analysis. *Acta Neurol Scand* 2018; 137(1): 142–148.
26. Schenck CH, Bundlie SR, Ettinger MG, Mahowald MW. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep* 1986; 9(2): 293–308.
27. Postuma RB, Iranzo A, Hu M et al. Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a multicentre study. *Brain* 2019; 142(3): 744–759.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd
1. LF UK a VFN
Kateřinská 30, 120 00 Praha 2
Tel.: 224 965 568, 224 965 518
e-mail: karel.sonka@lf1.cuni.cz

Specifika spánku u žen a jeho poruch

Soňa Nevšimalová

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd 1. LF UK a VFN v Praze

Čas. Léč. Čes. 2019; 158: 321–322

SOUHRN

Odlišnosti spánku se objevují u děvčat již od raného dětství a pokračují v dospělosti i v pokročilém věku. Hormonální změny, jež provázejí ženy v reprodukčním věku od puberty přes střední věk až po menopauzu, výrazně ovlivňují spánek. Mohou vést k jeho fragilitě, i když nespavost v těhotenství a průběhu menopauzy má zpravidla multifaktoriální příčiny. Některé poruchy spánku, například spánková apnoe a syndrom neklidných nohou, jsou akcentovány menstruačním cyklem, těhotenstvím či obdobím přechodu a menopauzy.

KLÍČOVÁ SLOVA

spánek a pohlavní difference, puberta, menstruační cyklus, těhotenství, menopauza

SUMMARY

Nevšimalová S. Sleep and sleep-related disorders in women

There are sex differences in sleep from a very early age till adulthood and older age. The changing hormone profile across the reproductive life of a woman, from puberty through the reproductive period to the postmenopausal years, has a significant influence on sleep. Female hormones may lead to sleep disruption however, multiple factors play a role in insomnia during pregnancy as well as during menopause. Some sleep disorders, such as obstructive apnea and restless leg syndrome, are influenced by menstrual cycle, pregnancy and menopause.

KEYWORDS

sleep sex difference, puberty, menstrual cycle, pregnancy, menopause

ÚVOD

Pohlavní rozdíly ve spánku se objevují již od raného dětského věku. Děvčata spí již od kojeneckého věku zpravidla o něco déle a jejich spánkové rytmy se utvářejí s lehkým předstihem oproti chlapcům. Tyto difference se spolupodílejí i na převaze chlapců v riziku syndromu náhlého úmrtí (SIDS – *sudden infant death syndrome*). Vyšší potřeba spánku u děvčat přetrvává i do pozdějšího dětského věku, jejich spánek je souvislejší a obsahuje i více hlubších stadií synchronního (NREM) spánku. První riziko poruchy spánku a nespavosti může souviset s obdobím začátku menstruace. I v dospělosti přetrvává u žen lehce vyšší potřeba spánku, jejich spánek je kvalitnější a obsahuje více hlubších NREM stadií (1). Existují však fyziologické stavy, kdy jsou ženy náchylnější k poruchám spánku. Jde zejména o období menstruace, těhotenství, šestinedělí, laktace a přechodu (klimakteria).

MENSTRUAČNÍ CYKLUS A PORUCHY SPÁNKU

Problémy se spánkem se objevují zpravidla několik dnů až týden před menstruací, jsou součástí tzv. premenstruačního syndromu a mohou přetrvávat i během prvních dnů menstruace. Může jít buď o nespavost (insomni), nebo naopak zvýšenou potřebu spánku přes den, případně se objevují obě poruchy současně. K obtížím inklinují zejména ženy s výraznějším premenstruačním syndromem provázeným poruchami nálady a s bolestivou menstruací. Menstruační poruchy spánku jsou častější u starších žen a u žen pracujících na směny. Směnný provoz je rizikovým faktorem pro menstruační poruchy, zejména její nepravidelnost souvisí i s častějšími poruchami spánku (2).

TĚHOTENSTVÍ, ŠESTINEDĚLÍ A OBDOBÍ LAKTACE

Problémy se spánkem se objevují často již na počátku těhotenství a v jeho průběhu se prohlubují. Již v prvních

měsících těhotenství se spánek pod vlivem hormonálních změn změkčuje, častější jsou noční probuzení a ženy jsou přes den unavené a ospalé. Noční porucha spánku může být ovlivněna i stresovými faktory při nechtěném těhotenství, nauzeou, zvracením, častějším močením nebo jiným tělesným dyskomfortem.

V druhém trimestru zpravidla mizejí zažívací potíže narušující spánek, snižuje se pocit únavy i denní ospalost. Ke konci období se však objevují pohyby plodu, někdy i mimovolné kontrakce dělohy; spánek se změkčuje, ubývá hlubokých stadií NREM spánku, a proto je spánek i méně osvěžující.

U naprosté většiny těhotných žen je noční spánek ve třetím trimestru neklidný, přerušovaný četnými probuzeními, na kterých se podílí časté nucení k močení, křeče nohou, pocit obtížného dýchání, bolesti zad či napětí v prsou. V důsledku změkčení spánku a častějších probouzecích reakcí si ženy uvědomují i sny, někdy velice živé. Až u dvou třetin těhotných žen je přítomná denní spavost a únava, na níž se podílí i nekvalitní noční spánek (3).

Těhotenství může být provázeno i dalšími poruchami spánku, které se zvyrazňují v jeho průběhu. Přibližně u 20 % žen se objevuje syndrom neklidných nohou. Jde o nepříjemné až bolestivé pocity v dolních končetinách, jež se objevují v klidu a nutí k pohybu (chůzi, masážím apod.), který na chvíli obtíže zmírní. Nepříjemné pocity se objevují ve večerních hodinách, brání usnutí, nebo dokonce budí těhotné ze spánku. K vzniku poruchy přispívá deficit železa (ferritinu), kyseliny listové, častá je i genetická dispozice.

K velmi častým projevům v těhotenství patří chrápání nebo jiné poruchy dechových funkcí včetně spánkové apnoe, tj. přerušovaného dýchání se zástavou dechu, často na desítky vteřin. Na vzniku spánkové apnoe se podílí nárůst váhy – nadváha až obezita a snížená kapacita plic, která kontrastuje se zvýšenou dechovou frekvencí. Nepříznivý vliv má i aktivní či pasivní kuřáctví. V průběhu noci přispívá k jejich vzniku poloha na zádech, překrvení nosní sliznice a přerušovaný

spánek. Spánková apnoe je často spojena se zvýšeným krevním tlakem, zvýšeným odpadem bílkovin močí, a bývá tedy součástí preeklampsie. Častou komplikací ohrožující stav nenarozeného dítěte je i těhotenská cukrovka (4).

Po porodu zpravidla mizí jak syndrom neklidných nohou, tak i spánková apnoe, noční spánek je však rušen kojením a péčí o narozené dítě. Přetrvává proto denní únava, jež je dána nejen deficitním nočním spánkem, ale i krevní ztrátou při porodu. Spánková deprivace přispívá k přetrvávání nadváhy či obezity a k vzniku poruch nálad. Více než polovina žen má po porodu výkyvy nálady. Jejich nejzávažnějším projevem je poporodní deprese, která se může manifestovat kdykoli v prvních 6 měsících po porodu a postihuje až 10 % žen (5).

KLIMAKTERIUM A OBDOBÍ MENOPAUZY

Období přechodu pomalu nastupuje kolem 40. roku věku a hormonální změny končí až téměř po 20 letech pozvolného vyhasínání hormonální aktivity. Ženy mají v tomto období až dvakrát více spánkových problémů než dříve.

Nejčastějším z nich je insomnie daná obtížným usínáním, nekvalitním spánkem nebo probouzením v časných ranních hodinách. Na obtížích se podílí hormonální dysbalancí navozené návaly a noční poty. Diskutabilní je zmírnění obtíží hormonální terapií, která sekundárně zlepšuje i noční spánek. Důsledkem nekvalitního spánku je zvýšená denní ospalost a únava.

Klimakterium je spojeno i s rizikem vzniku poruch funkce štítné žlázy, nárůstem váhy a depresemi. Nejzávažnějším rizikem po menopauze je vznik obezity, hypertenze a spánkové apnoe, které jsou navzájem propojeny (6). Nárůst váhy je spojen se zvyšujícím se věkem a snižující se fyzickou aktivitou a je přímo úměrný zvyšujícímu se riziku spánkové apnoe. Rovněž vznik hypertenze je časově vázán na menopauzu a úzce souvisí s obezitou a spánkovou apnoí, a tedy i s rozvojem metabolického syndromu. Do obrazu metabolického syndromu dále patří porucha inzulínové rezistence až cukrovka a porucha lipidového spektra.

U starších žen může být spánek rušen i bolestivými stavy (např. při artróze kyčelního kloubu) a až 15 % žen trpí syndromem neklidných nohou, který prodlužuje usínání

a způsobuje noční probouzení. Jeho výskyt je přímo úměrný počtu předchozích těhotenství a narozených dětí (7).

Spánková apnoe i syndrom neklidných nohou jsou ovšem onemocněním snadno léčitelná, a je proto zbytečné, aby ženám ztěžovala život. Spánková apnoe je navíc výrazným rizikem kardiovaskulárního postižení, a tím i předčasného úmrtí.

Poděkování

Grantová podpora: Progress Q27/LFI.

Literatura

1. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C et al. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep* 2004; 27: 1255–1273.
2. Driver HS, Sloan EP. Sleep and sleep disorders in women. In: Chokroverty S (ed.). *Sleep Disorders Medicine. Basic Science, Technical Considerations and Clinical Aspects*. Springer, New York, 2017: 1159–1174.
3. Balsearak BI, Lee K. Sleep disturbances and sleep-related disorders in pregnancy. In: Kryger MH, Roth Z, Dement WC (eds.). *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 5th edition. Elsevier Saunders, 2011: 1572–1586.
4. Hall MH, Okun ML, Sowers M, et al. Sleep is associated with the metabolic syndrome in a multiethnic cohort of midlife women: the SWAN sleep study. *Sleep* 2012; 35: 783–790.
5. Okun ML, Luther J, Prather A et al. Changes in sleep quality but not hormones predict time to postpartum depression recurrence. *Affective Dis* 2011; 130: 378–384.
6. Lee KA, Moe KE. Menopause. In: Kryger MH, Roth Z, Dement WC (eds.). *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 5th edition. Elsevier Saunders, 2011: 1592–1601.
7. Šonka K. *Syndrom neklidných nohou*. 2. vydání. Maxdorf, Praha, 2008.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

prof. MUDr. Soňa Nevšímalová, DrSc.

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd

1. LF UK a VFN

Kateřinská 30, 120 00 Praha 2

Tel.: 224 965 562

e-mail: sona.nevsimalova@lf1.cuni.cz

Význam spánkové medicíny v pediatrii

Soňa Nevšimalová, Iva Příhodová

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd 1. LF UK a VFN v Praze

Čas. Lék. čes. 2019; 158: 323–327

SOUHRN

Kvalitní spánek má nesmírný význam pro rozvoj dětského mozku i synaptické plasticity mozkových struktur. Existují jednoznačné důkazy, že jednotlivá stadia spánku se uplatňují při procesu učení, způsobu chování, vývoji řeči, jemné motoriky i intelektových funkcí dítěte. Poruchy spánku jsou v dětském věku velmi časté a mají řadu interních, neurologických a psychiatrických komorbidit. Spánkové problémy se netýkají pouze samotného dítěte, zpětně ovlivňují život celé rodiny. Nezbytná je tedy snaha o včasnou diagnostiku i správnou léčbu. Článek popisuje nejčastější poruchy spánku a bdění v různých věkových skupinách dětí – zahrnuje kojenecký a batolací věk, předškolní a školní děti i dospívající. Zabývá se problematikou dětské insomnie, poruch dýchání ve spánku, parasomnií, posunu cirkadiálního rytmu i centrálních hypersomnií.

KLÍČOVÁ SLOVA

poruchy spánku, kojenci, batolata, předškolní věk, školní věk, dospívající, poruchy dýchání ve spánku, nespavost, parasomnie, poruchy cirkadiálního rytmu, centrální hypersomnie

SUMMARY

Nevšimalová S., Příhodová I.

Sleep medicine consequence for pediatricians

Sleep quality in children is extremely important for brain development and synaptic plasticity during further life. There is considerable evidence that different sleep stages have a role to play in learning, behavior, speech development, motor coordination and intellectual capacity. Sleep disturbances in children are highly prevalent and have medical, neurological and psychiatric comorbidities. Sleep problems have a major impact not only on the child, but they affect the whole family's health and well-being. The early diagnosis and correct treatment is therefore necessary.

The paper describes the most frequent disorders of sleep and vigilance in different children's age groups: infants and toddlers, pre-school and school children and adolescents. The attention is focused to childhood insomnia, breathing sleep disorders, parasomnia, delayed circadian rhythm as well as hypersomnia.

KEYWORDS

sleep disorders, infants, toddlers, preschool age, school age, adolescents, sleep disorders of breathing, insomnia, parasomnia, circadian rhythm disorder, central hypersomnia

ÚVOD

Kvalitní spánek má nesmírný význam pro duševní i tělesný rozvoj dítěte v každém věku. Uplatňuje se v rozvoji synaptické plasticity mozkových struktur, a má tak rozhodující význam pro vývoj řeči, chování, jemné motoriky, učení i intelektových funkcí. Poslední studie ukazují, že jsou to zejména hlubší stadia NREM spánku (*non-rapid eye movement*) a jeho vřetenová aktivita, které se uplatňují v procesu učení a rozvoji intelektových funkcí (1).

