

Klinická farmakologie a farmacie

2020

3

www.solen.cz | www.klinickafarmakologie.cz | ISSN 1212-7973 | Ročník 34 | 2020

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

Hodnocení geriatrických interakcí lék–nemoc u seniorů v dlouhodobé ošetrovatelské péči v České republice

Potrava jako důležitá součást maximalizace účinku a minimalizace rizik farmakoterapie – absorpce a gastrointestinální tolerance

HLAVNÍ TÉMA – KLINICKÁ FARMACIE

Lékové problémy v teorii a příkladech v podmínkách České republiky

Klinická farmacie v geriatрии a 20 let klinických a výzkumných zkušeností s hodnocením racionality geriatrické preskripce v České republice a v evropských zemích

Léky indukované dysnatremie: I. Polékové hyponatremie

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Současný pohled na podávání intravenózních imunoglobulinů u pacientů s toxickou epidermální nekrolýzou

KAZUISTIKA

Neočekávaná příčina deliria

TONANDA®

perindoprilum, amlodipinum
et indapamidum



Jednodušší léčba pro Vaše pacienty...

3 antihypertenziva¹

1 tableta¹

1x denně¹

5 různých sil pro individuální úpravu dávky¹

90 tbl balení bez doplatku²

TONANDA

Základní informace pro předpis léčivého přípravku:

(přípraveno podle schváleného Souhrnnu údajů o přípravku)

Název přípravku: Tonanda 2 mg/5 mg/0,625 mg, Tonanda 4 mg/5 mg/1,25 mg, Tonanda 4 mg/10 mg/1,25 mg, Tonanda 8 mg/5 mg/2,5 mg, Tonanda 8 mg/10 mg/2,5 mg, tablety. **Složení:** 1 tableta obsahuje perindoprilum erbuminum 2 mg, amlodipinum 5 mg (jako besilas) a indapamidum 0,625 mg nebo obsahuje perindoprilum erbuminum 4 mg, amlodipinum 5 mg (jako besilas) a indapamidum 1,25 mg nebo obsahuje perindoprilum erbuminum 4 mg, amlodipinum 10 mg (jako besilas) a indapamidum 2,5 mg nebo obsahuje perindoprilum erbuminum 8 mg, amlodipinum 5 mg (jako besilas) a indapamidum 2,5 mg nebo obsahuje perindoprilum erbuminum 8 mg, amlodipinum 10 mg (jako besilas) a indapamidum 2,5 mg. **Indikace:** Přípravek Tonanda je indikován jako substituční terapie k léčbě esenciální hypertenze u pacientů, kteří již dobře odpovídají na léčbu kombinací perindoprilu/indapamidu a amlodipinu, podáváním současně v téže dávce. **Dávkování a způsob podání:** Tato fixní kombinace dávek není vhodná k zahájení léčby. Pokud je nutná změna dávkování, má se provést individuální titrace všech tří látek samostatně. Maximální doporučená dávka přípravku Tonanda je 8 mg/10 mg/2,5 mg denně. U starších osob a u pacientů se selháním ledvin je eliminace perindoprilu snížena. Proto bude obvyklé klinické sledování zahrnovat časté monitorování kreatininu u diabetiků. Přípravek Tonanda může být podáván u pacientů s clearance kreatininu Cl_{cr} ≥ 60 ml/min. U těchto pacientů se doporučuje individuální titrace dle jednotlivých složek. Amlodipin není dialyzovatelný. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater je třeba přípravku Tonanda podávat s opatrností. Bezpečnost a účinnost přípravku Tonanda u dětí a dospívajících nebyla stanovena. **Perorální podání:** 1 tableta denně jako jediná dávka, užívána nejlépe ráno a před jídlem. Tablety přípravku Tonanda 4 mg/10 mg/1,25 mg a přípravku Tonanda 8 mg/10 mg/2,5 mg mohou být podle potřeby rozděleny na stejné dávky. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na perindopril nebo na kterýkoliv jiný inhibitor ACE, na indapamid nebo na kterýkoliv jiný sulfonamid, na amlodipin nebo na deriváty dihydropyridinu nebo na kteroukoliv pomocnou látku. Anamnéza angioedému souvisejícího s předchozí léčbou inhibitory ACE. Hledatelná nebo idiosyncratická angioedém. Závažná hypotenze. Šok (včetně kardiogenního šoku). Obstrukce vylučovacího traktu levé komory (např. vysoký stupeň stenózy aorty). Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu. Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min), silný 8 mg/5 mg/2,5 mg a 8 mg/10 mg/2,5 mg jsou kontraindikovány u těžké a středně těžké poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu pod 60 ml/min). Jaterní encefalopatie. Těžká porucha funkce jater. Hypokaliémie. Obecně je tento léčivý přípravek nebezpečný v kombinaci s přípravky bez antiarytmického účinku, které způsobují torsade de pointes. Druhý a třetí trimestr těhotenství. Kojení. Vzhledem k nedostatečné terapeutické zkušenosti se tablety přípravku Tonanda nesmí používat u dialyzovaných pacientů a u pacientů s neléčným dekompenzovaným srdečním selháním. Současné užívání přípravku Tonanda s přípravky obsahujícími alkalické je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitus nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²). **Zvláštní upozornění:** Neutropenie/agranulocytóza, trombocytopenie a anémie byly hlášeny u pacientů užívajících inhibitory ACE. Angioedém obličej, končetiny, rty, jazyka, hlasivkové štěrby a/nebo hrtanu byl vzácně hlášen u pacientů užívajících inhibitory ACE včetně perindoprilu. Angioedém související s otokem hrtanu může být fatální. U pacientů léčených inhibitory ACE byl vzácně hlášen intestinální angioedém. Analýzy krve během desenzibilizace. Byly zaznamenány izolované případy pacientů s přetrvávajícím život ohrožujícím anafylaktoidním reakcím při užívání inhibitorů ACE během desenzibilizace léčby jevem bílkovinými (více, vosky). Pacienti užívající inhibitory ACE během diety hypoproteinové o níže hustotě LDL cholesterolu prodávající vazcine anafylaktoidní reakce ohrožující život. U pacientů dialyzovaných pomocí vysoké propustnosti membrán (např. AN 69) s současně léčených inhibitory ACE byly zaznamenány anafylaktoidní reakce. Kombinace perindoprilu a kalium šetřících diuretik se nedoporučuje. Diuretika thiazidového typu způsobují velmi encefalopatii a fotosenzitivitu. Pozor během prvních dnů léčby na hypotenzi a pokles objemu tekutin a elektrolytů, zejména pak u pacientů s chemickou chorobou střeva nebo endokrinními nedostatečnostmi. Pacienti se srdečním selháním by měli být léčeni se zvýšenou opatrností. Inhibitory ACE mají být podávány u pacientů s obstrukcí vylučovacího traktu levé komory s opatrností. Pozor u pacientů s insulin-dependentním diabetem mellitus. V pravidelných intervalech se musí testovat hladinu sodíku. U některých pacientů byly pozorovány vzestupné srdeční koncentrace draslíku, ale i hypokaliémie, snížené vylučování sodíku močí. Přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 tabletě, to znamená, že je podstatně „bez sodíku“. **Interakce:** Lithium. Kalium šetřící diuretika, draslíkové doplňky nebo náhrady soli s obsahem draslíku. Estrametin. Racekadrol. Sioimol, everolimus, temsoliolus, Baflofen. Nesteroidní protizánětlivé přípravky (včetně vysokých dávek kyseliny acetylsalicylové), Antidiabetika (insulin, hypoglykemizující sulfonamidy). Léky vyvolávající torsade de pointes. Jiná léčiva vyvolávající hypokaliémie (amfotericin B (i.v.), systémové glukokortikoidy a mineralokortikoidy (systémové podání), tetracosaktid, stimulační laetiva). Srdceční glykosidy, Metformin. Jodované kontrastní látky. Vápník (solí). Cyklosporin. Silné nebo středně silné inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolová antybiotika, makrolidy jako erythromycin nebo klaritromycin, vetapamil nebo diliazem). Inhibitory mTOR (jako sirolimus, temsoliolus a everolimus). Induktory CYP3A4 (např. rifampicin, tiazolea léčivová). Grapefrutová šťáva. Dantrolen (infuze). Takrolimus. Simvastatin. Antidepressiva imipraminového typu (tricyklická), neuroleptika. Kortikosteroidy, tetrasaktid, Jina antihypertenziva. Alogurinol, cytosolová nebo imunosupresiva, systémové kortikosteroidy nebo prokinamidy. Anestetika. Diuretika. Sympatomimetika. Zlato. **Těhotenství a laktace:** Přípravek Tonanda se nedoporučuje během prvního trimestru těhotenství. Přípravek Tonanda je kontraindikován během druhého a třetího trimestru těhotenství. Přípravek Tonanda je kontraindikován během kojení. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Při řízení vozidel nebo obsluhování strojů by se měl vzít v úvahu obzvlášť vysoký zábrat nebo únavy. **Nežádoucí účinky:** Během léčby byly pozorovány následující účinky: **Časté (<1/10 až <1/10):** nevolnost, závrať, bolest hlavy, parestezie, vertigo, poruchy vidění, únava, palpace, zrudnutí kůže, hypotenze (a účinky vztahující se k hypotenzi), dyspnoe, kašel, bolest břicha, nevolnost, zvracení, dyspepsie, sucho v ústech, dysgezie, porucha chuti, změna chuti, příjem, zácpa, anorexie, pruritus, vyrážka, makulopapulární erupce, otok končetin, svalové křeče, edém, periferní edém, únava, astenie. **Balení:** všechny silny po 30 a 90 tabletech. **Doba použitelnosti:** 2 roky. **Uchování:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

Díve než přípravek předepíšete, seznamte se, prosím, s úplným zněním SPC přípravku.

Datum poslední revize textu SPC: 17. 9. 2019

Díželet rozhodnutí o registraci: Krka, d.d., Novo mesto, Slovinsko.

Registrační číslo: Tonanda 2 mg/5 mg/0,625 mg: S8/346/14-C; Tonanda 4 mg/5 mg/1,25 mg: S8/347/14-C; Tonanda 4 mg/10 mg/1,25 mg: S8/348/14-C; Tonanda 8 mg/5 mg/2,5 mg: S8/349/14-C; Tonanda 8 mg/10 mg/2,5 mg: S8/350/14-C.

Léčivý přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis.

Léčivý přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění.

Největší veřejná informační služba: tel. /zásn./fax: +420 221 115 150, e-mail: info.cz@krka.biz; www.krka.cz/leciva-a-jne-produkty

Krka ČR, s.r.o.
Sokolovská 192/79
180 00 Praha 8 - Karlín
Tel. +420 221 115 115
Fax +420 221 115 116
www.krka.cz



Invence a znalosti pro účinné a bezpečné léky nejvyšší kvality.

1. SPC Tonanda

2. Aktuálně platný ceník Krka d.d. pro distributory v ČR k 1. 1. 2020 na vyžádání u KRKA ČR, s.r.o.

Obsah

EDITORIAL

- 98** Jiří Vlček
Slovo úvodem

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

- 99** Daniela Fialová, Veronika Příhodová, Jovana Brkič, Ingrid Kummer, Silvia Grešáková, Anna Lukačšínová, Eva Topinková
Hodnocení geriatrických interakcí lék–nemoc u seniorů v dlouhodobé ošetrovatelské péči v České republice
- 108** Ondřej Tesař, Veronika Měrková, Martin Doseděl, Josef Malý
Potrava jako důležitá součást maximalizace účinku a minimalizace rizik farmakoterapie – absorpce a gastrointestinální tolerance

HLAVNÍ TÉMA – KLINICKÁ FARMACIE

- 116** Josef Malý
Lékové problémy v teorii a příkladech v podmínkách České republiky
- 122** Daniela Fialová, Milada Halačová, Jovana Brkič, Silvia Grešáková, Ingrid Kummer, Eva Topinková, Božena Jurašková
Klinická farmacie v geriatрии a 20 let klinických a výzkumných zkušeností s hodnocením racionality geriatrické preskripce v České republice a v evropských zemích
- 130** Milada Halačová, Dalibor Černý, Kateřina Sadilová
Léky indukované dysnatremie: I. Polékové hyponatremie

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 135** Břetislav Lipový, Petra Bořilová Linhartová
Současný pohled na podávání intravenózních imunoglobulinů u pacientů s toxickou epidermální nekrolýzou

KAZUISTIKA

- 142** Jiří Holý, Martin Holý, Zdeněk Beneš, Marie Pešková
Neočekávaná příčina deliria

Slovo úvodem

Vážení kolegové, milí čtenáři

Klinická farmakologie a farmacie,

máme možnost vás oslovit v úvodu tohoto suplementu, který redakce *Klinické farmakologie a farmacie* věnovala klinické farmacii v ČR. Klinická farmacie se rozvíjí v ČR už minimálně 40 let jako oficiální součást výuky farmaceutů v pregraduální výchově, ale i v postgraduálním vzdělávání (subkatedra klinické farmacie na IPVZ, Univerzitní centrum klinické farmacie UK, každoročně dvě symposia klinické farmacie apod.). Tento obor byl akreditován i pro rigorózní zkoušku, i jako směr pro doktorské studium Ph.D. a pro habilitační a jmenovací řízení na Karlově Univerzitě. Historii lze nalézt v koncepci klinické farmacie v suplementu *České a Slovenské farmacie* z roku 2016 a je z ní patrné, že obor se vyvinul v rámci zdravotní péče jako nejvyšší forma farmaceutické péče nazývaná též klinicko-farmaceutická péče (KFP). Ta je určena jako servisní expertní služba pro ošetřující lékaře a jejich pacienty při maximalizaci účinku a minimalizaci rizik farmakoterapie i jako výzkumný vědecký obor, který studuje faktory ovlivňující racionální výběr léčiv, faktory ovlivňující bezpečnost léčiv a možnosti minimalizace rizika v reálné praxi (např. vyvinutí algoritmu SAZE pro revizi farmakoterapie a teorie Tří pilířů vztahu léčivo vs nežádoucí účinek).

Odborníci pro klinickou farmacii jsou otevření spolupráci se všemi zdravotníky na národní a mezinárodní úrovni. Na národní úrovni se snaží interagovat s klinickými farmakologiy a jinými specializacemi lékařů (ať už pracovní v rámci zdravotnických týmů významného počtu nemocnic v ČR, tak i v rámci aktivit dvou odborných společností – Sekce klinické farmacie České farmaceutické společnosti, a Odborné společnosti klinické farmacie – obě jsou útvary ČLS JEP), tak i na mezinárodní úrovni, kde spolupracují s různými organizacemi a mají své funkcionáře především v Evropské společnosti klinické farmacie a z části i v Evropské asociaci nemocničních lékárníků).

Jsem rád, že se aktivity klinické farmacie rozvíjejí, vznikají tak další odborníci, kteří umožní stimulovat diskuzi o účelnosti a bezpečnosti farmakoterapie. Protože na farmakoterapii je postavena velká část zdravotní péče, je dobře, že specializace v klinické farmacii může přispět k její účinnosti a bezpečnosti a také k tomu, aby vznikaly robustnější poznatky o farmakoterapii, abychom v nich získali dostatečné zkušenosti a dokázali z léčiv vytáhnout maximální poměr podílu prospěšnosti vs. rizik i v reálné praxi.

Články pocházejí z předních pracovišť klinické farmacie. Jejich obsah ukáže některé aktivity, kterými se kliničtí farmaceuti a farmaceutky zabývají a věřím, že vedle článků v renomovaných mezinárodních časopisech je i toto dobrá příležitost, aby se poznaly všechny

skupiny v ČR se zájmem o farmakoterapii, nebály se spolupracovat a vytvořily skutečně expertní skupinu, která bude zaměřena na terapeutickou hodnotu léčiv ve společnosti.

V následujících článcích vám tedy umožňujeme nahlédnout do výzkumu a činnosti klinického farmaceuta v oblastech: 1) metody identifikace a řešení lékových problémů (DRP), 2) konkrétní řešení DRP v problematice: 2.1) nežádoucích účinků léčiv (tentokrát dysnatremie) a 2.2) v interakci léčiv s potravou, 2.3) analýza terapeutické hodnoty léčiv u seniorů a 3) vymezení historie výzkumu v účelnosti farmakoterapie u seniorů, kde ČR hraje významnou roli a navazuje tak na odkaz prof. Jaroslava Květiny, DrSc., který tuto oblast už v 80. letech minulého století nastínil jako jednu z důležitých pro činnost klinického farmaceuta.

Přeji inspirativní čtení a hledání možností spolupráce.

Jiří Vlček

profesor klinické farmacie a farmaceutické péče
na Univerzitě Karlově,
Klinický farmaceut oddělení
klinické farmacie FN v Hradci Králové,
Konzultant v klinické farmacii v Hamzově léčebně
v Luži a v nemocnici Vysoké Mýto

TIRÁŽ

Klinická farmakologie a farmacie

Ročník 34, 2020, číslo 3, vychází 4x ročně

Šéfredaktor: doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.