Spánek v nejranějším věku je však odlišný od jeho struktury v pozdějším období. V novorozeneckém a raném kojeneckém věku rozlišujeme:

- aktivní spánek, který je předchůdcem REM (*rapid eye movement*) spánku;
- klidný spánek, z něhož se později diferencuje NREM;
- indiferentní spánek, který tvoří značné procento spánkové aktivity, a později zaniká.

V kojeneckém věku dochází k postupné maturaci spánkových grafoelementů – objevuje se vřetenová aktivita, vertexové ostré vlny a K-komplexy a NREM spánek se postupně prohlubuje. S postupující produkcí spánkového hormonu melatoninu dochází i k diferenciaci cirkadiálního rytmu. Zatímco u novorozenců a nejmenších kojenců cyklizace spánku probíhá po celých 24 hodin, přibližně od 3. měsíce dochází k přesunu delších úseků spánku do nočních hodin a větších úseků bdělosti do dne. Trifázický spánek starších kojenců

a batolat, spících ještě i dopoledne, je postupně nahrazen spánkem bifázickým a od 3–5 let, kdy odpadá i odpolední spánek, je spánkem monofázickým (2).

U batolat a předškolních dětí je vyjádřena tendence k předčasnému usínání i probouzení (tzv. předčasná fáze spánku a bdění), u školních dětí dochází k časové normalizaci rytmů spánek – bdění, zatímco v adolescenci je naopak tendence k pozdnímu usínání i probouzení (tzv. zpožděná fáze spánku a bdění). V tomto období je i u zdravých dětí zvýšená potřeba spánku. Vývoj cirkadiální preference s oddělením ranního či večerního typu se u dětí objevuje mezi 6. a 12. rokem, rozvoj poruchy cirkadiálních rytmů – syndrom zpožděné fáze spánku – je typický pro adolescenci (věk 12–18 let). Tab. 1 ilustruje potřebu délky spánku u dětí v závislosti na jejich věku (upraveno dle: 3).

Tab. 1 Doporučené trvání spánku pro dětský věk (podle: American Academy of Sleep Medicine, 2016)

| Věkové rozmezí | Doporučená délka spánku (hodiny) |
|------------------|----------------------------------|
| Do 4 měsíců | velká variabilita |
| 4 měsíce – 1 rok | 12–16 |
| 1–2 roky | 11–14 |
| 3–5 let | 10–13 |
| 6–12 let | 9–12 |
| 13–18 let | 8–10 |

Chronická spánková deprivace u starších dětí, a zejména u dospívajících se stává celosvětovým problémem, který narůstá hlavně ve vyspělých zemích. Do značné míry je způsobena volní restrikcí doby spánku používáním elektronických přístrojů a sociálními vlivy.

V důsledku nedostatečně dlouhého nebo nekvalitního spánku dochází ke zhoršení kognitivních funkcí (paměti, koncentrace, abstraktního myšlení a exekutivních funkcí zahrnujících plánování a řešení úkolů) s následným zhoršením školního prospěchu, objevují se poruchy chování (hyperaktivita, impulzivita) – sociální problémy, změny nálady a emoci (podrážděnost, agresivita, úzkostnost, labilita nálady), je zvýšené riziko rozvoje deprese a výskytu nehod a zranění. Zkrácení délky spánku na ≤ 8 hodin v období dospívání je spojeno se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek a pokusů o sebevraždu (3). Deficit hlubokého delta spánku vede k poruchám imunity a častější nemocnosti. V důsledku nedostatečné sekrece růstového hormonu, který je vázán na hluboká stadia NREM spánku, může dojít i k růstové retardaci. Zkracování doby spánku u dětí je dááno do souvislosti také s výskytem hypertenze a diabetu 2. typu (3).

Spánkové poruchy u dětí podle výskytu longitudinálních studií souvisí s výskytem psychických potíží v pozdějším věku. Spánkové poruchy (problémy s usnutím, kratší doba spánku) v předškolním věku jsou spojeny s vyšším výskytem deprese a úzkostné poruchy v dospívání a dospělosti a jsou považovány také za rizikový faktor užívání návykových látek.

Epidemiologické studie ukazují, že u dětí se špatným školním prospěchem se častěji vyskytuje nespavost, poruchy dýchání ve spánku a periodické pohyby končetinami. Kombinace příznaků hyperaktivity, nesoustředěnosti a impulzivity může napodobovat diagnózu poruchy pozornosti s hyperaktivitou (ADHD – *attention deficit hyperactivity disorder*) (4). Poruchy dýchání ve spánku bývají rovněž spojeny se zhoršením školního prospěchu, závažné je i riziko předčasného rozvoje aterosklerózy s následným vznikem kardiovaskulárních onemocnění. Zvýšená denní spavost je u dětí často přehlížena nebo považována za lenost, nedostatek inteligence a motivace (5). Diagnostickým problémem bývají i poruchy cirkadiálního rytmu, zejména syndrom pozděné fáze spánku a bdění. Důsledkem bývá obtížné probuzení, pozdní příchody do školy, únava a ospalost při vyučování. Obtížné večerní usínání kompenzují adolescenti užíváním hypnotik, někdy i alkoholem či drogami.

Vznik specifických poruch spánku je částečně vázán na věk dítěte, a proto se v další části zaměříme na nejčastější

poruchy spánku dle věkových kategorií: u kojenců a batolat, u dětí předškolního a školního věku a u adolescentů. Jejich přehled shrnuje tab. 2.

NEJČASTĚJŠÍ PORUCHY SPÁNKU U KOJENCŮ A BATOLAT

RESPIRAČNÍ PORUCHY VÁZANÉ NA SPÁNEK

Primární centrální apnoe novorozenců a kojenců se projevuje protrahovanými, převážně centrálními apnoickými pauzami. Apnoe jsou obvykle spojené s poruchou vitálních funkcí v podobě hypoxemie, bradykardie a s nutností intervence se stimulací či resuscitací dítěte. Může být také patrná porucha prokrvení (cyanóza, bledost) nebo svalová hypotonie. Souvislost mezi primární centrální apnoí novorozenců a událostí ohrožující život kojence (ALTE – *apparent life-threatening event*) či syndromem náhlého úmrtí kojence (SIDS – *sudden infant death syndrome*) nebyla prokázána (6). Od apnoe je nutné odlišit periodické dýchání, které je v novorozeneckém věku normální. Rovněž krátké centrální apnoe vázané na REM spánek jsou v novorozeneckém věku běžné a nejsou spojeny s bradykardií ani hypoxemií.

U nedonošených dětí jsou primární centrální apnoe velmi časté a jejich výskyt úzce souvisí s gestačním věkem dítěte. Projevují se protrahovanými, převážně centrálními apnoemi (≥ 20 s) nebo kratšími zástavami dechu, jež jsou spojeny s bradykardií, cyanózou či bledostí. S narůstajícím gestačním věkem klesá jejich frekvence i délka, takže ve 40. týdnu je naprostá většina dětí již bez těchto příznaků (7).

SYNDROM NÁHLÉHO ÚMRTÍ KOJENCE (SIDS)

Syndrom náhlého úmrtí kojence je dramatickou událostí, která se odehraje v průběhu spánku a postihuje kojence nejčastěji ve 2.–4. měsíci jejich věku. Patří k nejčastějším příčinám úmrtí v kojeneckém věku. K tomu dochází v naprosté většině případů do 6. měsíce, nejčastěji mezi půlnocí a 9. hodinou ranní. Úmrtí je náhlé a nečekané a jeho příčinu se nepodaří pitvou objasnit (6).

Hlavními patofyziologickými mechanismy SIDS jsou nedostatečná maturace a abnormality serotoninergních struktur v prodloužené míše. Tento systém reguluje vitální funkce (kromě dýchání, akce srdeční a krevního tlaku řídí také průsvit dýchacích cest a probouzení reakce) a startuje obranné mechanismy včetně probuzení. Pokud nedojde včas k probuzení, nastává riziko SIDS. V kritickém období 2.–4. měsíce fyziologicky klesá rovněž produkce hypokretinu (orexinu), který se aktivně podílí na probouzení mechanismech (8).

Příčina SIDS je multifaktoriální – hlavními rizikovými faktory jsou:

1. rizikové dítě (s funkčními či strukturálními odchylkami v oblasti kmenových center zodpovědných za autonomní regulaci a probouzení reakce ze spánku);
2. kritické věkové období v prvních 6 měsících kojeneckého věku, kdy probíhá ve spánku intenzivní rozvoj homeostatických mechanismů;
3. řada prenatálních, perinatálních i postnatálních faktorů, mezi něž patří například kouření matky během těhotenství, abúzus drog a alkoholu, nízký věk matky a krátké intervaly mezi jednotlivými porody, komplikované těhotenství nebo předčasný porod. Hlavním postnatálním rizikovým faktorem SIDS je poloha dítěte na bříšku v průběhu spánku, která až 20násobně zvyšuje riziko jeho vzniku (9).

Tab. 2 Nejčastější poruchy spánku v dětství dle věkových kategorií

| | |
|--|---|
| Kojenci a batolata | <ul style="list-style-type: none"> • respirační poruchy vázané na spánek • syndrom náhlého úmrtí kojence • událost ohrožující život kojence • nespavost (behaviorální) • abnormální pohyby vázané na usínání či spánek |
| Děti předškolního a školního věku | <ul style="list-style-type: none"> • parasomnie • poruchy dýchání ve spánku • nespavost (behaviorální) • syndrom neklidných nohou |
| Adolescence | <ul style="list-style-type: none"> • poruchy cirkadiálního rytmu (zpožděná fáze spánku a bdění) • centrální hypersomnie |

UDÁLOST OHROŽUJÍCÍ ŽIVOT KOJENCE (ALTE)

Epizoda je definována jako náhle vzniklá porucha dýchání (apnoe) se změnou prokrvení kůže a sliznic (bledost, cyanóza), svalového napětí (hypotonie) a srdeční akce (bradykardií). Vyskytuje se v průběhu spánku i bdění a včasnou resuscitací lze obnovit vitální funkce. Souvislost se SIDS ani apnoí nedonošených dětí a novorozenců nebyla prokázána (6).

NESPAVOST U KOJENCŮ A BATOLAT

U kojenců a batolat je nejčastější porucha spánku z naučených asociací při usínání a porucha spánku z nedostatku režimu. Oba typy insomnie se označují jako behaviorální podmíněná insomnie. Za nejvýznamnější faktor, který se podílí na jejich vzniku, je považován přístup rodičů, kteří nevytvoří dítěti správný spánkový režim založený na tom, aby se dítě naučilo usínat samostatně bez přítomnosti rodiče a být během nočních probuzení opět schopno usnout samo a bez pláče. Kromě nedostatečných režimových opatření se na vzniku insomnie v tomto věku nepochybně uplatňují i genetické faktory.

U kojenců je nejčastější porucha spánku z naučených asociací při usínání, která se projevuje jak prodlouženým usínáním, tak i opakovanými nočními probouzeními. Dítě se nenaučilo usínat samostatně, bez přítomnosti rodičů a ve své postýlce, ale má usínání spojené například s kojením, krmením z láhve či chováním. Tyto podmínky pak vyžaduje i při nočních probouzeních. Při nesplnění podmínek je opětovně usnutí obtížné a porucha se stává vyčerpávající i pro rodiče. Významný je rovněž zvýšený výskyt nespavosti u dětí neurotických a depresivních matek. U batolat se často projevuje porucha spánku z nedostatku režimu. Dítě odmítá ulehnout ve stanovenou dobu a vyžaduje četné ústupky – opět se jedná o chybu výchovnou, kdy rodiče nejsou schopni dítěti vytvořit pevný a stálý režim.

Noční probouzení jsou u starších kojenců a batolat někdy spojena s konzumací většího množství tekutiny – například při tzv. syndromu nočního ujidání/upíjení (10). Jen malé procento nespavosti je v tomto věku způsobené organickými příčinami (potravinovou alergií, zejména na kravské mléko, gastroezofageálním refluxem, kolikami). Přerušovaný spánek může být také předzvěstí budoucí hyperaktivity spojené s poruchou soustředění, ADHD (11).

ABNORMÁLNÍ POHYBY VÁZANÉ NA USÍNÁNÍ ČI SPÁNEK

Nejčastějším projevem jsou rytmické pohyby, dříve označované pojmem *jactatio capitis*. Dítě se zpravidla těmito pohyby „uspává“. Projevují se buď rytmickými údery hlavy o podložku, hranu postýlky apod., nebo kývavými pohyby hlavy ze strany na stranu. Nezřídka je do pohybu zavzato i trupové svalstvo. Ojedinele se rytmický pohyb týká jen končetin. Stav se objevuje nejčastěji v průběhu usínání, může však přetrvávat v průběhu jednotlivých spánkových stadií. V naprosté většině případů jsou tyto pohyby v batolecím věku fyziologické a později vymizí. Přetrvávají jen u malé části dětí, přičemž mohou signalizovat pozdější vývojovou poruchu (12).