Redakční rada: prof. RNDr. Pavel Anzenbacher, DrSc., Olomouc, doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc, doc. Ing. Jaroslav Chládek, Ph.D., Hradec Králové, doc. MUDr. Ivana Kacířová, Ph.D., Ostrava, prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D., Olomouc, prof. MUDr. Jan Krejsek, CSc., Hradec Králové, prof. MUDr. Milan Křiška, DrSc., Bratislava, prof. RNDr. Dr.h.c. Jaroslav Květiny, DrSc., FCMA, Hradec Králové, prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc., Olomouc, prof. Momir Mikov, MD, Ph.D., Novi Sad, prof. MUDr. Jaroslav Opavský, CSc., Olomouc, MUDr. David Suchý, Ph.D., Plzeň, doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D., Olomouc, doc. MUDr. Jitka Patočková, Ph.D., Praha, prof. MUDr. Martin Wawruch, Ph.D., Bratislava.

Poradní sbor: prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc., Plzeň, prof. MUDr. Jozef Glasa, CSc., Bratislava, doc. MUDr. Ladislav Hess, DrSc., Praha, doc. MUDr. Jiří Hovorka, CSc., Praha, prof. MUDr. Jaroslav Jezdinský, CSc., Olomouc, PharmDr. Blanka Kořistková, Ph.D., Ostrava, doc. RNDr. Jozef Kolář, CSc., Brno, doc. MUDr. Karel Němeček, CSc., Praha, doc. MUDr. Zoltán Paluch, Ph.D., MBA, Praha, prof. MUDr. František Perlík, DrSc., Praha, doc. MUDr. Petr Petr, Ph.D., České Budějovice, doc. MUDr. Jan Příborský, CSc., Praha, doc. MUDr. Jarmila Rulcová, CSc., Brno, MUDr. Věra Strnadová, CSc., Brno, MUDr. Jan Strojil, Ph.D., Olomouc, MUDr. Klára Soboňová, Ph.D., Nové Zámky, MUDr. Josef Šedivý, CSc., Praha, prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc., Praha, prof. MUDr. Tomáš Trnovec, DrSc., Bratislava, prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., Brno, prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc., Hradec Králové, prof. MUDr. Pavel Weber, CSc., Brno

Vydavatel:

SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc

Adresa redakce:

SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc
tel: 582 397 407, www.solen.cz, IČ 25553933

Redaktorka:

Mgr. Michaela Nováková
m.novakova@solen.cz, 733 663 833

Grafická úprava a sazba:

Krystýna Javůrková, javurkova@solen.cz

Obchodní oddělení:

PhDr. Marie Brandejsová, Ph.D., brandejsova@solen.cz
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6, tel.: 608 938 632

**Všechny publikované články
procházejí recenzí.**

Registrace MK ČR pod číslem E 7223.

Citační zkratka: Klin. farmakol. farm.

ISSN 1803-5353 (online)

Časopis je indexován v:

Embase, Scopus, Bibliographia Medica Československa

Vydavatel nenes odpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů. Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým souhlasem redakce.

Redakce si vyhrazuje právo příspěvků krátit či stylisticky upravovat. Na publikování rukopisu není právní nárok.

Hodnocení geriatrických interakcí lék–nemoc u seniorů v dlouhodobé ošetrovatelské péči v České republice

Daniela Fialová^{1,2}, Veronika Příhodová¹, Jovana Brkič¹, Ingrid Kummer¹,
Silvia Grešáková¹, Anna Lukačišinová¹, Eva Topinková²

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

²Geriatrická klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

Úvod: Předepisování negeriatrických dávek, nevhodných indikací ve stáří a interakcí lék–nemoc představuje specifické oblasti rizikové geriatrické preskripce, které mohou vést k častým polékovým komplikacím, zejména u polymorbidních seniorů s polyfarmakoterapií a vyšším stupněm stařecké křehkosti. Evropský projekt SHELTER (z angl. „Services and Health in the Elderly in Long-TERM care“, 7. rámcový program, 2009–2014) byl zaměřen na popis základních charakteristik (včetně preskripčních zvyklostí) u 4156 seniorů v zařízeních dlouhodobé ošetrovatelské péče v 7 evropských zemích (České republice, Itálii, Německu, Nizozemí, Finsku, Velké Británii, Francii) a Izraeli. Tato práce se zaměřuje na retrospektivní analýzu interakcí lék–nemoc ve stáří v českém souboru seniorů projektu SHELTER.

Metodika práce: Semi-implicitní metodou (tj. hodnocením komplexních protokolů geriatrických pacientů českého souboru evropského projektu SHELTER, červen–srpen 2019) byl retrospektivně zhodnocen výskyt interakcí lék–nemoc s využitím expertních explicitních kritérií. Jednalo se o Beersova kritéria z roku 2003 a 2012, IPET kritéria, Český expertní národní konsenzus potenciálně nevhodných lékových postupů z roku 2013, STOPP/START kritéria verze 1 a IPET kritéria. Senioři byli v projektu SHELTER vyšetřeni s pomocí komplexního geriatrického vyšetření (RAI-LTCF verze II) v 10 regionálně odlišných zařízeních dlouhodobé ošetrovatelské péče (N = 490 seniorů, věk 65 let a více, zařazeni byli všichni senioři dlouhodobě umístění (3 a více měsíců) v účastnících se ošetrovatelských zařízeních. Ke statistickému zhodnocení byla použita popisná statistika s využitím chí-kvadrát (χ^2) testu a Fisherova exaktního testu ($p < 0,05$).

Výsledky: Nejvyšší prevalence užití potenciálně nevhodných interakcí lék–nemoc (64,3 %) byla popsána s pomocí Českého národního konsenzu potenciálně nevhodných léčiv z roku 2013 (z angl. CNC), dále s pomocí Beersových kritérií z roku 2012 (60,2 %), STOPP/START kritérií verze 1 (44,5 %/ 52,9 %) a IPET kritérií (30,2 %). Mezi nejčastěji užívané potenciálně nevhodné postupy identifikované s pomocí Českého národního konsenzu patřilo dlouhodobé užití benzodiazepinů (BZD) u seniorů s diagnózou deprese (7,8 %), užití opioidních analgetik u pacientů s chronickou zácpou bez podání šetrných laxativ (6,3 %), užití BZD u pacientů se synkopami a pády (1 a více pádů za poslední 3 měsíce) (6,1 %) a současné dlouhodobé podávání ACE-I a NSAID bez monitorování kalémie (6,1 %).

Závěr: Užití Českého národního konsenzu (CNC) vedlo k dokumentaci nejvyšší prevalence interakcí lék–nemoc v českém souboru seniorů ve srovnání se zahraničními explicitními kritérii. S pomocí explicitních kritérií bylo v dlouhodobé ošetrovatelské péči v ČR identifikováno více než 60 % seniorů, kteří by byli prioritizováni ke komplexním intervencím klinických farmaceutů. S nově prosazeným výkonem klinických farmaceutů v ČR v ambulantní péči by se tito specialisté měli uplatnit i ve složitých lékových revizích u geriatrických nemocných v primární péči, a to zejména v dlouhodobé ošetrovatelské péči, domácí péči, sociální péči a v paliativních hospicích.

Klíčová slova: klinická farmacie, geriatric, interakce lék–nemoc, explicitní kritéria, primární péče, ambulantní výkon klinického farmaceuta.

Evaluation of geriatric drug-disease interactions in seniors in long-term care in the Czech Republic

Introduction: Prescribing of non-geriatric dosing, inappropriate indications and drug-disease interactions in older patients create specific areas of high-risk prescribing in geriatrics that often lead to drug-related complications, particularly in polymorbid older patients using polypharmacy and having higher degree of frailty. The European project SHELTER (Services and Health in the Elderly in Long-TERM care, 7th FP, 2009–2014) aimed at describing comprehensive characteristics of 4 156 long-term care seniors (including drug prescribing habits) in 7 EU countries (Czech Republic, Italy, Germany, Netherlands, Finland, UK, France) and Israel. This study focuses on retrospective analyses of drug-disease interactions in the Czech sample of seniors of the SHELTER project.

Methods: Semi-implicit method (evaluation of complex protocols of geriatric patients from the Czech sample of the European project SHELTER, June–August 2019) was used to retrospectively analyse the prevalence of drug-disease interactions using expert explicit criteria. Mainly Beers criteria 2003 and 2012, Czech national consensus of potentially inappropriate medications 2013, STOPP/START criteria version I. and IPET criteria have been applied. In the SHELTER project, seniors were assessed using comprehensive geriatric assessment (RAI-LTCF vers.I) in 10 regionally different Czech (CZ) long-term care facilities (N = 490 seniors, age 65+, all patients residing for long-term (more than 3 months) in evaluated long-term care facilities). For statistical analyses, descriptive statistics has been used, namely chi-square (χ^2) test and Fisher's exact tests ($p < 0,05$).