Velmi častý je tomto věku i bruxismus (skřipání zoubky ve spánku), který zpravidla souvisí s prořezávající se denticí. Jde o rytmické pohyby dolní čelisti vyluzující nepříjemné zvuky. I tento pohyb je v pozdějším kojeneckém a batolecím věku fyziologický. Jen u malé části dětí může přetrvávat do pozdějšího věku a souviset se sociální deprivací, psycholo-

gickými příčinami, vývojovými poruchami, mnohdy bývá spojen i s parasomniemi.

Benigní spánkový myoklonus novorozenců a kojenců je klinickou jednotkou, kterou je nutno odlišit od epilepsie. EEG vyšetření prokáže jak během bdělosti, tak i spánku (včetně iktálních stavů) zcela normální záznam bez jakýchkoli epileptických grafoelementů. Myoklonie postihují ve spánku predilektně obličejové svalstvo a horní končetiny a odezní v průběhu kojeneckého vývoje (13).

NEJČASTĚJŠÍ PORUCHY SPÁNKU U PŘEDŠKOLNÍCH A ŠKOLNÍCH DĚTÍ**PARASOMNIE**

Parasomie patří k nejčastějším poruchám spánku dětí předškolního a školního věku. Její sporadické stavy zažije více než 15 % dětí a výrazná je k ní i dědičná predispozice. Jde o abnormní stavy vázané na spánek (případně usínání nebo probouzení), při nichž dochází k aktivaci motorického a autonomního systému a které jsou provázeny stavem změněného vnímání, myšlení i úsudku. Parasomie jsou projevem disociace mezi bdělostí a spánkem v důsledku narušené synchronizace různých oblastí mozku, které se účastní řízení spánku a bdění (6). Dělíme je podle vazby na charakter spánku na NREM parasomie, REM parasomie a ostatní parasomie bez specifické vazby na druh spánku.

V dětském věku jsou nejčastější NREM parasomie s poruchou probouzení mechanismů z NREM spánku. Klinické projevy zahrnují probouzení se zmateností, somnambulismus (náměsíčnost) a *pavor nocturnus* (noční děsy). Společným patofyziologickým mechanismem je nedokonalé a pouze částečné probouzení z hlubokého NREM (delta) spánku, zpravidla v první třetině noci. Provokujícími faktory mohou být všechny vlivy, které narušují spánek (horečka, psychické faktory, jiné poruchy spánku včetně poruchy dýchání – nejčastěji obstrukčního typu). Trvání parasomnických stavů trvá několik minut, vzácně až půl hodiny, jsou spojené s obtížnou probuditelností a s tendencí k agresivnímu jednání při pokusu o probuzení. Na stav je vždy ráno amnézie. První volbou léčby jsou režimová opatření, medikace je vyhrazena pro případy s výraznější četností nebo závažností nočních stavů (14).

Somnambulismus je komplexní automatické jednání zahrnující chůzi, někdy dítě vykonává i složitější činnosti (existuje nebezpečí pádu z okna či balkónu s rizikem zranění). Epizoda začíná posazením na posteli, zmateným výrazem, následuje opuštění lůžka a chůze, která končí návratem do postele, případně usnutím na jiném místě. U dětí se mohou objevit i stavy tzv. agitovaného somnambulismu spojeného s křikem, pobíháním, agresivním chováním, možností násilných činů.

Noční děsy jsou spojené s náhlým posazením na posteli, křikem, pláčem a výrazem intenzivního strachu s aktivací autonomního systému (tachykardií, mydriázou, pocením, zrudnutím). Jde o nejdramatičtější epizody z této skupiny. Děti mohou pobíhat po pokoji, v obličejí mají výraz intenzivního děsu, oči jsou otevřené a vytržštěné, pokusy o uklidnění selhávají.

Probuzení se zmateností je časté zejména u předškolních dětí. Různá pohybová aktivita je opět spojená s neztišitelným pláčem, výrazem zmatenosti a rozčilení, nikoli děsu a se zhoršením projevů při pokusu o uklidnění. Agitovanost

a vegetativní doprovod jsou menší než u nočních děsů. Pohyby bývají prudké, neúčelné a nekoordinované, s projevem mozečkové ataxie (15).

Vzácněji se v dětském věku objevují REM parasomnie. Jejich nejčastějším typem jsou tzv. noční můry. Dítě se probudí vyděšené a s pláčem, ale s aktuální vzpomínkou na děsivý nepříjemný sen. Hlavním rozdílem oproti nočním děsům je výskyt noční můry zpravidla v ranních hodinách a rychlé probuzení s děsivým zážitkem snu. Sny s identickým charakterem se mohou i opakovat. Stavby spánkové obrny se v tomto věku objevují jen vzácně. Jsou vázány na usínání či probuzení a spojeny s nemožností jakéhokoli pohybu a vokalizace. Trvají několik minut a jsou spojeny s výraznou nepravidelností tepu, dechu a úzkostí. Poruchy chování vázané na REM spánek jsou u dětí výjimečné (15).

Mezi ostatní parasomnie bez specifické vazby na druh spánku patří zejména noční enuréza. Může vznikat v průběhu jak NREM, tak i REM spánku a je definována jako opakovaná mimovolní mikce během spánku po 5. roce věku. Je považována za parasomnií s poruchou probouzečích mechanismů, kdy signály z naplněného močového měchýře nezpůsobí adekvátní probuzení. Na jejím vzniku se podílí opožděné vyzrávání koordinace sfinkterů močového měchýře, jeho menší funkční kapacita a změny aktivity detruzoru. Její výskyt během dětství výrazně klesá (ve 4 letech věku postihuje 30 % dětí, v 6 letech věku 10 % dětí, v 10 letech věku 5 % dětí a 1–2 % jedinců v 18 letech věku). Častější je její výskyt u chlapců, výrazný je v jejím případě opět genetický podíl. Enuréza se vyskytuje převážně v hlubokém spánku, často bývá spojena s výskytem obstrukční spánkové apnoe a jiných parasomnií (16).

PORUCHY DÝCHÁNÍ VE SPÁNKU

Nejdůležitější klinickou jednotkou poruch dýchání ve spánku je obstrukční spánková apnoe (OSA), která se projevuje opakovanou zástavou (apnoí) nebo omezením (hypopnoí) dýchání během spánku a je způsobena obstrukcí horních cest dýchacích. Při vzniku se může uplatňovat i genetická predispozice. Její nejčastější příčinou jsou hypertrofické adenoidní vegetace nebo tonzily. Dětská OSA je považována za onemocnění spojené se systémovým zánětem mírného stupně. Apnoe a hypopnoe vedou k opakovaným poklesům saturace hemoglobinu kyslíkem a ke krátkým probuzením. Za patologické jsou považovány u menších dětí periody porušené ventilace trvající ≥ 2 respirační cykly za 1 hodinu, u školních dětí apnoe či hypopnoe trvající ≥ 10 sekund (6).

Prvním příznakem počínající obstrukce v dýchacích cestách je chrápání – v případě OSA provázené apnoickými pauzami, ztíženým dýcháním, abnormní polohou ve spánku (např. záklonem hlavy), neklidným spánkem, zvýšeným pocením; častější je při ní výskyt parasomnií (např. enurézy, náměšičnosti). Ranní probuzení bývá provázené pocitem sucha v ústech a bolestí hlavy. Závažná OSA může vést k poruše růstu, neprospívání a kardiovaskulárním komplikacím (plicní hypertenzi, *cor pulmonale*). V popředí jejího klinického obrazu často bývají denní příznaky – hyperaktivita, nepozornost, kognitivní dysfunkce, poruchy nálady. Prevalence OSA u předškolních a školních dětí dosahuje 2–5 %, jejím rizikovým faktorem je obezita.

Léčbou volby je ve většině případů adenotomie a tonzilektomie, konzervativní přístup kontinuálním pozitivním přetlakem (CPAP, BiPAP) se uplatňuje na rozdíl od dospělosti vzácněji (17).

NESPAVOST

Nespavost je v tomto věku zpravidla způsobena nedostatečnou spánkovou hygienou při nedostatku režimových opatření. Často se setkáváme s odmítáním ulehnout ve stanovenou dobu a vyžadováním četných ústupků – opět se jedná o chybu výchovnou. Velkým problémem je nekontrolované sledování elektronických přístrojů (počítače, mobilu, tabletu, televize).

Protrahované usínání nebo přerušovaný spánek mohou být spojeny také se syndromem ADHD či s autismem. V předškolním a školním věku je spánek za normálních okolností velmi stabilní a skutečná nespavost je vzácná. Její výskyt je zpravidla spojen s psychickými problémy (úzkostí, neurotic-kou poruchou), u starších dětí může být výjimečně prvním příznakem začínajícího psychiatrického onemocnění, například deprese či schizofrenie (18).

SYNDROM NEKLIDNÝCH NOHOU

Syndrom neklidných nohou postihuje 1–2 % dětí. Projevuje se nepříjemnými pocity (pálením, mravenčením, bolestí) zpravidla v dolních končetinách spojenými s nucením k pohybu. Pohyb postiženou končetinou přináší částečnou či úplnou úlevu. Potíže se vyskytují v klidu (například při delším sezení) a zvyrazňují se večer a v noci, kdy brání usnutí nebo vedou k opakovaným probuzením. Výskyt syndromu je často rodinný (6). Obtíže je nutné odlišit od růstových bolestí, u nichž pohyb úlevu nepřináší a odlišná je i jejich lokalizace (ve stehenní či podkolenní oblasti).

NEJČASTĚJŠÍ PORUCHY SPÁNKU V ADOLESCENCI

SYNDROM ZPOZDĚNÉ FÁZE SPÁNKU A BDĚNÍ

Syndrom zpožděné fáze spánku a bdění, označovaný také jako syndrom zpožděného usínání, se vyskytuje u 6–10 % dospívajících. Jde o poruchu rytmu spánku a bdění s pozdním usínáním a obtížným ranním vstáváním, za patologii se považuje rozdíl ≥ 2 hodin od běžných věkových zvyklostí. Při nutnosti ranního vstávání v době školní docházky dochází k trvalému deficitu spánku, který je ráno bohatý zejména na REM fázi.

Při vzniku obtíží se kombinuje genetická dispozice (večerní chronotyp) s exogenními faktory (návštěvami diskoték, četbou, internetovou komunikací do nočních hodin). Jedinci s touto poruchou jsou přes den unavení až ospalí a často inklinují k večernímu podávání hypnotik a rannímu užívání stimulantů, jsou vystaveni i vyššímu riziku drogové závislosti.

Při tomto syndromu jsou časté psychiatrické komorbidity či psychopatologické rysy osobnosti, přičemž jedinci se nechtějí přizpůsobit normální živototpravě s pravidelným rytmem spánku a bdění a doporučovanou léčbu nezřídka odmítají (19).

CENTRÁLNÍ HYPERSOMNIE

Centrální hypersomnie zahrnují skupinu onemocnění, z nichž nejčastější je narkolepsie. Onemocnění je charakterizované nadměrnou denní spavostí imperativního rázu a zpravidla i kataplexií (náhlou svalovou atonií při emočním podnětu), často i hypnagogickými halucinacemi a stavy spánkové obrny. Její první příznaky se objevují většinou v průběhu dospívání, vzácně dříve, a zůstávají často přehlíženy či mylně diagnostikovány.

Narkolepsie se u dětí projevuje atypicky celkově zvýšenou potřebou spánku (delším nočním spánkem, odpoledním spán-

kem), imperativní usínání je nejčastější v průběhu vyučování. Kataplexie nemusí být jedním z prvních příznaků, ale s různým časovým odstupem se objevuje až u 80 % pacientů (narkolepsie s kataplexií). Nemusí jít vždy o celkovou slabost, časté jsou i parciální záchvaty postihující pouze obličejové svalstvo, šíjí, ramena, může docházet k podklesnutí v kolenou. U dětí bývají stavy kataplexie zaměňovány za epileptické záchvaty, které jsou však na rozdíl od kataplexie zpravidla spojeny s poruchou vědomí. Noční spánek u dětí je často neklidný, spojený s děsivými sny, probouzecími reakcemi (někdy až insomnií). Častá je i koincidence s NREM či REM parasomniemi, zvláště s poruchou chování vázanou na REM spánek.

Při narkolepsii dochází k poruše regulace rytmu spánku a bdění včetně patologické penetrance REM spánku, a proto je její diagnóza (kombinace nočního a denního polysomnografického vyšetření) i léčba vázána na spánkové centra. V současné klasifikaci je narkolepsie s kataplexií označována jako narkolepsie 1. typu a narkolepsie bez kataplexie jako narkolepsie 2. typu (6). U narkolepsie s kataplexií se předpokládá autoimunitní podklad onemocnění s deficitem hypokretinu v mozkomíšním moku při výrazné genetické predispozici v HLA systému. Pro autoimunitní etiologii svědčí též výrazný nárůst dětské narkolepsie po očkování proti infekci H1N1, ke kterému došlo v letech 2009–2010 u geneticky predisponovaných jedinců (20).

Dalším typem centrální hypersomie je idiopatická hypersomie, která je na počátku onemocnění u dětí těžko odlišitelná od narkolepsie bez detailního vyšetření ve spánkové laboratoři. Charakterizují ji delší ataky denního spánku bez přítomnosti kataplexie a často i prodloužený noční spánek s obtížným probouzením spojeným s projevy spánkové opilosti.

Rovněž Kleineův-Levinův syndrom je relativně vzácné onemocnění charakterizované periodickými atakami několikadenního spánku, který se objevuje zpravidla několikrát do roka a střídá se s obdobím normální potřeby spánku včetně normálního rytmu spánku a bdění (6).

ZÁVĚR

Kvalitní spánek je nezbytným předpokladem zdravého rozvoje dítěte. Je proto důležité, aby poruchám spánku byla věnována patřičná pozornost. Nutnost včasné diagnostiky a případné léčby poruch spánku vyplývá z jejich vysoké prevalence a možných zdravotních důsledků.

Nespavost u kojenců a batolat může být spojená s rizikem vzniku poruch chování v pozdějším věku. Nepozornost, hyperaktivita a špatný školní prospěch mohou být důsledkem poruchy nočního spánku – nejčastěji spánkové apnoe, u které, je-li neléčena, hrozí i zvýšené riziko kardiovaskulárních komplikací. Parasomie je nutno vždy odlišit od epilepsie, a není-li diagnóza jednoznačná z anamnézy, je nutno ji podložit vyšetřením video-polysomnografickým či video-elektroencefalografickým ve specializované laboratoři. Chronická spánková deprivace při zpožděné fázi spánku a bdění má kromě zdravotních i závažné společenské důsledky. Nadměrná potřeba denního spánku u narkolepsie vede sekundárně rovněž k poruchám pozornosti a zhoršení školních výsledků.

Velký význam mají preventivní opatření – informace rodičů o důsledcích spánkové deprivace a správném spánkovém režimu, a to zejména v období kojeneckém a v období staršího školního věku a dospívání.

V současné době existují v naší republice pouze 3 akreditovaná centra pro poruchy spánku a bdění, jež jsou schopna

diagnostikovat a léčit pacienty dětského věku v celé šíři spektra těchto poruch. Snahou by mělo být tuto síť specializovaných pracovišť rozšířit.

Poděkování

Grantová podpora: Progress Q27/LFI.

Literatura

1. Walker M. Proč spíme. Odhalte sílu spánku a snění. Jan Melvil, Praha, 2018.
2. Crigg-Damberger MM. Ontogeny of sleep and its functions in infancy, childhood, and adolescence. In: Nevšimalová S, Bruni O (eds.). Sleep Disorders in Children. Springer, 2017: 3–29.
3. Paruthi S, Brooks LJ, D'Ambrosio C et al. Recommended amount of sleep for pediatric populations: a consensus statement of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 2016; 12: 785–786.
4. Owens JA. The ADHD and sleep conundrum redux: moving forward. *Sleep Med Rev* 2006; 10: 377–379.
5. Nevšimalová S. Disorders associated with increased sleepiness. In: Nevšimalová S, Bruni O (eds.). Sleep Disorders in Children. Springer, 2017: 281–304.
6. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and coding manual. 3rd edition. American Academy of Sleep Medicine, Darien, 2014; 33: 57–60.
7. Horne RSC. Sleep disorders in newborns and infants. In: Nevšimalová S, Bruni O (eds.). Sleep Disorders in Children. Springer, 2017: 129–153.
8. Lancien M, Inocente CO, Dauvilliers Y et al. Low cerebrospinal fluid hypocretin levels during sudden infant death syndrome (SIDS) risk period. *Sleep Med* 2017; 33: 57–60.
9. AAP task force on sudden infant death syndrome. SIDS and other sleep-related infant deaths: update 2016. Recommendation for a safe infant sleeping environment. *Pediatrics* 2016; 138: e20162938.
10. Příhodová I. Nespavost. In: Poruchy spánku u dětí a dospívajících. Maxdorf, Praha, 2013: 45–57.
11. Nevšimalová S. Sleep in neurological and neurodevelopmental disorders. In: Nevšimalová S, Bruni O (eds.). Sleep Disorders in Children. Springer, 2017: 357–387.
12. Walters AS, Silvestri R, Zucconi M et al. Review of the possible relationship and hypothetical links between attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and the simple sleep related movement disorders, parasomnias, hypersomnias, and circadian rhythm disorders. *J Clin Sleep Med* 2008; 4: 591–600.
13. Hamilton-Stubbs PE, Walters AS. Sleep disorders in children: simple sleep-related movement disorder. In: Nevšimalová S, Bruni O (eds.). Sleep Disorders in Children. Springer, 2017: 227–251.
14. Bassetti C, Nobili L. Parasomnias. In: Bassetti C, Dugas Z, Peigneux P (eds.). Sleep Medicine Textbook. European Sleep Research Society, 2014: 369–416.
15. Prosperpio P, Nobili L. Parasomnias in childhood. In: Nevšimalová S, Bruni O (eds.). Sleep Disorders in Children. Springer, 2017: 305–335.
16. Di Bianco JM, Morly C, Al-Omar O. Nocturnal enuresis. A topic review and institution experience. *Avicena J Med* 2014; 4: 77–86.
17. Ondrová M, Kraus J, Plzák J a kol. Doporučený postup u dětských pacientů s poruchami dýchání ve spánku. *Otorinolaryngologie a foniatrie* 2016; 4: 247–248.
18. Silvestri R, Arico I. Sleep in children with psychiatric and behavioral problems. In: Nevšimalová S, Bruni O (eds.). Sleep Disorders in Children. Springer, 2017: 389–404.
19. Nevšimalová S, Illnerová H. Poruchy cirkadiálního časového systému. In: Nevšimalová S, Šonka K (eds.). Poruchy spánku a bdění. Galén, Praha, v tisku.
20. Nishino S. Narcolepsy and idiopathic hypersomnia. In: Chokroverty S (ed.). Sleep Disorders Medicine. Basic Science, Technical Considerations and Clinical Aspects. Springer, New York, 2017: 697–711.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

prof. MUDr. Soňa Nevšimalová, DrSc.

Neurologická klinika a Centrum klinických neuroev

1. LF UK a VFN

Kateřinská 30, 120 00 Praha 2

Tel.: 224 965 562

e-mail: sona.nevsimalova@lf1.cuni.cz

Precizní psychiatrie – reálná možnost?

Eva Češková¹⁻⁴

¹CEITEC-MU, Brno

²Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

³Katedra neurologie a psychiatrie LF UO, Ostrava

⁴Oddělení psychiatrie, FN Ostrava

Čas. Lék. čes. 2019; 158: 328–331

SOUHRN

V současnosti psychiatr klasifikuje dle platné fenomenologické klasifikace a léčbu volí na základě diagnózy; to je však spojeno s velkou heterogenitou z hlediska etiopatogeneze. Vznik psychických poruch je dán interakcí genetické predispozice a nepříznivých zevních faktorů. Vzájemná interakce je regulována epigenetickými ději, které určují, zda bude příslušný gen přepsán a přeložen do odpovídajícího proteinu. Při volbě optimálního léku z aktuálně dostupných se snažíme o personalizovaný přístup na základě klinických charakteristik nemocného. Precizní medicína včetně psychiatrie bere v úvahu objektivně měřitelné indikátory patogenních procesů (biomarkery) umožňující identifikaci nemocných se společnými biologickými změnami.

Personalizovaná a precizní medicína (respektive psychiatrie) jsou pojmy často zaměňované, popisují však dva rozdílné přístupy. Personalizovaná psychiatrie se týká přístupu k jednotlivému nemocnému, precizní psychiatrie přidává k rozhodovacímu procesu objektivní indikátory a stává se nepostradatelným nástrojem pro skutečně personalizovanou léčbu. Příkladem je schizofrenie, nejzávažnější psychická porucha a prototyp psychotického onemocnění. Její současná definice však postrádá biologickou validitu, což stimuluje snahu najít alternativní definici pomocí biomarkerů. Cílem využití znalostí z oblasti biomedicínského výzkumu v klinické praxi je přesnější diagnostika a volba optimální léčby pro každého individuálního pacienta.

KLÍČOVÁ SLOVA

personalizovaná medicína, precizní psychiatrie, biomarkery, schizofrenie, genetika, epigenetika

SUMMARY

Češková E. Precision psychiatry – a feasible possibility?

Currently, patients are evaluated by a psychiatrist using the phenomenological classification then, first-line treatment is initiated according to the diagnosis; however, this approach is associated with a high rate of etiopathogenetic heterogeneity. The development of mental disorders is likely determined by combined effects of genetic predisposition and environmental adversity. Inter-mutual interaction is regulated by epigenetics processes which determine transcription and translation of genes to corresponding proteins. Choosing the optimal drug among available we strive for individualized approach based upon a patient's clinical characteristics. Personalized medicine including psychiatry considers measurable indicators of pathogenic processes (biomarkers) enabling identification of patients with common biological changes.

Although personalized and precision medicine are often used synonymously, they describe two different approaches. Personalized psychiatry refers to the approach to an individual patient, precision psychiatry empowers decision-making process by measurable indicators and becomes the indispensable vehicle to achieve personalized treatment. An example is schizophrenia, the most severe mental disorder and prototype of psychotic disorder. The current definition of schizophrenia lacks a biological validity, which is stimulating an effort to alternatively define the psychotic disorders on the base of biomarkers. The goal of integration knowledge from biomedical research and clinical practice is providing more accurate diagnosis and the tailored treatment for each individual patient.

KEYWORDS

personalized medicine, precision psychiatry, biomarkers, schizophrenia, genetics, epigenetics.

SOUČASNÝ STAV DIAGNOSTIKY A LÉČBY V PSYCHIATRII

Personalizovaná medicína je model, ve kterém využijeme pacientovy jedinečné charakteristiky pro volbu léčby a prevence (1). Medicína se vždy snažila o personalizovaný přístup, ale nebyl precizní. Aktuálně platné diagnostické systémy DSM-V (Diagnostický a statistický manuál duševních poruch Americké psychiatrické asociace, 5. vydání) a MKN-10 (Mezinárodní klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů Světové zdravotnické organizace, 10. revize) spoléhají na prezentaci příznaků. Zatím se však nepodařilo spojit příznaky s nálezy z oblasti genetiky a klinických neurověd (2).

Psychiatr diagnostikuje dle platné klasifikace a volí léčbu na základě stanovené diagnózy. Při volbě optimální léčby pro daného jedince by měl vycházet z dominujících příznaků, dynamiky onemocnění, pacientovy individuální snášenlivos-

ti a bezpečnosti, jeho předchozích zkušeností a preferencí, včetně preferencí jeho nejbližších. Léčebný proces je však současně závislý na znalostech a zkušenostech psychiatra a volba léčby je do značné míry náhodný a inkonzistentní proces. Psychiatři v klinické praxi vylučují některou léčbu kvůli nižší bezpečnosti, vybírají svoji oblíbenou, jiní se řídí doporučenými postupy, nejnižší cenou nebo preferencemi pacienta (3).

PRECIZNÍ MEDICÍNA

Precizní medicína využívá znalostí z oblasti biomedicínského výzkumu v klinické praxi s cílem zlepšit diagnostiku a léčbu pro konkrétního nemocného. Realizaci precizní medicíny umožňují nové, relativně dostupné technologie, které se soustředí na sběr a analýzu velkého množství dat v reálném

čase. Patří sem stále výkonnější počítače využívající umělou inteligenci, sociální sítě, elektronizace (elektronická zdravotní dokumentace), digitalizace (chytré telefony, mobilní aplikace), dostupnost přenosných analytických zařízení (biosenzorů).

Údaje získané pomocí nových technologií jsou stále více využívány pro preciznější screening a detekci onemocnění ještě před klinickými příznaky, pro klasifikaci chorobných stavů (diagnostické testy) a predikci dalšího vývoje (prognostické testy) včetně predikce efektu léčby (4). V současnosti precizní medicína individualizuje léčbu hlavně pomocí genomických testů a její zavedení do rutinní klinické praxe záleží hlavně na dostupnosti molekulární diagnostiky (5).

Nejdále pokročila onkologie. Souhrnný genomický profil identifikuje molekulární alteraci u pacienta s malignitou a přiřazuje k němu cílenou léčbu. Klasifikace nádorových onemocnění na základě primární lokalizace nádoru a histologie bude zřejmě postupně nahrazena diagnostikou na molekulární úrovni umožňující cílenou léčbu u vybraných skupin nemocných se specifickými molekulárními změnami na úrovni DNA napříč různými typy nádorů (6). V současné době je validován a schválen Oncotype DX využitelný pro predikci rekurence v časných stadiích karcinomu prsu a rozhodování o dalším postupu terapie u solidních tumorů (7).

PRECIZNÍ PSYCHIATRIE

V cestě k precizní psychiatrii jsme zatím na začátku. Řadu nových technologií však již lze využít v klinické praxi.

Klasifikace na základě příznaků je komplikována velkou heterogenitou etiopatogeneze. Precizní psychiatrie bere v úvahu objektivně měřitelné indikátory patogenních procesů (biomarkery) umožňující identifikaci nemocných se společnými biologickými změnami. Lze očekávat, že v blízké budoucnosti nahradí klasifikaci fenomenologickou klasifikace na bázi biologických fenotypů (8). Bude tak možná stratifikace nemocných do homogenních subpopulací, jež budou sdílet biologický základ, vulnerabilitu a reakci na specifickou léčbu.