Results: The highest prevalence of potentially inappropriate drug-disease interactions (64.3 %) was identified using Czech national consensus of potentially inappropriate medications 2013 (CNC), then by Beers 2012 criteria (60.2 %), STOPP/START criteria version I. (44.5 %/52.9 %, respectively) and IPET criteria (30.2 %). The most prevalent prescribing problems were (according to CNC): long-term use of benzodiazepines (BZDs) in depressive patients (7.8 %), constipation caused by opioids without using laxatives-lactulose (7.3 %), long-term use of BZDs in patients suffering from syncope and falls (1 and more falls in the past 3 months) (6.3 %) and long-term use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and ACE-I without clinical monitoring of kalemia (6.1 %).

Conclusion: Application of Czech national consensus (CNC) led to documentation of the highest prevalence of drug-disease interactions in the Czech sample of seniors in long-term care in comparison to foreign explicit criteria. With the help explicit criteria we identified in Czech long-term care facilities more than 60 % of seniors potentially prioritized for complex interventions of clinical pharmacists. In the light of newly approved payments in ambulatory care for interventions of clinical pharmacists in the Czech Republic, services of these specialists should be utilized for complex drug revisions of geriatric patients in primary care, particularly in long-term care, home care, social care and palliative hospices.

Key words: clinical pharmacy, geriatrics, drug-disease interactions, explicit criteria, primary care, ambulatory payments of clinical pharmacists, Czech Republic.

Úvod

V důsledku stárnutí populace a vysokého stupně polymorbidity, polyfarmakoterapie, geriatrické křehkosti a častých polékových komplikací ve stáří jsou klinicko-farmaceutické služby podstatně zejména u polymorbidních seniorů s polyfarmakoterapií (1). K „rizikovým populacím“, u nichž by měly být individualizovány léčivé režimy klinickými farmaceuty, patří i paliativní nemocní, nemocní v intenzivní péči, pediatričtí pacienti, nemocní užívající vysoce riziková léčiva, léčiva s nízkým terapeutickým indexem apod.

Komplexnost klinicko-farmaceutických intervencí u geriatrických nemocných vyžaduje ke správným rozhodnutím podrobnou znalost geriatrických indikačních schémat, klinické farmakologie v geriatрии, klinické farmacie v geriatрии a specifických aspektů týkajících se rizik farmakoterapie ve stáří, tedy schopnost aplikovat znalosti o polékových geriatrických syndromech,

symptomech a změnách terapeutické hodnoty léků ve stáří v propojení se znalostmi změn povázejících stárnutí organismu (1, 2).

Zatímco v současné době se staly v České republice již dostupné služby klinických farmaceutů v akutní péči, stále nepokrytým segmentem zůstává primární péče, zejména domácí péče, ambulantní péče, paliativní (hospicová) péče a dlouhodobá ošetrovatelská péče. Především v domácí, sociální a dlouhodobé ošetrovatelské péči je nejčastěji popisováno vysoké zastoupení seniorů s častými geriatrickými syndromy, polymorbiditou, polyfarmakoterapií a očekávaným výskytem nevhodné léčivé preskripce. Tuto skutečnost dokládají i dva mezinárodní evropské projekty ADHOC (AgeD in HHome Care, 5. rámcový program (RP) Evropské komise, 2001–2005) (3) a SHELTER (Services and Health in the Elderly in Long-Term Care, 7.RP Evropské komise, 2009–2016) (4). Projekt ADHOC poukázal u seniorů v České

republice na vysoký výskyt nadměrné polyfarmakoterapie (9 a více léků) u 39 % seniorů v domácí péči a na potenciálně problematickou lékovou preskripci u 41 % seniorů (3, 5). Projekt SHELTER zdokumentoval v dlouhodobých ošetrovatelských zařízeních užití 10 a více léků u 23,7 % seniorů v evropských zemích a užití lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří u 40–79,6 % nemocných (4, 6).

Cílem studie bylo retrospektivně zhodnotit, a to s využitím dat českého souboru seniorů projektu SHELTER, jaké procento geriatrických nemocných lze v oblasti interakcí lék–nemoc v zařízeních dlouhodobé ošetrovatelské péče v ČR prioritizovat ke klinicko-farmaceutickým intervencím. K tomuto hodnocení byla využita explicitní kritéria léčiv a lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří, zejména jejich části věnované geriatrickým interakcím lék–nemoc, které nejsou předepisujícími lékaři v současné době dostatečně respektovány.

Metodika

Komplexní zhodnocení klinického stavu seniorů

Sběr dat byl prováděn v souladu se standardizovanou a validovanou metodikou evropského projektu SHELTER (Services and Health for the Elderly in Long Term Care, 2009–2016), který probíhal v 7 evropských zemích a Izraeli (Itálie, Česká republika, Německo, Finsko, Francie, Nizozemí, Velká Británie a Izrael) (4). Studie byla schválena Etickou komisí 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze a probíhala v souladu s pravidly GDPR (anonymizace dat, poskytnutí informací pacientům, podpis informovaného souhlasu nemocnými aj.).

Vyšetřeno bylo ve všech účastnících se zemích 4516 geriatrických nemocných ve věku 65 let a více, kteří byli dlouhodobě umístěni v zařízeních dlouhodobé ošetrovatelské péče. Ze studie byli vyřazeni paliativní nemocní (s očekávanou délkou přežití kratší než 12 měsíců). V každé zemi byl hodnocen soubor minimálně 450 seniorů ze 4–10 regionálně odlišných zdravotnických zařízení a zařízení sociálních služeb. Český soubor analyzovaný za účelem této studie tvořilo 490 seniorů ve věku 65 let a více z 10 regionálně odlišných zařízení dlouhodobé ošetrovatelské péče. Sběr dat prováděli výzkumní pracovníci u všech seniorů ve věku 65 let a více, kteří v době sběru dat pobývali v daném zdravotnickém nebo sociálním zařízení dlouhodobě, tj. 3 a více

měsíců. Sběr dat byl prováděn prospektivním vyšetřením nemocných a výpisem informací ze zdravotnické dokumentace, popř. upřesněním klinických a dalších informací rozhovory s lékaři a dalšími ošetrujícími pracovníky (4).

Všichni pacienti byli vyšetřeni metodou komplexního geriatrického vyšetření (z angl. CGA, Comprehensive Geriatric Assessment) s využitím standardizovaného a v řadě evropských zemí validovaného instrumentu RAI-LTCF verze II. (z angl. „Resident Assessment Instrument for Long Term Care Facilities“, version II) (4, 7). Tento nástroj obsahuje soubor standardizovaných geriatrických škál k vyšetření funkčního stavu nemocných a geriatrických syndromů a více než 350 charakteristik socio-demografických, funkčních a týkajících se klinických a laboratorních vyšetření sledovaných nemocných. Obsahuje i sekce hodnotící akutní zdravotní problémy, symptomy, chronická onemocnění a komplexní údaje o užívané medikaci (zahrnující ATC kódy, lékové formy, dávkovací schémata, způsoby aplikace a orientační údaje o adherenci nemocného, včetně údajů o užití potravních doplňků a parafarmaceutik) (4, 5, 7).

Ze standardizovaných geriatrických škál byly pro účely naší studie analyzovány zejména škály hodnotící soběstačnost geriatrického pacienta, kognitivní funkce a výskyt klinicky významné deprese. Jednalo se o hierarchickou škálu ADL (z angl. Activities of Daily Living), sledující soběstačnost pacienta-seniora v základních aktivitách denního života (v oblékání, najede-

ní se, přípravě jídla atd.), která nabývá hodnot 0–6 (ADL = 0 (soběstačný pacient, nezávislý na péči druhé osoby); ADL = 1, 2 (mírná závislost na péči druhé osoby); ADL = 3, 4 (klinicky významná středně těžká závislost) a ADL ≥ 5 (klinicky významná těžká závislost na péči druhé osoby)) (8). Kognitivní funkce byly hodnoceny s využitím standardizované geriatrické škály CPS (z angl. Cognitive Performance Scale) dosahující hodnot 0–6 (CPS = 0 (žádné obtíže), CPS = 1–2 (mírné obtíže), CPS = 3–4 (klinicky významná porucha kognitivních funkcí) a CPS = 5–6 (těžká kognitivní dysfunkce)) (9). S pomocí geriatrické škály DRS (z angl. Depression Rating Scale) byly posuzovány poruchy nálady. Tato škála nabývá hodnot od 0 (bez poruchy) do hodnoty 14 (těžká deprese), přičemž klinicky významná deprese bývá charakterizována hodnotami skóre 3 a více (10).