Dalším významným aspektem precizní psychiatrie je vývoj nových psychofarmak. Aktuálně vývoj nových léků v oblasti CNS zaostává za jinými lékařskými obory (9). Na rozdíl od některých dalších onemocnění (srdečních, onkologických) se mortalita nemocných se závažnými psychickými poruchami nesnížila a prevalence zůstala nezměněná. Úspěšnost psychofarmak může být rozdílná i při stejné diagnóze dle platné klasifikace (mají stejné příznaky). Chybí nám důkladná znalost mechanismů, jež vedou k rozvoji onemocnění a mohly by být léčebným cílem. Inovační index (počet mechanismů účinku/počet registrovaných léků) činí v psychiatrii přibližně 20 %, tj. 4–5 léků na mechanismus, a tento trend je zatím nadále sestupný (10).

Personalizovaná a precizní medicína, respektive psychiatrie, jsou pojmy často zaměňované, technicky však popisují dva rozdílné přístupy. Precizní psychiatrie využívá objektivní měření odvozená z genetického profilování, zobrazování mozku a neuropsychologických testů (2). Personalizovaná psychiatrie se týká přístupu k jednotlivému nemocnému, bere v úvahu klinické projevy, genetickou predispozici, jeho preference, postoje, znalosti a sociální kontext. Precizní psychiatrie přidává k rozhodovacímu procesu objektivní indikátory a stává se nepostradatelným nástrojem pro skutečně personalizovanou léčbu.

Uvedené trendy lze demonstrovat na nejzávažnějších psychických poruchách, k nimž patří nepochybně schizofrenie.

SOUČASNÝ POHLED NA SCHIZOFRENIÍ

Z dnešního pohledu schizofrenie představuje dědičnou neurovývojovou poruchu. Heritabilita schizofrenie se odhaduje na 80 %. Dědičnost je klasicky kalkulována ze srovnání konkordance ve výskytu onemocnění mezi monozygotickými a dizygotickými dvojčaty (11).

Celogenomové asociační studie (GWAS), jež srovnávají genotypy DNA zdravých a nemocných, ukázaly, že schizofrenie je polygenní syndrom, tj. ke vzniku onemocnění přispívá množství genů, ale každý jen malým dílem (12). Genotypizace milionů běžných sekvenčních variant, nazývaných jednonukleotidové polymorfismy (SNP) napříč 3 miliardami nukleotidů lidského genomu je již finančně dostupná. Běžné genetické varianty (prevalence > 1 % v obecné populaci) hrají významnou roli, ale mají malý efekt na rozdíl od vzácných genetických variant. Na základě srovnání několika desítek tisíc nemocných se schizofrenií a kontrol ve více než 50 centrech v Evropě a USA se odhaduje, že s rizikem schizofrenie může souviset 6–12 tisíc SNP rizikových genů, které prezentují zhruba 7 % celkového rizika (5, 13). Nedávno formulovaná provokativní omnigenní hypotéza vychází z předpokladu, že k riziku rozvoje schizofrenní poruchy může přispívat variace kteréhokoliv genu. Dále hrají roli vzácné genomové variace, tzv. CNV (*copy number variants*), které zahrnují nejčastěji delecí a duplikaci různé velikosti segmentů DNA. Mohou vznikat *de novo* a postihují 2–3 % schizofreniků. Jsou více penetrantní, např. velokardiofaciální syndrom zvyšuje riziko schizofrenie až 30násobně (14, 12). V současnosti se pracuje s tzv. skóre polygenního rizika (PRS), které je sumarizací všech alel (vážených dle jejich poměru šancí onemocnět) spojených s nemocí. Představuje míru rizika rozvoje onemocnění a vysvětluje až 15 % dědičnosti (15).

Vznik psychických poruch je dán interakcí genetické predispozice a nepříznivých zevních faktorů. K zevním faktorům, jež jsou spojovány s rizikem schizofrenní poruchy, patří řada událostí (problémy v těhotenství matky, komplikace při porodu, traumatické události v dětském věku a další), jež mohou na geneticky zranitelném terénu vést k narušení neurovývojového procesu a rozvoji onemocnění schizofrenního spektra. Geny spojené se schizofrenií způsobují subtilní poruchy funkcí na molekulární či celulární úrovni s následnou poruchou přenosu signálu v neuronových sítích vyvíjejícího se mozku a behaviorálními projevy. Ve svém konečném projevu odráží skutečnost, že mozek špatně zpracovává informace z okolí, což je již na systémové úrovni, daleko od vlivu genů v buňce (16).

Interakce genetické predispozice a zevních faktorů je regulována epigenetickými ději, které určují, zda bude příslušný gen přepsán a přeložen do odpovídajícího proteinu. Zahrnuje modifikace některýchází DNA (methylace a demethylace DNA), histonů, promotorů a mikroRNA (miRNA, nekódující RNA – tj. nenese genetikou informaci, ale reguluje translaci). Epigenetické modifikace hrají klíčovou roli v normálním vývoji stejně jako v nemoci. Epigenetické změny jsou dědičné, alespoň do určité míry však ovlivnitelné a v mnoha případech vratné (17).

Schizofrenie je dnes z hlediska etiopatogenetických faktorů velmi heterogenní skupina, která postrádá biologickou validitu, což stimuluje snahu alternativně definovat psychózy pomocí biomarkerů (9, 18).

MARKERY

Marker je objektivně měřitelný a hodnotitelný indikátor normálních a patogenních procesů a/nebo reakce na terapii (19). Může být definován na úrovni molekulární, buněčné, orgánové (strukturální, funkční) nebo systémové. Rozvoj nových technologií vedl k vzniku řady nových vědních (pod) oborů zabývajících se charakterizací a kvantifikací souborů molekul v biologickém systému (proteomika, metabolomika) v danou dobu, tedy na molekulární úrovni.

Měření jednoho parametru nemá u komplexních onemocnění jako schizofrenie dostatečnou výpovědní hodnotu, a proto používáme kombinace parametrů, jež nám umožní zkoumat vztahy mezi genetikou, biologickými procesy, strukturálními a funkčními změnami mozku (20, 14, 12).

Praktické je dělení markerů dle účelu (diagnostické, predikující rozvoj onemocnění a predikující efekt léčby). Z hlediska diagnostického jsou v současnosti u schizofrenní poruchy intenzivně zkoumány epigenetické markery (methylace DNA a mikroRNA), které jsou dostupné v krvi a krevních elementech. Další nadějnou oblastí je multimodální diagnostika integrující funkční a strukturální zobrazování v kombinaci s dalšími markery (21).

Prediktivní markery by měly sloužit k časné identifikaci a intervenci u prodromálního stadia, což by mohlo pomoci zabránit rozvoji psychózy nebo jej oddálit. V popředí zájmu je sledování vysoce rizikových jedinců (děti rodičů s psychózou).

Pro klinickou praxi je nejdůležitější predikce efektu léčby. Genetické faktory hrají centrální roli v odpovědi na farmakoterapii. Rozsáhlá literatura poukázala na spojení genetických markerů s metabolismem, lékovou odpovědí a nežádoucími účinky antipsychotik. Antipsychotika metabolizující enzymy (systém cytochromu P450) do značné míry určují množství látky, které dosáhne cíle v CNS. Nejvíce je studován polymorfismus CYP2D6. AmpliChip CYP450 (první farmakogenetický test schválený FDA) stanovuje genotyp spojený s metabolizačními fenotypy genů pro izoenzymy CYP2D6 a CYP2C19. Nebylo nalezeno významné spojení polymorfismů genů pro monoaminové neurotransmitery a jejich receptory, což není vzhledem ke komplexnosti onemocnění překvapující. Bylo však zjištěno významné spojení s nežádoucími účinky antipsychotik: zvýšení hmotnosti s polymorfismem serotoninových receptorů typu 5-HT_{2C}, klozapinem navozené agranulocytózy s HLA a tardivní dyskineze s polymorfismem dopaminových receptorů typu D₂ a D₃ (22, 18).

ZÁVĚR

Precizní psychiatrie se stává v posledních letech žhavých tématem a reálnou možností s dostupností masivních dat získaných pomocí fyziologických měření, zobrazování mozku a panomických technologií.

Její aplikace s velkou pravděpodobností povede k definici psychických poruch na bázi sdílené neurobiologie (biotypy). Umožní daleko přesněji predikovat další vývoj onemocnění a reakci na léčbu u konkrétního jedince. Lze očekávat, že posune strategie zdravotní péče z oblasti akutní intervence k protektivním opatřením ve fázi rizika a k prevenci. Vízí budoucnosti je koncepce zdravotní péče, která by měla být prediktivní, preventivní, personalizovaná a participativní (s aktivní účastí poskytovatele a jedinců, kterým je nabízena). Neměla by se zabývat pouze nemocí, ale vším, co jejímu rozvoji může zabránit a posilovat známé protektivní faktory

(zdravý životní styl zahrnující správnou výživu, tělesné a sociální aktivity).

Psychiatrie je nedílnou součástí medicíny 21. století. Nejlepší cesta jak predikovat budoucnost je vytvořit ji. Psychiatrie dostává příležitost změnit nozologii, porozumět tomu, co v současnosti nazýváme psychickými poruchami a nalézt nové přístupy, jež zlepšší život postižených jedinců.

Poděkování

Podpořeno projektem CEITEC (CZ.1.05/1.1.00/02.0068), výzkumný projekt MŠMT ČR (0021622404).

Čestné prohlášení

Autořka práce prohlašuje, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku není ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

Seznam zkratk

| | |
|---------------|--|
| CNV | variabilita počtu kopií |
| DSM-V | Diagnostický a statistický manuál duševních poruch Americké psychiatrické asociace, 5. vydání |
| FDA | Úřad pro kontrolu léčiv a potravin (USA) |
| GWAS | celogenomové asociační studie |
| HLA | lidský leukocytový antigen |
| MKN-10 | Mezinárodní klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů Světové zdravotnické organizace, 10. revize |
| PRS | skóre polygenního rizika |
| SNP | jednonukleotidový polymorfismus |

Literatura

- Wium-Andersen IK, Vinberg M, Kessing LV, McIntyre RS. Personalized medicine in psychiatry. *Nord J Psychiatry* 2017; 71: 12–19.
- Menke A. Precision pharmacotherapy: Psychiatry's future direction in preventing, diagnosing, and treating mental disorders. *Pharmgenomics Pers Med* 2018; 11: 211–222.
- Fernandes BS, Williams LM, Steiner J et al. The new field of 'precision psychiatry'. *BMC Med* 2017; 15: 80.
- Perna G, Grassi M, Caldirola D, Nemeroff CB. The revolution of personalized psychiatry: will technology make it happen sooner? *Psychol Med* 2018; 48: 705–713.
- Boyle EA, Li Yi, Pritchard JK. An expanded view of complex traits: From polygenic to omnigenic. *Cell* 2017; 169: 1177–1186.
- Slabý O, Laga R, Sedláček O. Therapeutic targeting of non-coding RNAs in cancer. *Biochem J* 2017; 474: 4219–4251.
- McVeigh TP, Kerin MJ. Clinical use of the Oncotype DX genomic test to guide treatment decisions for patients with invasive breast cancer. *Breast Cancer* 2017; 9: 393–400.
- Nasrallah HA. The dawn of precision psychiatry. *Curr Psychiatry* 2017; 16: 7–8, 11.
- van der Doef TF, Zaragoza Domingo S, Jacobs GE et al. New approaches in psychiatric development. *Eur Neuropsychopharmacol* 2018; 28: 983–993.
- Torrey EF, Volken RH, Lamb HR. NIMH drug trials for schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2019; 80(1), pii: 18com12597.
- Foley C, Bienvenu OJ. Psychiatric disease versus behavioral diseases and degree of genetic influence. *Psychol Med* 2011; 41: 33–40.
- Reddaway JT, Doherty JL, Lancaster T et al. Genomic and imaging biomarkers in schizophrenia. *Curr Top Behav Neurosci* 2018; 40: 325–352.
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014; 511: 421–427.
- Giegling I, Hosak L, Mössner R et al. Genetics of schizophrenia: a consensus paper of the WFSBP Task Force on Genetics. *World J Biol Psychiatry* 2017; 18: 492–505.

15. Zheutlin AB, Ross DA. Polygenic risk scores: What are they good for? *Biol Psychiatry* 2018; 83: e51–e53.

16. Weinberger D. Thinking about schizophrenia in an era of genomic medicine. *Am J Psychiatry* 2019; 176: 12–20.

17. Mohammadi A, Rashidi E, Amooeian VG. Brain, blood, cerebrospinal fluid, and serum biomarkers in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2018; 265: 25–38.

18. Češková E. Význam biologických markerů pro diagnostiku a léčbu schizofrenie. *Česká a slovenská psychiatrie* 2019; 115: 132–139.

19. Atkinson AJ, Colburn WA, DeGruttola VG et al.; NIH Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 89–95.

20. Schmitt A, Martins-de-Souza D, Akbarian S et al.; Members of the WFSBP Task Force on Biological Markers. Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers: Criteria for biomarkers and endophenotypes of schizophrenia, part III: Molecular mechanisms. *World J Biol Psychiatry* 2017; 18: 330–356.