Sledování interakcí lék-nemoc ve stáří

Výskyt geriatrických interakcí lék–nemoc byl hodnocen v naší studii retrospektivně v období červen-srpen 2019, a to semi-implicitní metodou s pomocí protokolů studie. Semi-implicitní metoda hodnocení využívala retrospektivní, komplexní data pacientů získaná z protokolů studie. Vzhledem k tomu, že protokoly RAI-LTCF vers. II obsahovaly většinu velmi podrobných údajů o zdravotním stavu pacientů (vybraná klinická a laboratorní vyšetření, subjektivní a ob-

Tab. 1. Základní charakteristiky souboru (pohlaví, věk, funkční charakteristiky)

Zákl. charakt.		"Počet pacientů"		Zařízení 1		Zařízení 2		Zařízení 3		Zařízení 4		Zařízení 5		Zařízení 6		Zařízení 7		Zařízení 8		Zařízení 9		Zařízení 10		p-hodnota
		N	%	N1	%	N2	%	N3	%	N4	%	N5	%	N6	%	N7	%	N8	%	N9	%	N10	%	
	Celkem	490	100,0%	29	100,0%	36	100,0%	94	100,0%	45	100,0%	31	100,0%	37	100,0%	61	100,0%	62	100,0%	54	100,0%	41	100,0%	
Pohlaví	Muži	219	44,7%	10	34,5%	4	11,1%	23	24,5%	20	44,4%	26	83,9%	11	29,7%	17	27,9%	45	72,6%	46	85,2%	16	39,0%	<0,001
	Ženy	271	55,3%	19	65,5%	32	88,9%	71	75,5%	25	55,6%	5	16,1%	26	70,3%	44	72,1%	17	27,4%	8	14,8%	25	61,0%	
Věk. kategorie	64–74 let	83	16,9%	9	31,0%	1	2,8%	6	6,4%	7	15,6%	7	22,6%	8	21,6%	17	27,9%	9	14,5%	15	27,8%	4	9,8%	0,006
	75–84 let	199	40,6%	11	37,9%	19	52,8%	39	41,5%	20	44,4%	16	51,6%	12	32,4%	22	36,1%	25	40,3%	17	31,5%	18	43,9%	
	85–94 let	197	40,2%	9	31,0%	16	44,4%	47	50,0%	16	35,6%	7	22,6%	14	37,8%	21	34,4%	28	45,2%	21	38,9%	18	43,9%	
	95 a více let	11	2,2%	0	0,0%	0	0,0%	2	2,1%	2	4,4%	1	3,2%	3	8,1%	1	1,6%	0	0,0%	1	1,9%	1	2,4%	
CPS	0,1,2	286	58,4%	19	65,5%	32	88,9%	29	30,9%	31	68,9%	22	71,0%	30	81,1%	39	63,9%	37	59,7%	21	38,9%	26	63,4%	<0,001
	3 a více	204	41,6%	10	34,5%	4	11,1%	65	69,1%	14	31,1%	9	29,0%	7	18,9%	22	36,1%	25	40,3%	33	61,1%	15	36,6%	
DRS	0,1,2	342	69,8%	17	58,6%	18	50,0%	60	63,8%	37	82,2%	26	83,9%	31	83,8%	51	83,6%	37	59,7%	40	74,1%	25	61,0%	<0,001
	3 a více	148	30,2%	12	41,4%	18	50,0%	34	36,2%	8	17,8%	5	16,1%	6	16,2%	10	16,4%	25	40,3%	14	25,9%	16	39,0%	
ADL	0,1,2	296	60,4%	23	79,3%	31	86,1%	34	36,2%	30	66,7%	29	93,5%	28	75,7%	55	90,2%	24	38,7%	17	31,5%	25	61,0%	<0,001
	3 a více	194	39,6%	6	20,7%	5	13,9%	60	63,8%	15	33,3%	2	6,5%	9	24,3%	6	9,8%	38	61,3%	37	68,5%	16	39,0%	

Vysvětlivky: N / % – počet pacientů / procentuální zastoupení

jektivní informace o zdravotním stavu), které někdy nejsou uváděny v běžné zdravotnické dokumentaci, umožňovala tato metoda hlubší retrospektivní zhodnocení než hodnocení údajů ze zdravotnické dokumentace nebo databázové hodnocení. Semi-implicitní retrospektivní metoda naopak neumožňovala, na rozdíl od implicitních metod, plné aktuální zhodnocení kvality lékového režimu (např. vyžádáním si doplňkových, chybějících laboratorních a klinických výsledků pacientů, upřesnění dalších informací v cílených rozhovorech s lékaři a pacienty apod.) (1, 11–12).

K semi-implicitnímu hodnocení interakcí lék–nemoc byla použita expertní kritéria potenciálně nevhodných lékových postupů ve stáří (publikovaná v době sběru dat) a jejich příslušné sekce věnované interakcím lék–nemoc ve stáří. Jednalo se o národní a mezinárodní expertní kritéria, zejména o americká Beersova kritéria z roku 2003 (13) a 2012 (kritéria publikovaná v roce 2012 jsou označována také jako „AGS kritéria“, z angl. „American Geriatric Society Criteria“) (14), dále IPET kritéria

(z angl. Improved Prescribing in the Elderly Tool) publikovaná v roce 2000 (15), STOPP/START kritéria (Screening Tool of Older Person's Prescriptions/ Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment) z roku 2008 (16) a česká národní expertní kritéria pod názvem „Expertní konsenzus ČR v oblasti léčiv a lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří“ (dále „Konsenzus ČR“), publikovaná v plné verzi v roce 2013 (17). Uvedená kritéria byla v naší studii využita jako screeningový nástroj pro práci klinických farmaceutů, umožňující identifikaci rizikových nemocných, jejichž medikace vyžaduje podrobné zhodnocení lékového režimu klinickým farmaceutem.

Statistické hodnocení

Data byla analyzována deskriptivní statistickou analýzou srovnávající základní charakteristiky nemocných (věk, pohlaví, počet užívaných léků, počet komorbidit souvisejících s výskytem interakcí lék–nemoc, výsledky standardních geriatrických škál apod.) a výskyt interakcí lék–nemoc v celém

souboru a v jednotlivých zdrav. zařízeních. Rozdíly prevalencí mezi jednotlivými zdrav. zařízeními byly analyzovány s pomocí chí-kvadrát (χ^2) testu nebo (v případě absolutních četností $N = 5$ a méně) s pomocí Fisherova exaktního testu. Rozdíly mezi sledovanými zdrav. zařízeními byly považovány za statisticky významné na hladině pravděpodobnosti $p < 0,05$. Ke statistickému hodnocení byl použit R-software (verze 3.4.2) (18).

Výsledky

Z 490 nemocných vyšetřených v českém souboru projektu SHELTER v dlouhodobé ošetrovatelské péči tvořily více než polovinu ženy (55,3 %, $N = 271$). Průměrný věk nemocných byl 82,1 let (směrodatná odchylka \pm (SD) 7,7 let, medián 82,3 let). 39,6 % pacientů bylo vyhodnoceno jako významně závislých na péči druhé osoby (skóre ADL hierarchické škály 3 a více), 41,6 % seniorů vykazovalo klinicky významnou poruchu kognitivních funkcí (CPS skóre 3 a více) a 30,2 % seniorů klinicky významnou depresi

Tab. 2. Základní charakteristiky souboru (počet onemocnění, užití léků, nejčastější chronická onemocnění a užívané léky související s interakcemi lék–nemoc)

"Zákl. charakter."	"Počet pacientů"		Zařízení 1		Zařízení 2		Zařízení 3		Zařízení 4		Zařízení 5		Zařízení 6		Zařízení 7		Zařízení 8		Zařízení 9		Zařízení 10		p-hodnota	
	N	%	N1	%	N2	%	N3	%	N4	%	N5	%	N6	%	N7	%	N8	%	N9	%	N10	%		
Celkem	490	100,0%	29	100,0%	36	100,0%	94	100,0%	45	100,0%	31	100,0%	37	100,0%	61	100,0%	62	100,0%	54	100,0%	41	100,0%		
Počet onemocnění	1 a více	490	100,0%	29	100,0%	36	100,0%	94	100,0%	45	100,0%	31	100,0%	37	100,0%	61	100,0%	62	100,0%	54	100,0%	41	100,0%	
	5 a více	328	66,9%	10	34,5%	19	52,8%	53	56,4%	29	64,4%	23	74,2%	28	75,7%	50	82,0%	47	75,8%	34	63,0%	35	85,4%	<0,001
	10 a více	92	18,8%	10	34,5%	10	27,8%	22	23,4%	8	17,8%	2	6,5%	8	21,6%	9	14,8%	2	3,2%	19	35,2%	2	4,9%	<0,001
Počet léků	1 a více	490	100,0%	29	100,0%	36	100,0%	94	100,0%	45	100,0%	31	100,0%	37	100,0%	61	100,0%	62	100,0%	54	100,0%	41	100,0%	
	5 a více	284	58,0%	21	72,4%	24	66,7%	53	56,4%	27	60,0%	15	48,4%	24	64,9%	40	65,6%	27	43,5%	27	50,0%	26	63,4%	0,112
	10 a více	114	23,3%	3	10,3%	6	16,7%	13	13,8%	6	13,3%	12	38,7%	6	16,2%	16	26,2%	11	17,7%	9	16,7%	10	24,4%	0,082
Nejčastější diagnózy hodnocené v inter. lék–nemoc	ICHS	256	52,2%	13	44,8%	19	52,8%	58	61,7%	22	48,9%	24	77,4%	22	59,5%	36	59,0%	27	43,5%	23	42,6%	12	29,3%	0,002
	Inkontinence	215	43,9%	15	51,7%	22	61,1%	46	48,9%	18	40,0%	14	45,2%	18	48,6%	23	37,7%	18	29,0%	18	33,3%	23	56,1%	0,034
	Deprese	172	35,1%	8	27,6%	14	38,9%	32	34,0%	15	33,3%	10	32,3%	16	43,2%	20	32,8%	24	38,7%	15	27,8%	18	43,9%	0,798
	Opakované pády	105	21,4%	4	13,8%	12	33,3%	5	5,3%	0	0,0%	4	12,9%	11	29,7%	53	86,9%	9	14,5%	4	7,4%	3	7,3%	<0,001
	Fraktury v OA	102	20,8%	1	3,4%	10	27,8%	26	27,7%	12	26,7%	10	32,3%	8	21,6%	11	18,0%	10	16,1%	8	14,8%	6	14,6%	0,074
	CMP	93	19,0%	5	17,2%	5	13,9%	9	9,6%	14	31,1%	12	38,7%	8	21,6%	8	13,1%	12	19,4%	5	9,3%	15	36,6%	<0,001
	DM 2. typu	74	15,1%	4	13,8%	6	16,7%	14	14,9%	7	15,6%	5	16,1%	6	16,2%	9	14,8%	10	16,1%	7	13,0%	6	14,6%	0,999
CHOPN	62	12,7%	3	10,3%	8	22,2%	9	9,6%	12	26,7%	10	32,3%	2	5,4%	2	3,3%	3	4,8%	2	3,7%	11	26,8%	<0,001	
Nejčastější lékové skupiny hodnocené v interakcích lék–nemoc	"Antiangregancia, antikoagulancia"	344	70,2%	25	86,2%	32	88,9%	63	67,0%	35	77,8%	28	90,3%	19	51,4%	41	67,2%	32	51,6%	34	63,0%	35	85,4%	<0,001
	"Anxiolytika, hypnotika"	308	62,9%	17	58,6%	35	97,2%	45	47,9%	27	60,0%	19	61,3%	25	67,6%	38	62,3%	42	67,7%	34	63,0%	26	63,4%	<0,001
	Antipsychotika	293	59,8%	18	62,1%	24	66,7%	68	72,3%	30	66,7%	22	71,0%	18	48,6%	48	78,7%	23	37,1%	20	37,0%	22	53,7%	<0,001
	Diuretika	274	55,9%	16	55,2%	22	61,1%	59	62,8%	25	55,6%	26	83,9%	23	62,2%	34	55,7%	28	45,2%	26	48,1%	15	36,6%	0,006
	Antidepresiva	263	53,7%	17	58,6%	24	66,7%	76	80,9%	17	37,8%	6	19,4%	10	27,0%	26	42,6%	34	54,8%	24	44,4%	29	70,7%	<0,001
	ACE-I	207	42,2%	21	72,4%	19	52,8%	45	47,9%	12	26,7%	16	51,6%	22	59,5%	24	39,3%	5	8,1%	17	31,5%	26	63,4%	<0,001
	Betablokátory	185	37,8%	6	20,7%	12	33,3%	42	44,7%	24	53,3%	14	45,2%	12	32,4%	26	42,6%	18	29,0%	21	38,9%	10	24,4%	0,043
	Antiulceróza	157	32,0%	9	31,0%	7	19,4%	38	40,4%	14	31,1%	16	51,6%	10	27,0%	18	29,5%	13	21,0%	10	18,5%	22	53,7%	<0,001
	Antidiabetika	138	28,2%	7	24,1%	8	22,2%	23	24,5%	29	64,4%	12	38,7%	6	16,2%	12	19,7%	16	25,8%	8	14,8%	17	41,5%	<0,001
	Analgetika	118	24,1%	5	17,2%	7	19,4%	19	20,2%	11	24,4%	16	51,6%	7	18,9%	9	14,8%	10	16,1%	12	22,2%	22	53,7%	<0,001

Vysvětlivky: N / % – počet pacientů / procentuální zastoupení

(DRS skóre 3 a více). Sledovaná zdravotnická zařízení se statisticky významně lišila v zastoupení mužů a žen ($p < 0,001$), jednotlivých věkových kategorií seniorů ($p = 0,006$) i v ostatních charakteristikách (viz tab. 1).

V celkovém souboru bylo 5 a více chronických onemocnění identifikováno u 66,9 % pacientů a 10 a více chronických onemocnění u 18,8 % pacientů (opět se statisticky významnými rozdíly mezi zdravotnickými zařízeními, $p < 0,001$) (viz tab. 1). Z dalších onemocnění a komplikací vyskytujících se ve sledovaných interakcích lék–nemoc byly identifikovány zejména: ischemická choroba srdeční (ICHS) u 52,2 % seniorů, močová inkontinence u 43,9 % seniorů, opakované pády (1 a více pádů za poslední 3 měsíce) u 21,4 % seniorů, fraktury v osobní anamnéze u 20,8 % nemocných, prodělaná cévní mozková příhoda u 19,0 % seniorů a diabetes mellitus II. typu u 15,1 % seniorů. Prevalence polyfarmakoterapie (užití 5 a více léků) a „vystupňované“ (z angl. slova „excesivní“) polyfarmakoterapie (tj. užití 10 a více léků) byly ve sledovaném souboru popsány u 58,0 % a 23,3 % pacientů. Mezi nejčastějšími léčivy, která jsou uváděna ve sledovaných interakcích lék–nemoc, byla v souboru zaznamenána: antiagregancia a antikoagulancia (70,2 %), anxiolytika a hypnotika (62,9 %), antipsychotika (59,8 %), diuretika (55,9 %), antidepressiva (53,7 %), ACE-inhibitory nebo sartany (42,2 %), betablokátory (37,8 %), antiulceróza (32,0 %), antidiabetika (28,2 %) a analgetika (24,1 %) (opět se statisticky významnými rozdíly mezi jednotlivými zdravotnickými zařízeními, viz tab. 2).

Při plném zhodnocení všech klinických údajů pacientů z komplexního geriatrického vyšetření a záznamů medikace se procento pacientů, u kterých byla identifikována alespoň jedna z geriatrických interakcí lék–nemoc, významně lišilo dle aplikovaných kritérií. Nejvyšší prevalence byla zjištěna s pomocí národních kritérií „Konsenzu ČR“, a to u 64,3 % nemocných, dále aplikací Beersových kritérií z roku 2012 (60,2 %) a START kritérií (52,9 %). Dle STOPP kritérií (verze 1) užívalo potenciálně rizikové interakce lék–nemoc 44,5 % nemocných, nejnižší prevalence byly popsány s využitím IPET kritérií (30,2 %) (viz graf 1 a tab. 3).

V případě národních kritérií („Konsenzu ČR“), která vznikla sumarizací více zahraničních expertních kritérií dohromady, patřilo k nejčastěji

se vyskytujícími interakcím lék–nemoc dlouhodobé užití benzodiazepinů (BZD) u seniorů s diagnózou deprese (7,8 %), užití opioidních analgetik u pacientů s chronickou zácpou bez podání šetrných laxativ (6,3 %), užití BZD u pacientů se synkopami a pády (1 a více pádů za poslední 3 měsíce) (6,1 %) a současné dlouhodobé podávání ACE-I a NSAID bez monitorování kalémie (6,1 %). Dle Beersových 2012 kritérií byly mezi nejčastěji se vyskytujícími interakcemi lék–nemoc identifikovány: užití BZD nebo zolpidemu u pacientů s častým výskytem pádů v osobní anamnéze (6,3 % a 4,1 %), dlouhodobé užití BZD nebo zolpidemu u pacientů s poruchami kognitivních funkcí (5,1 % a 4,3 %), současné dlouhodobé podávání antiagregancií (ASA) a nesteroidních antiflogistik (NSAID) (3,7 %), užití alfa-1 blokátorů (doxazosinu) u pacientů se stresovou inkontinencí (2,9 %) a dlouhodobé užití antikoagulancií (warfarinu) společně s NSAID bez monitorování rizik léčby. Tabulka č. 4 uvádí výčet interakcí lék–nemoc identifikovaných v celkovém souboru s prevalencí 3 % a více u 3 expertních kritérií, jejichž aplikací byly získány nejvyšší celkové prevalence (dle Konsenzu ČR, Beersových kritérií 2012 a START kritéria verze 1).