21. Lai CY, Scarr E, Udawela M et al. Biomarkers in schizophrenia: a focus on blood-based diagnostics and therapeutics. *World J Psychiatry* 2016; 6: 102–117.

22. Ravyn D, Ravyn V, Lowney R, Nasrallah HA. CYP 450 pharmacogenetic treatment strategies for antipsychotics: a review of the evidence. *Schizophr Res* 2013; 149: 1–14.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.
Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
Tel.: 603 164 610
e-mail: eva.ceskova@gmail.com

Za docentem Václavem Jiráskem

Doc. MUDr. Václav Jirásek, CSc., zemřel 31. prosince 2019. Zavzpomínejme na běh jeho života.

Václav Jirásek se narodil 12. srpna 1929 v Praze, maturoval v roce 1948 na reálném gymnáziu a v roce 1953 promoval na Lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Praze. Jeho prvním působištěm bylo interní oddělení nemocnice v Kutné Hoře. Po dvou letech přešel na I. interní kliniku Fakultní nemocnice I v Praze, kde působil až do konce století, a počátkem století nového přešel v rámci specializace klinik, spolu s celým gastroenterologickým týmem, na IV. interní kliniku, na níž působil až do roku 2018. V roce 2005 jsem napsal do nemocničního časopisu (*Nemocnice* 2005; 6: 22): „Zní to zcela neuvěřitelně, ale doc. MUDr. Václav Jirásek, CSc., pracuje v naší nemocnici 50 let!“ Můžeme přidat dalších 13!

Václav Jirásek se brzy po příchodu na I. interní kliniku začal věnovat gastroenterologii, do jejíž československé a české historie se zapsal mnoha pracemi v domácím i zahraničním tisku i gastroenterologickými kapitoly v monografiích. K hodnocení jeho písemných projevů lze použít výroky dvou klasiků české gastroenterologie. Docent Jaroslav Šetka říkal, že jeho práce jsou po literární stránce „hodně vnuka spisovatelova“. A nelze než souhlasit s profesorem Zdeňkem Mařátkou, který při příležitosti oslavencových šedesátin napsal: „Nikde není slova zbytečného, vše je na svém místě, v přiměřených proporcích.“ Docent Jirásek byl nadán talentem nejen literárním, ale i pedagogickým. Celé generace českých mediků poznávaly gastroenterologii jeho prostřednictvím ve skriptech a učebnicích. Byl výborným réтором a diskutérem, žádaným přednášečem.

Docent Jirásek byl internistou se širokým rozhledem. V roce 1957 složil atestaci I. stupně z vnitřního lékařství, o pět let později atestaci II. stupně z vnitřního lékařství, kandidátské řízení absolvoval v roce 1968 a v roce 1986 byl habilitován.

Jeho základním oborem byla gastroenterologie, věnoval se zejména problematice peptického vředu, funkčním poruchám, farmakoterapii a od 70. let zvláště polypózám. Jeho soubor nemocných s familiární adenomatózní polypózou, které sledoval desítky let, byl největší v republice. Mnoho let vedl gastroenterologické oddělení I. interní kliniky a dlouhodobě se staral o pacienty v gastroenterologické poradně. Podílel se na zavádění gastrofibroskopie u nás. Hodně mladých lékařů vyučil základům endoskopie. V roce 1972 spolu s Jaroslavem Šetkou a Hanou Dvořákovou jako první u nás popsali časný karcinom žaludku.



Po řadu let pracoval ve výboru České gastroenterologické společnosti ČLS JEP a byl jejím čestným členem. Byl zástupcem hlavního redaktora časopisu *Česká a slovenská gastroenterologie*, byl členem redakční rady *Praktického lékaře*, dlouholetým členem Komise pro nová léčiva MZ a členem poradního sboru SÚKL.

Mezi koníčky Václava Jiráska patřila ornitologie, k čemuž se váže zajímavá historika. Když před mnoha lety přijel do Prahy slavný dánský fyziolog Poul Bjørndahl Astrup, byly mu nabízeny různé kratochvíle, návštěvy památek, a on vyslovil přání, že chce pozorovat ptáky. Kdo se stal jeho průvodcem? Václav Jirásek jej vzal do jižních Čech a pozoroval ji spolu.

Osobnost Václava Jiráska vystihl Aleš Hep před deseti lety v laudaci k jeho osmdesátinám: „Docent Jirásek je obdařen vzácnou vlastností být přítelem a partnerem mnoha lidí ze svého okolí a být jimi ctěn a vážen, má dar humor a optimismus dávat a rovněž tak jej široce přijímat se svou typickou velkorysostí, jež je dána nejen životními zkušenostmi, ale i jeho povahovými vlastnostmi a pochopením pro slabosti druhých.“

Václave, chybiš nám, Tvoje znalosti, Tvoje laskavost, Tvůj humor.

Karel Lukáš

Princip posuzování a uznávání nemocí z povolání v České republice

Pavel Fošum^{1, 2}

¹Ministerstvo zdravotnictví ČR

²Klinika pracovního lékařství LF UP a FN Olomouc

Čas. Léč. čes. 2019; 158: 332–336

SOUHRN

Nemoc z povolání nebo ohrožení nemocí z povolání není výhradně zdravotní potíží, ale jedná se také o sociálně-ekonomický problém s výrazným dopadem do života zaměstnance, technologie výroby či výrobního procesu.

Pro uznání institutu nemoci z povolání nebo ohrožení nemocí z povolání musejí být splněny podmínky ukotvené právním předpisem, a to zejména nařízením vlády, kterým se stanoví seznam nemocí z povolání. Tyto podmínky jsou jednak klinické povahy (musí být splněna diagnostická kritéria včetně tíže onemocnění), a dále musí být ověřeno, že pracovník byl vystaven takovým pracovním podmínkám, za nichž předmětná nemoc z povolání dle současných vědeckých poznatků vzniká.

Předkládaná práce shrnuje zásady postupu posuzování a uznávání profesionalitu onemocnění a povinnosti ošetřujících lékařů a zaměstnavatelů v tomto procesu.

KLÍČOVÁ SLOVA

nemoci z povolání, hygiena, pracovní lékařství, veřejné zdravotnictví

SUMMARY

Fošum P. Principle of assessment and recognition of occupational diseases in the Czech Republic

Occupational disease or occupational disease risk is not only matter of health, but also a social-economic problem with a serious impact on the life of the employee, production technology, or production process itself.

In order to recognize an occupational disease or threat of occupational disease, the conditions laid down by law, in particular the Government Decree establishing the list of occupational diseases, must be met. Clinical – diagnostic criteria including disease severity must be met and it must be verified that the worker has been exposed to working conditions where the occupational disease might have arisen.

This work summarizes the principles of the process of assessing and recognizing the professionalism of the disease, and the duties of the attending physicians and employers in the process.

KEYWORDS

occupational diseases, occupational health/ industrial hygiene, occupational medicine, public health

ÚVOD

„Choroby z povolání se od ostatních nemocí liší nikoliv biologicky, ale sociálně.“ (Sigerist, 1946)

Nemoci z povolání představují specifické prolnutí problematiky medicínské, sociálnělékařské a právní, to vše v národním i mezinárodním kontextu.

Institut nemoci z povolání nebo ohrožení nemocí z povolání je i pojmem právním, vycházejícím nikoliv pouze z českého právního řádu, ale také z mezinárodních předpisů, zejména ze směrnic Evropské unie a mezinárodní úmluvy Mezinárodní organizace práce č. 18, týkající se odškodnění nemocí z povolání, respektive úmluvy č. 42, o odškodnění nemocí z povolání (revidovaná). Mezi nejvýznamnější právní předpisy Evropské unie v této oblasti patří Směrnice Rady 89/391/EHS ze dne 12. června 1989, o zavádění opatření pro zlepšení bezpečnosti a ochrany zdraví zaměstnanců při práci a Doporučení Komise 2003/670/EC k Evropskému seznamu nemocí z povolání.

Český právní řád ukotvuje otázku nemocí z povolání a ohrožení nemocí z povolání zákonem o důchodovém pojištění, zákoníkem práce, zákonem o specifických zdravotních službách, zákonem o ochraně veřejného zdraví a o změně některých souvisejících předpisů, dále nařízením vlády, kterým se stanoví seznam nemocí z povolání (nařízení vlády č. 290/1995 Sb., 2019), a vyhláškou o posuzování nemocí z povolání (vyhláška č. 104/2012 Sb., 2012).

Tyto právní předpisy doplňuje řada metodických návodů uveřejněných ve *Věstníku Ministerstva zdravotnictví ČR*. Metodické

návody specificky upravují podmínky a procesy ověřování podmínek vzniku onemocnění, tzv. hygienické podmínky a tzv. klinické podmínky nezbytné k uznání profesionalitu onemocnění. Výchozím je metodický návod č. j. 22139/2011 z roku 2011 (uveřejněn ve *Věstníku MZ ČR*, 2011, částka 9) k ověřování podmínek vzniku onemocnění pro účely posuzování nemocí z povolání. Dále jsou to metodická opatření týkající se jednotlivých onemocnění, jako příklad lze zmínit například metodické opatření č. 734/2003/OZP (uveřejněno ve *Věstníku MZ ČR*, 2003, částka 10) ke stanovení nejméně středního stupně závažnosti izolovaného syndromu karpálního tunelu nebo opatření ke stanovení středního stupně závažnosti poškození ulnárního nervu v oblasti lokte za pomoci elektrofyziologických kritérií (uveřejněno ve *Věstníku MZ ČR*, 2011, částka 11).

ZÁKLADNÍ POJMY

Definici pojmu **nemoci z povolání** uvádí nařízení vlády č. 290/1995 Sb., kterým se stanoví seznam nemocí z povolání. *Nemoci z povolání jsou nemoci vznikající nepříznivým působením chemických, fyzikálních, biologických nebo jiných škodlivých vlivů, pokud vznikly za podmínek uvedených v seznamu nemocí z povolání. Nemoci z povolání se rozumí též akutní otrava vznikající nepříznivým působením chemických látek (nařízení vlády č. 290/1995 Sb., 2019).*

Definice **ohrožení nemocí z povolání** je zakotvena v ustanovení § 347 zákona č. 262/2006 Sb., zákoníku práce. *Ohrožením nemocí z povolání se rozumí takové změny zdravotního stavu,*

jež vznikly při výkonu práce nepříznivým působením podmínek, za nichž vznikají nemoci z povolání, avšak nedosahují takového stupně poškození zdravotního stavu, který lze posoudit jako nemoc z povolání, a další výkon práce za stejných podmínek by vedl ke vzniku nemoci z povolání (zákon č. 262/2006 Sb., 2006).

Seznam nemocí z povolání je uveden v příloze nařízení vlády č. 290/1995 Sb. Jedná se o sumarizaci nemocí či jejich skupin a podmínek vzniku nemoci z povolání, jež přímo korelují s expozicí příslušnému rizikovému faktoru.

Pro komplexnost a názornost rozdílů doplňují i definici **pracovního úrazu**. Zákoník práce jej definuje jako poškození zdraví nebo smrt zaměstnance, který se stal nezávisle na jeho vůli krátkodobým, náhlým a násilným působením zevních vlivů při nebo pro plnění pracovních úkolů nebo v přímé souvislosti s nimi.

Institutem „plnění pracovního úkolu“ se označuje výkon pracovních povinností vyplývajících z pracovního poměru a z právních vztahů založených jednotlivými dohodami, dále z činností vykonávaných na příkaz zaměstnavatele a činností, které jsou předmětem pracovní cesty. Oproti tomu jako pracovní úraz nelze posuzovat úraz vzniklý při cestě do zaměstnání a zpět.

PROCES POSUZOVÁNÍ A UZNÁVÁNÍ NEMOCÍ Z POVOLÁNÍ

Nemoci z povolání a ohrožení nemocemi z povolání posuzují a uznávají poskytovatelé zdravotních služeb, kteří byli podle zákona č. 373/2011 Sb., o specifických zdravotních službách, ve znění pozdějších předpisů, pověřeni výkonem těchto služeb Ministerstvem zdravotnictví pro konkrétní území a dobu.

Posuzovaná osoba má tedy k posuzování a uznávání nemocí z povolání nebo ohrožení nemocí z povolání určeného místně příslušného poskytovatele zdravotních služeb.

Hlavním kritériem určení příslušného poskytovatele je místo výkonu práce nebo služby, na němž posuzovaná osoba pracuje či naposledy pracovala nebo vykonávala službu za podmínek, jejichž vlivem může nemoc vzniknout. Adresa místa trvalého pobytu posuzované osoby je rozhodující za podmínky, že tato osoba již není v pracovněprávním vztahu k zaměstnavateli, u kterého je důvodné podezření na splnění podmínek pro vznik nemoci z povolání.

Méně častým je určující kritérium sídla či místa podnikání vysílajícího zaměstnavatele nebo místo sídla organizační složky nebo podniku zaměstnavatele se sídlem mimo Českou republiku, a to pro případy, kdy je důvodné podezření, že posuzovaná osoba žije v zahraničí a již není v pracovněprávním vztahu k zaměstnavateli, kde pracovala za podmínek možného vzniku nemoci z povolání.