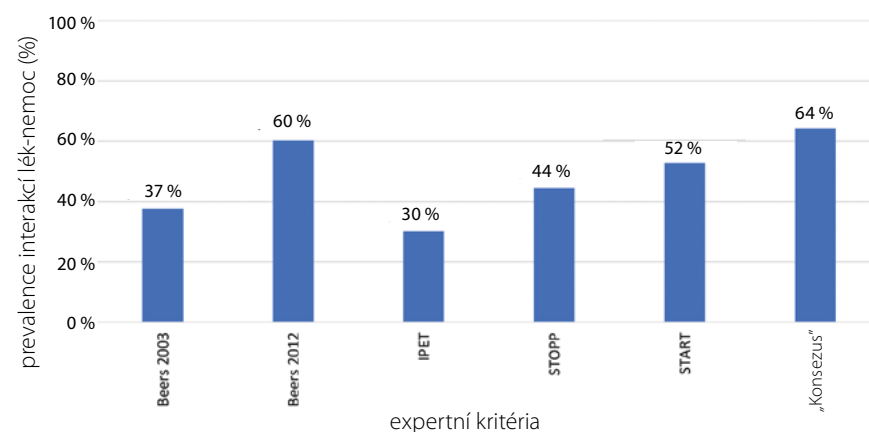
Diskuze

Tato studie jako první v národním kontextu hodnotila výskyt geriatrických interakcí lék–nemoc v 10 regionálně odlišných zdravotnických zařízeních dlouhodobé ošetrovatelské péče na souboru 490 seniorů ve věku 65 let a více. Je první studií, která se zaměřila na danou problematiku a byla realizována v dlouhodobé ošetrovatelské péči, tedy segmentu zdrav. péče obtížně dostupném pro klinicko-farmaceutické studie a intervence. Zaměřuje se na jednu ze

specifických oblastí polékových rizik ve stáří, a to na geriatrické interakce lék–nemoc. Jedná se o postupy, jejichž rizikovost u seniorů bývá opomíjena pro neznalost zvláštností geriatrické farmakoterapie a podhodnocení geriatrických syndromů a symptomů v běžné klinické praxi. Současné postupy a doporučení jsou vedeny spíše negeriatricky, dle principů klasické interní medicíny, a v řadě případů nezohledňují specifické přístupy racionální geriatrické farmakoterapie a individualizované léčby (2).

V této studii byly použity sety různých expertních kritérií specificky definujících geriatrické interakce lék–nemoc, a to především mezinárodní expertní Beersova kritéria publikovaná v roce 2003 (13) a 2012 (14), IPET kritéria (15), irská STOPP/START kritéria verze I. z roku 2008 (16) a „Expertní konsenzus ČR potenciálně nevhodných léčiv a lékových postupů ve stáří“ publikovaný v roce 2013 (17). Tento národní konsenzus ve srovnání s ostatními kritérii bere v úvahu preskripční zvyklosti v našich podmínkách, zahrnuje některé lékové postupy předepisované zejména v naší klinické praxi (např. předepisování pentoxyfylinu, potenciálně neúčinného v některých klinických situacích) a naopak neuvažuje rizikové postupy, které v ČR nejsou užívány (např. dlouhodobé užití halazepamů nebo flurazepamů (dlouhodobě působících BZD) u pacientů s demencí, tedy léčiv, která nejsou v našich podmínkách registrována) (17). Úprava expertních kritérií pro podmínky národního lékového trhu zvyšuje specifitu zachytu polékových problémů, což dokládají i jiné studie (19–21). V našem sledování byla česká expertní kritéria využita poprvé a s pomocí těchto kritérií byla identifikována nejvyšší prevalence interakcí lék–nemoc ve stáří (64,3 %), zatímco při užití jiných, známějších zahraničních kritérií, byly

Graf 1. Prevalence interakcí lék–nemoc v celkovém souboru dle jednotlivých expertních kritérií



popsány prevalence nižší (Beersova kritéria z roku 2012 identifikovala 60,2 % uživatelů interakcí lék–nemoc a STOPP/START kritéria 44,5 %/52,9 % uživatelů). Získané prevalence v českém souboru jsou zpravidla vyšší ve srovnání s jinými studiemi (19–20). Při hodnocení s pomocí START kritérií jsme prokázali výskyt interakcí lék–nemoc u 52,9 % nemocných. Mezinárodní studie publikovaná Gallagherem a kol. v roce 2011, která analyzovala data 900 pacientů z 6 evropských zemí, zdokumentovala s pomocí START kritérií v českém souboru seniorů akutní péče obdobnou prevalenci 52,4 % (22). S pomocí IPET kritérií byly v našem sledování identifikovány nejnižší prevalence (30,2 %). Tato kritéria jsou v současné době považována za spíše obsolentní a generují velmi nízké prevalence (15).

Cílem naší studie nebylo obhajovat rizikovitost sledovaných interakcí lék–nemoc, tyto skutečnosti dokládají evidence sumarizované v jednotlivých expertních kritériích. V diskuzi tohoto článku se proto zaměřujeme dle cílů studie na popis nejčastěji se vyskytujících interakcí lék–nemoc v dlouhodobé ošetrovatelské péči v ČR ve srovnání s ostatními publikovanými studiemi.

V řadě publikací, které byly doposud zaměřeny na sledování užití rizikových léčiv a rizikových lékových postupů ve stáří, dominovaly BZD jako léčiva často užívaná u seniorů v nevhodných kombinacích, dávkách a indikacích. V našem souboru byly BZD podávány s prevalencí 6,3 % u seniorů s častým výskytem pádů (1 a více pádů za poslední 3 měsíce) a s klinicky významným kognitivním deficitem (5,1 % seniorů). Studie provedená ve Španělsku (336 seniorů, průměrný věk

88+/-5 let) poukázala na skutečnost, že užití benzodiazepinů u pacientů rizikových s ohledem na výskyt pádů patřilo k nejčastějším preskripčním pochybením (s prevalencí 18,3 %) (23). Studie Ballókové A. a kol. analyzující australská data seniorů z akutní péče potvrdila, že užití benzodiazepinů je rizikovým faktorem pro výskyt pádů (příčemž diazepam, benzodiazepin s dlouhým eliminačním poločasem, měl toto riziko nejvyšší) (24). Benzodiazepiny (kromě anxiolytické indikace, která dnes bývá v dlouhodobé léčbě často řešena spíše užitím inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu – SSRI) jsou u mnoha geriatrických nemocných nesprávně užívány, zejména v terapii deprese (místo indikace antidepresiv) a v dlouhodobé terapii insomnií. V našem souboru byly BZD podávány u 7,8 % pacientů s diagnózou deprese bez indikace antidepresiv. Výsledky pilotních analýz projektu EUROAGEISM H2020 na českém souboru seniorů současně poukazují na skutečnost, že pravidelné podávání BZD na večer a noc v dlouhodobé terapii (déle jak 1 měsíc) bylo zdokumentováno u 5,9 % seniorů v akutní péči a v ambulantní péči u 11 % nemocných, přičemž 2,7 % ambulantních seniorů mělo indikováno vyšší než geriatrické dávky (25, 26). Tato léčiva nejsou v geriatрии v léčbě poruch usínání a nespavosti doporučována. Při neúspěšné léčbě Z-drugs (léky 1. volby) by měla být u geriatrických nemocných spíše volena alternativní hypnotika, která umožňují pokrýt více terapeutických indikací a mají lepší bezpečnostní profil (např. mirtazapin, trazodon, krátkodobě tiaprid a další atypická antipsychotika apod.) (27). Za rizikové jsou již dnes v hypnotické indikaci u seniorů považovány i negeriatrické dávky