Obdobnou významovou rolí je sídlo či místo podnikání vysílajícího zaměstnavatele nebo místo organizační složky nebo podniku zaměstnavatele se sídlem mimo Českou republiku, pokud se jedná o práci či službu v zahraničí.

Postup posuzování a uznávání nemocí z povolání je upraven zákonem č. 373/2011 Sb. a vyhláškou č. 104/2012 Sb., o stanovení bližších požadavků na postup při posuzování a uznávání nemocí z povolání a okruh osob, kterým se předává lékařský posudek o nemoci z povolání, podmínky, za nichž nemoc nelze nadále uznat za nemoc z povolání, a náležitosti lékařského posudku (o posuzování nemocí z povolání).

Uznávání nemocí z povolání mohou provádět pouze poskytovatelé v oboru pracovní lékařství, kteří získali povolení

Ministerstva zdravotnictví ČR k uznávání nemocí z povolání (tzv. střediska nemocí z povolání). Na pracovnělékařské služby se podle ustanovení § 29 zákona o zdravotních službách nevztahuje možnost volby poskytovatele a zdravotnického zařízení.

Každý ošetřující lékař je povinen odeslat osobu, u níž na základě odborného vyšetření vzniklo důvodné podezření na nemoc z povolání, k poskytovateli pracovnělékařských služeb nebo k poskytovateli v oboru pracovní lékařství, který získal povolení Ministerstva zdravotnictví ČR k uznávání nemocí z povolání. Je-li podezření, že nemoc již nadále nesplňuje podmínky pro uznání nemoci z povolání, je pro ošetřujícího lékaře současně povinností v souladu s ustanovením § 63 odst. 1 zákona o specifických zdravotních službách osobu odeslat k poskytovateli v oboru pracovní lékařství, který získal povolení ministerstva k uznávání nemocí z povolání.

Ošetřujícím lékařem je ošetřující zdravotnický pracovník, tedy v souladu s § 3 odst. 2 zákona č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách, který navrhuje, koordinuje, poskytuje a vyhodnocuje individuální léčebný postup u konkrétního pacienta a koordinuje poskytování dalších potřebných zdravotních služeb.

Obdobnou povinností, tedy odesláním zaměstnance k poskytovateli v oboru pracovní lékařství nebo k poskytovateli v oboru pracovní lékařství, který získal povolení Ministerstva zdravotnictví ČR k uznávání nemocí z povolání (na středisko nemocí z povolání), je vázán též **zaměstnavatel**, který má důvodné podezření na možnost vzniku nemoci z povolání. Má-li zaměstnavatel podezření, že nemoc již nadále nesplňuje podmínky pro uznání nemoci z povolání, je jeho povinností odeslat zaměstnance k poskytovateli v oboru pracovní lékařství, který získal povolení Ministerstva zdravotnictví ČR k uznávání nemocí z povolání.

O posouzení onemocnění a uznání nemocí z povolání může požádat i sama osoba mající podezření, že v souvislosti s prací jí vznikla nemoc z povolání. V tomto případě se postupuje podle obecné úpravy vydání lékařského posudku o zdravotním stavu v souladu s § 42 odst. 1 zákona o specifických zdravotních službách.

Uznání nemocí z povolání se opírá o výsledky objektivních lékařských vyšetření potvrzujících diagnózu, včetně stupně závažnosti onemocnění (zejména tam, kde seznam nemocí z povolání dosažení určitého stupně nemoci vyžaduje) a ověření, že posuzovaný pracoval za podmínek, za nichž nemoc z povolání vzniká.

Klíčové pro proces ověřování jsou podmínky, za kterých osoba pracovala před vznikem předmětného onemocnění. Ověřování podmínek vzniku nemocí z povolání či ohrožení nemocí z povolání provádí příslušná krajská hygienická stanice podle ustanovení § 82 odst. 2 písm. g zákona č. 258/2000 Sb., o ochraně veřejného zdraví, v jejímž spádovém území je pracoviště, kde posuzovaný vykonával či vykonává práci, při níž mohla nemoc z povolání vzniknout. O ověření pracovních podmínek žádat středisko nemocí z povolání v případě, že podezření na nemoc z povolání je důvodné.

Orgány ochrany veřejného zdraví, tedy krajské hygienické stanice, svá šetření a ověřování podmínek zaměřují na prvky ochrany zdraví při práci. Hodnotí se obecné podmínky ochrany zdraví při práci ve vztahu k rizikovým faktorům, podmínky práce, užívané technologie, mikroklimatické podmínky, ergonomie pracoviště. Následně je realizován sběr dat a popis pracovních operací, primárních a sekundárních

činností zaměstnance, jejich střídání, frekvence a délka jednotlivých operací, frekvence střídání práce a odpočinku, a to vždy se zaměřením na konkrétní rizikový faktor. V případě faktorů fyziologie práce je sledováno zapojení velkých a malých svalových skupin či jejich poměr, typ a systém směnnosti, rozložení pracovních operací v rámci pracovní směny, hmotnost, tvar a způsob manipulace s břemeny. Šetření má své odlišnosti, například při ověřování podmínek práce s chemickými látkami či směsmi se věnuje pozornost vlastnostem, nebezpečnosti chemické látky či směsi, skupenství, množství, balení, tedy obecně okolnostem spojeným s nakládáním s chemickou látkou nebo směsí.

Obecný postup ověřování hygienických podmínek je upraven zejména metodickým návodem Ministerstva zdravotnictví ČR č. j. 22139/2011, k zajištění jednotného postupu při ověřování podmínek vzniku onemocnění pro účely posuzování nemocí z povolání uveřejněným ve *Věstníku MZ ČR*, částce 9 roku 2011. Metodický návod mj. umožňuje, aby si krajská hygienická stanice pro své šetření přizvala pracovníky zdravotních ústavů, kteří mohou provést měření a hodnocení jednotlivých fyziologických faktorů.

Krajské hygienické stanice o svém postupu vytvářejí protokol ze šetření zaměřeného k ověření podmínek vzniku onemocnění pro účely posouzení nemocí z povolání. Protokol musí vždy uvádět přesný popis pracovního a personálního zařazení pracovníka v šetřeném období, závěry lékařských posudků o aktuální zdravotní způsobilosti k práci a údaje o expozici relevantním rizikovým faktorům práce. Dále protokol obsahuje podrobný popis práce a hodnocení expozice včetně podkladů hodnocení (výsledky měření, vyšetření nebo odborných hodnocení). Jsou uváděna opatření realizovaná na úrovni ochrany zdraví exponovaných osob. V rámci hygienického šetření se často pořizuje foto- nebo videodokumentace, a to v souladu s podmínkami uvedenými ve zmíněném metodickém návodu MZ ČR k ověřování podmínek vzniku nemocí z povolání.

Závěrem procesu ověřování hygienických podmínek je závazné odborné vyjádření orgánu ochrany veřejného zdraví k ověřování podmínek vzniku onemocnění pro účely posuzování nemocí z povolání. Do soustavy orgánů ochrany veřejného zdraví náleží v souladu s ustanovením § 78 zákona o ochraně veřejného zdraví vyjma krajských hygienických stanic a Hygienické stanice hlavního města Prahy také Ministerstvo zdravotnictví ČR a Ministerstvo obrany ČR a Ministerstvo vnitra ČR. Protokol ze šetření pracovních podmínek a případného měření tvoří přílohu vyjádření.

Odborné vyjádření může mít jednu ze tří formulací závěru: Šetřením bylo ověřeno, že při práci, kterou posuzovaná osoba vykonávala v šetřeném období u šetřeného zaměstnavatele, **byly/nebyly splněny podmínky** vzniku nemocí z povolání uvedené v kapitole ... a položce ... přílohy ... nařízení vlády č. 290/1995 Sb., kterým se stanoví seznam nemocí z povolání. Třetím závěrem může být, že **nelze objektivně prokázat**, zda práce, kterou posuzovaná osoba vykonávala v šetřeném období u předmětného zaměstnavatele, splňovala podmínky pro uznání nemocí z povolání uvedené v kapitole ... a položce ... přílohy ... nařízení vlády č. 290/1995 Sb. Posledně uvedený specifický závěr lze užít zejména tehdy, když bylo například pracovní místo zrušeno a nejsou splněny podmínky pro uznání nemocí z povolání. Současně když u rizikových prací podle zákona o ochraně veřejného zdraví nelze zejména vycházet z podkladů pro hodnocení expozice pro rozhodující rizikový faktor pracovních podmínek.

Z hlediska možnosti uznání onemocnění za nemoc z povolání mají druhý (podmínky nebyly splněny) a třetí závěr totožný význam, tzn. že v důsledku nelze šetřené onemocnění uznat za nemoc z povolání, neboť nebylo prokázáno, že posuzovaná osoba pracovala za podmínek, za nichž předmětná nemoc z povolání vzniká. Dosavadní aplikační praxe však naznačuje potřebnou úpravu výkladu užití jednotlivých závěrů hygienického šetření.

K uznání nemocí z povolání je tedy nezbytné provést zjištění zdravotního stavu, a to včetně zdravotního stavu před vznikem onemocnění, včetně dílčích lékařských vyšetření a ověření podmínek vzniku nemocí z povolání, které je nejčastěji prováděno příslušným orgánem ochrany veřejného zdraví, méně často Státním úřadem pro jadernou bezpečnost (v případě podezření na poškození zdraví z ionizujícího záření) nebo poskytovatelem pracovnělékařských služeb v případě, že se předpokládá vznik nemocí z povolání při výkonu práce v zahraničí.

Závěr odborného vyjádření orgánu ochrany veřejného zdraví k ověření podmínek vzniku nemocí z povolání je pro poskytovatele v oboru pracovního lékařství, který získal povolení od MZ ČR k uznávání nemocí z povolání, závazný.

Poskytovatel v oboru pracovního lékařství, který získal povolení MZ ČR k uznávání nemocí z povolání, vydá lékařský posudek, jímž se uznává/neuznává onemocnění jako nemoc z povolání. Lékařský posudek musí být prokazatelně předán posuzované osobě a osobě, které z posudku vznikají povinnosti (tj. zaměstnavateli).

Osoba, které z lékařského posudku vznikají práva nebo povinnosti nebo posuzovaná osoba mohou v odůvodněných situacích lékařský posudek označit jako nesprávný, respektive uplatnit návrh na jeho přezkoumání prostřednictvím poskytovatele, jenž lékařský posudek vydal. Poskytovatel může v plném rozsahu vyhovět uplatněnému návrhu na přezkoumání lékařského posudku, tedy lékařský posudek zrušit a vydat nový. Pokud poskytovatel v plném rozsahu návrhu na přezkoumání lékařského posudku nevyhoví, postoupí spisovou dokumentaci, včetně návrhu a dalších podkladů potřebných pro přezkoumání lékařského posudku místně příslušnému krajskému úřadu nebo Magistrátu hlavního města Prahy. Dalšími podklady se obecně míní náležitosti potřebné pro vydání lékařského posudku upravené ustanovením § 62 odst. 1 písm. a) až c) zákona o specifických zdravotních službách.

V případě vojáků z povolání a občanských zaměstnanců Armády ČR je poskytovatelem, který nemocí z povolání uznává, oddělení nemocí z povolání Ústřední vojenské nemocnice v Praze. Podmínky vzniku onemocnění ověřuje u těchto osob orgán ochrany veřejného zdraví Ministerstva obrany ČR.

Specificky se postupuje i v případě, že osoba, u které se posuzuje nemoc z povolání, trvale žije v zahraničí. V těchto situacích se v souladu se zákonem o specifických zdravotních službách vychází z lékařské zprávy vydané v zemi pobytu posuzované osoby a ověřené k tomu příslušným orgánem země, pokud z vyhlášených mezinárodních smluv, jimiž je Česká republika vázána, nevyplývá jiný postup.

Zákonem o specifických zdravotních službách jsou také specificky upraveny podmínky ověřování podmínek vzniku nemocí z povolání při výkonu práce posuzované osoby pracující v zahraničí, k níž byl zaměstnanec vyslán zaměstnavatelem se sídlem v České republice. V těchto případech jsou tzv. klinické i hygienické podmínky vzniku nemocí z povolání ověřovány poskytovatelem pracovnělékařských služeb, kteří jsou pověřeni uznávat nemocí z povolání.

Seznam všech poskytovatelů zdravotních služeb pověřených Ministerstvem zdravotnictví ČR podle ustanovení § 66 odst. 1 ve spojitosti s odst. 3 zákona o specifických zdravotních službách k poskytování pracovnělékařských služeb v rozsahu diagnostické, dispenzární a posudkové péče k uznávání nemocí z povolání je uveřejněn a průběžně aktualizován na internetových stránkách ministerstva na konstantním linku: www.mzcr.cz/Verejne/obsah/poskytovatele-k-uznavani-nemoci-z-povolani_3706_5.html

SEZNAM NEMOCÍ Z POVOLÁNÍ

Dále uvádíme orientační výčet jednotlivých skupinách nemocí, jež mohou být uznány za nemoci z povolání.

V České republice je seznam nemocí z povolání rozdělen do 6 kapitol. Každá kapitola reprezentuje skupinu profesionálních nemocí, jimž je společný buď etiologický faktor (chemická, fyzikální, biologická noxa), nebo postižení takového orgánu, který je mimořádně vystaven vlivům pracovního prostředí (dýchací systém, kůže, hlas).

KAPITOLA I: NEMOCI Z POVOLÁNÍ ZPŮSOBENÉ CHEMICKÝMI LÁTKAMI

Obsahuje 58 chemických látek nebo skupin, jež mohou být příčinou akutní nebo chronické intoxikace. V dlouhodobém průměru představují onemocnění z této kapitoly cca 1-2 % hlášených nemocí z povolání.

KAPITOLA II: NEMOCI Z POVOLÁNÍ ZPŮSOBENÉ FYZIKÁLNÍMI FAKTORY

Radí se sem nemoci vznikající působením ionizujícího záření, elektromagnetického záření, tepelného záření, hluku, vibrační přenášených na horní končetiny, podtlaku či přetlaku okolního prostředí, nemoci z dlouhodobého naměrného jednostranného přetěžování končetin.

Nejvýznamnější skupinou jsou v této kapitole nemoci periferních nervů z přetěžování horních končetin, nejčastějším onemocněním je syndrom karpálního tunelu, nejvíce postiženou profesí jsou montážní dělníci, konkrétně z oblasti automotive. Vysoký podíl počtu nemocí z přetížení končetin u montážních dělníků lze dát do souvislosti se současnou orientací českého průmyslu na výrobu a montáž automobilů, jednotlivých komponent do automobilů a elektrotechnických zařízení. Při pracích montážního charakteru jsou zaměstnávány převážně ženy, proto je samozřejmý i častější výskyt tohoto typu onemocnění u nich; u položky II.10 Nemoci periferních nervů charakteru úžinového syndromu (především syndrom karpálního tunelu) to činí cca zhruba 67 %.

Naproti tomu porucha sluchu způsobená hlukem představuje pouze 1,8 % všech hlášených nemocí z povolání, přestože v riziku hluku pracuje cca 37 % všech osob vykonávajících rizikové práce.

KAPITOLA III: NEMOCI Z POVOLÁNÍ TÝKAJÍCÍ SE DÝCHACÍCH CEST, PLIC, POHRUDNICE A POBŘÍŠNICE

Patří mezi ně pneumokoniózy zejména způsobené prachem s obsahem volného krystalického oxidu křemičitého (silikóza, uhlokopská pneumokonióza), nemoci způsobené prachem azbestu (azbestóza, hyalinóza, mezoteliom pohrudnice či pobříšnice, dále nádory plic, hrtanu nebo vaječníků ve spojení s azbestózou či hyalinózou), pneumokoniózy ze svařování, z tvrdokovů a některé další vzácnější typy zaprášení plic, například aluminóza, zaprášení plic titanovou

bělobou, dále zejména chronická obstrukční plicní nemoc, která vzniká při těžbě v podzemí černouhelných dolů. Dále sem spadají nádory plic z radioaktivních látek, koksárenských plynů, nádory sliznice nosní a vedlejších dutin nosních z prachu tvrdých dřev a alergická onemocnění jako alergická rýma, exogenní alergická alveolita a bronchiální astma, u kterého je však možné uznávat i jeho formu neimunologickou, tedy astma iritační.

Nejčastěji jsou hlášeny silikózy a pneumokoniózy způsobené prachem s obsahem volného krystalického oxidu křemičitého, nejčastější výskyt je u zaměstnanců při těžbě a dobývání nerostných surovin. Počty hlášených uhlokopských pneumokonióz v posledních letech jsou oproti minulosti podstatně nižší, což je důkazem účinnosti preventivních opatření, zejména preventivního vyřazování horníků z rizikové práce po vyčerpání nejvyšší přípustné expoziční doby a rovněž v důsledku útlumu těžby uhlí.

Velkým problémem se stávají alergická onemocnění dýchacích cest - bronchiální astma nebo alergická rinitida. Obávanou noxou se ukazují izokyanáty, obsažené v lepidlech a barvách, se kterými přicházejí do styku např. zaměstnanci při výrobě různých součástí motorových vozidel. Izokyanáty mohou vyvolat jak alergické, tak nealergické astma a mohou také být příčinou alergické exogenní alveolitydy.

KAPITOLA IV: NEMOCI Z POVOLÁNÍ KOŽNÍ

Jde o nemoci kůže způsobené fyzikálními, chemickými nebo biologickými faktory vznikající při práci; klinicky se však neliší od stejných onemocnění vznikajících mimo pracovní proces. Nejčastěji vyvolávají poškození kůže faktory chemické, které působí na kůži **dráždivé - iritačné** (iritační dermatitida) nebo **alergenné** (kontaktní alergický ekzém), případně **aknegenné** (*acne oleosa*), **fyto-dynamicky, eventuálně fotoalergický** (fototoxická dermatitida, fotoalergický ekzém), vzácně **karcinogenné** (spinaliom).

Nejčastějšími kožními nemocemi z povolání jsou kontaktní alergické ekzémy, mezi příčinami zaujímají první místa ropné výrobky, plastické hmoty a také izokyanáty.

KAPITOLA V: NEMOCI Z POVOLÁNÍ PŘENOSNÉ A PARAZITÁRNÍ

Jedná se o nemoci přenosné a parazitární s interhumánním přenosem nebo nemoci přenosné ze zvířat na člověka, buď přímo, nebo prostřednictvím přenašečů. Vznikají při práci, kde je prokázáno riziko nákazy, nebo jde o tropické nemoci vznikající při práci v epidemiologicky obtížných oblastech.

Nejčastěji jsou tyto nemoci uznávány u osob pracujících ve zdravotnictví a v zařízeních sociálních služeb, nejčastějším profesionálním onemocněním z této kapitoly je svrab. Profesionální onemocnění virovými hepatitidami, dříve velmi častá, stejně jako profesionální onemocnění tuberkulózou, jsou v posledních letech uznávána v řádu jednotek onemocnění. U hepatitidy typu B došlo k rapidnímu snížení výskytu nových případů tohoto onemocnění po zavedení povinného očkování zdravotníků v roce 1987.

KAPITOLA VI: NEMOCI Z POVOLÁNÍ ZPŮSOBENÉ OSTATNÍMI FAKTORY A ČINITELI

Kapitola zahrnuje pouze profesionální postižení hlasivek způsobená přetěžováním hlasu v hlasově náročných povoláních. Uznané případy onemocnění jsou ojedinělé, postižení jsou převážně učitelé.

ZÁVĚR

V posledních letech jsou v České republice největším problémem onemocnění způsobená fyzikálními faktory, především onemocnění muskuloskeletální vznikající při přetěžování horních končetin a při práci s vibrujícím nářadím. U profesionálních onemocnění, která jsou způsobena faktory, u nichž je znám přímý vztah mezi expozicí faktoru pracovních podmínek a rizikem onemocnění, je vcelku nízký počet hlášených nemocí z povolání, což může být dokladem účinnosti lepšího uplatňování preventivních opatření. Příkladem těchto faktorů je hluk. U onemocnění, pro jejichž vznik je rozhodující přecitlivělost vůči danému faktoru, je účinnost preventivních opatření omezena tím, že k jejich vzniku stačí často i minimální expozice. Jde především o velký podíl profesionálních kožních onemocnění a o alergická onemocnění dýchacího ústrojí.

Poděkování

Práce vznikla za institucionální podpory MŠMT RVO (UP 61989592) a MZ ČR RVO (FNOL, 00098892).

Čestné prohlášení

Autor práce prohlašuje, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku není ve střetu zájmu a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou soukromou, zejména farmaceutickou společností.

Literatura

1. Nařízení vlády č. 290/1995 Sb., kterým se stanoví seznam nemocí z povolání, ve znění pozdějších předpisů. Dostupné na: www.zakonyprolidi.cz/cs/1995-290
2. Vyhláška č. 104/2012 Sb., o posuzování nemocí z povolání. Dostupné na: www.zakonyprolidi.cz/cs/2012-104/zneni-20120401
3. Zákon č. 258/2000 Sb., o ochraně veřejného zdraví a o změně některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů. Dostupné na: www.zakonyprolidi.cz/cs/2000-258
4. Zákon č. 262/2006 Sb., zákoník práce, ve znění pozdějších předpisů. Dostupné na: www.zakonyprolidi.cz/cs/2006-262
5. Zákon č. 373/2011 Sb., o specifických zdravotních službách, ve znění pozdějších předpisů. Dostupné na: www.zakonyprolidi.cz/cs/2011-373#hlava4
6. Metodický návod Ministerstva zdravotnictví ČR č. j. 22139/2011, k ověřování podmínek vzniku onemocnění pro účely posuzování nemocí z povolání.

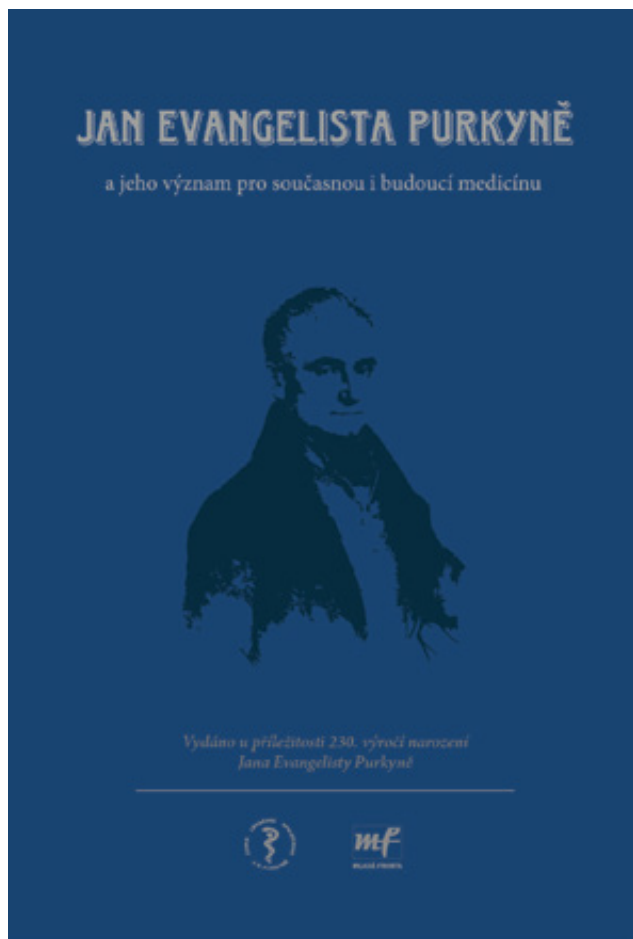
ADRESA PRO KORESPONDENCI:

Mgr. Pavel Fošum

Ministerstvo zdravotnictví ČR
Palackého náměstí 4, 120 00 Praha 2
Tel.: 724 778 424
e-mail: pavel.fosum@mzcr.cz

Představujeme publikaci

Jan Evangelista Purkyně a jeho význam pro současnou i budoucí medicínu



Publikace byla vydána k připomenutí 230. výročí narození slavného českého lékaře a vědce Jana Evangelisty Purkyně (18. prosince 1787 Libochovice – 28. července 1869 Praha). Jan Evangelista Purkyně patří k ve světě nejznámějším Čechům a jeho objevy ovlivnily řadu lékařských oborů. V závěru života se pak jako vlastenec podílel významnou měrou na vzniku moderní české společnosti. Publikace je připravena více než 50 autory z řad historiků, lékařů zabývajících se dlouhodobě osobností Jana Evangelisty Purkyně a známých představitelů nejvýznamnějších lékařských oborů. Publikace přináší příspěvky ke třem tématům:

1. Historický pohled na osobnost Jana Evangelisty Purkyně a purkyňovské tradice.
2. Purkyňovy objevy a koncepce ve vztahu k dnešku.
3. Co nás čeká aneb jak se budou medicína a přírodní vědy vyvíjet do konce tohoto století.

Kniha tak vychází z purkyňovských tradic a shrnuje, co Purkyně objevil a jak se medicína vyvinula od doby Purkyňovy a kam dále směřuje.

**Editoři: Štěpán Svačina, Jan Škrha,
Tomáš Trč**

Doporučená cena 550 Kč

Při objednání na **kniha.cz** sleva 10%

**MEDICAL
SERVICES**

Největší vydavatelství zdravotnických titulů v ČR
a pořadatel kongresů, konferencí a symposií

mf
MLADÁ FRONTA



Radost z jízdy



NENECHTE SI UJET NEJLEPŠÍ NABÍDKU NA VAŠE NOVÉ BMW X4 JIŽ ZA 1 199 000 Kč vč. DPH

Jste pro nás velmi speciálními zákazníky. Vychutnejte si výsady programu prodeje BMW Renocar určených pro Vás a využijte celou řadu předností.

Pro rezervaci svého individuálního termínu testovací jízdy nás kontaktujte na:
lekarum@renocar.cz



RENOCAR

BRNO | Řípská 5c, Brno-Slatina (D1, EXIT 201)

PRAHA | Čestlice, Lipová 280, Praha – Čestlice (D1, EXIT 8)

PRAHA | Kongresové centrum, 5. května 1640/65, Praha 4

tel.: 548 141 548 | e-mail: lekarum@renocar.cz

www.renocar.cz/lekari