zolpidemu a zopiklonu (nad 5 mg a 3,75 mg v jednotlivé dávce) a dlouhodobé podávání Z-drugs (déle jak 4 týdny) (14, 16, 17). V kanadské studii sledující 1308 pacientů ve věku 65 let a více, u 15,9 % nemocných byly předepsány rizikové lékové postupy a až u 87,4 % z těchto nemocných se jednalo o hypnosedativa pro léčbu insomnií (27). V další zahraniční studii publikované autorkou Deam a kol. bylo prokázáno na souboru 4450 seniorů (mužů) ve věku 71 let a více zvýšené riziko jakýchkoliv pádů (1 a více pádů) (RR 1,44, 95 % CI (1,15, 1,81)) a opakovaných pádů (2 a více pádů) (RR 1,51, 95 % CI (1,07, 2,14)) u uživatelů nebenzodiazepinových hypnotik (Z-drugs). Toto riziko bylo shodné jako v případě užití benzodiazepinů (28). Při užití Z-drugs ve stáří jsou popisovány i problémy související s lékovou závislostí a nočními delírii. Je třeba brát zřetel (obdobně jako u BZD) také na interakce lék–nemoc týkající se horšení kognitivních funkcí (25, 29). Zolpidem byl podáván v našem souboru 4 % pacientů s výskytem pádů v osobní anamnéze (1 a více pádů za poslední 3 měsíce) a 4,3 % pacientům s poruchami kognitivních funkcí (CPS skóre 3 a více). V souboru českých seniorů akutní a ambulantní péče v projektu EUROAGEISM H2020 byly negeriatrické dávky a negeriatrická délka podávání (déle jak 4 týdny) zaznamenány u zolpidemu s prevalencí 10,5 % a 5,9 % v akutní péči a 6,0 % a 2,7 % v ambulantní péči (25, 26).

Systémová NSAID v naší studii užívalo 8,8 % pacientů v dlouhodobé terapii osteoartrózy. Při dlouhodobém podávání NSAID byli všichni senioři léčeni inhibitory protonové pumpy (PPI). 2,7 % pacientů užívalo společně s NSAID

Tab. 3. Prevalence interakcí lék–nemoc v celkovém souboru a jednotlivých zdrav. zařízeních dle použitých expertních kritérií

Kritéria aplikovaná k hodnocení interakcí lék–nemoc	Celkem		Zařízení 1		Zařízení 2		Zařízení 3		Zařízení 4		Zařízení 5		Zařízení 6		Zařízení 7		Zařízení 8		Zařízení 9		Zařízení 10		p-hodnota
	N	prevalence (%)	N1	prevalence (%)	N2	prevalence (%)	N3	prevalence (%)	N4	prevalence (%)	N5	prevalence (%)	N6	prevalence (%)	N7	prevalence (%)	N8	prevalence (%)	N9	prevalence (%)	N10	prevalence (%)	
Beersova 2003 kritéria	184	37,6 %	12	41,4%	14	38,9%	34	36,2%	25	55,6%	9	29,0%	14	37,9%	27	44,3%	23	31,7%	15	27,8%	11	26,8%	0,169
Beersova 2012 kritéria	295	60,2 %	19	65,5%	24	66,7%	50	53,2%	25	55,6%	19	61,3%	21	56,8%	28	45,9%	44	71,0%	37	68,5%	28	68,3%	0,109
IPET kritéria	148	30,2%	9	31,0%	17	47,2%	33	35,1%	18	40,0%	7	22,6%	9	24,3%	15	24,6%	17	27,4%	12	22,2%	11	26,8%	0,185
STOPP kritéria	218	44,5 %	11	37,9%	21	58,3%	36	38,3%	28	62,2%	12	38,7%	13	35,1%	28	45,9%	31	50,0%	21	38,9%	17	41,5%	0,127
START kritéria	259	52,9 %	15	51,7%	19	52,8%	47	50,0%	24	53,3%	16	51,6%	20	54,1%	33	54,1%	34	54,8%	29	53,7%	22	53,7%	0,999
Konsezus ČR	315	64,3%	21	72,4%	27	75,0%	53	56,4%	28	62,2%	20	64,5%	22	59,5%	28	45,9%	47	75,8%	38	70,4%	31	75,6%	0,011
Počet pacientů celkem	490		29		36		94		45		31		37		61				54		41		

Vysvětlivky: N / % – počet pacientů / procentuální zastoupení

antiagregancia (kyselinu acetylsalicylovou) nebo antikoagulancia (warfarin). Bohužel stále problematický je fenomén dlouhodobého podávání PPI v plné terapeutické dávce v jiných indikacích než u akutní vředové choroby gastroduodenální. U seniorů by dle geriatrických studií měly být PPI podávány pouze po dobu nezbytně nutnou a v preventivních indikacích v redukovaných geriatrických dávkách. Užití vyšších než geriatrických dávek a příliš dlouhé podávání bylo prokázáno mezi častými pochybeními i v prvních výstupech českého souboru

projektu EUROAGEISM H2020. V souboru seniorů akutní péče zde užívalo PPI bez jasné indikace 28,8 % nemocných a řada nemocných užívala PPI velmi dlouho (ve většině případů několik měsíců – 16 % uživatelů) až několik let (9,4 % uživatelů) (30).

Nepodání statinů u rizikových nemocných se v našem souboru vyskytlo u 9,8 % seniorů (viz výsledky analýz dle START kritérií) s vysokým kardiovaskulárním (KVS) rizikem (při zvážení relativních a absolutních kontraindikací a očekávané délky přežití delší než 5 let). V námi sledovaném

souboru také neužívalo substituci vitamínem D a kalcium při diagnóze osteoporózy 3,9 % seniorů. Španělská studie dospěla ke shodným závěrům. Statiny v této studii neužívalo 7 % nemocných s vysokým KVS rizikem a vitamin D a kalcium nebyly indikovány u 5,3 % pacientů s osteoporózou (31). Časté neužití vitamínu D a Ca u seniorů s osteoporózou potvrzuje řada studií, např. i výše zmiňovaná studie San-José a kol. (13,3 % pacientů) (23).

Z jiných preskripčních opomenutí bylo též zjištěno nepodání antidepressiv u geriatrických

Tab. 4. Vyčet nejčastějších interakcí lék-nemoc ve stáří identifikovaných ve sledovaném souboru

Explicitní kritéria	Celkem		Zařízení 1		Zařízení 2		Zařízení 3		Zařízení 4		Zařízení 5		Zařízení 6		Zařízení 7		Zařízení 8		Zařízení 9		Zařízení 10		p-hodnota
	N	Prevalence	N1	Prevalence	N2	Prevalence	N3	Prevalence	N4	Prevalence	N5	Prevalence	N6	Prevalence	N7	Prevalence	N8	Prevalence	N9	Prevalence	N10	Prevalence	
	490		29		36		94		45		31		37		61		62		54		41		
Konsenzus ČR (celk. prevalence 3,0 % a více)																							
1. Dlouhodobé užití BZD u seniorů s diagnózou deprese	38	7,8%	9	31,0%	11	30,6%	3	3,2%	4	8,9%	2	6,5%	3	8,1%	1	1,6%	2	3,2%	2	3,7%	1	2,4%	< 0,001
2. Opioidní analgetika u pacientů s chronickou zácpou bez užití šetrných laxativ	36	7,3%	8	27,6%	6	16,7%	0	0,0%	8	17,8%	2	6,5%	2	5,4%	3	4,9%	2	3,2%	3	5,6%	2	4,9%	< 0,001
3. Užití BZD u pacientů s častými synkopami a pády v osobní anamnéze	31	6,3%	6	20,7%	8	22,2%	3	3,2%	4	8,9%	2	6,5%	2	5,4%	2	3,3%	3	4,8%	1	1,9%	0	0,0%	< 0,001
4. Dlouhodobé užití NSAIDs a ACE-I bez monitorování kalémie	30	6,1%	7	24,1%	8	22,2%	3	3,2%	3	6,7%	3	9,7%	1	2,7%	2	3,3%	1	1,6%	1	1,9%	1	2,4%	< 0,001
Beersova kritéria 2012 (celk. prevalence 3,0 % a více)																							
1. Užití BZD u pacientů s častým výskytem pádů v osobní anamnéze	31	6,3%	6	20,7%	8	22,2%	3	3,2%	4	8,9%	2	6,5%	2	5,4%	2	3,3%	3	4,8%	1	1,9%	0	0,0%	< 0,001
2. Dlouhodobé užití BZD u pacientů s CPS > nebo = 3	25	5,1%	5	17,2%	4	11,1%	3	3,2%	3	6,7%	2	6,5%	3	8,1%	1	1,6%	2	3,2%	1	1,9%	1	2,4%	0,060
3. Dlouhodobé užití zolpidemu u pacientů s CPS > nebo = 3	21	4,3%	3	10,3%	5	13,9%	1	1,1%	1	2,2%	3	9,7%	2	5,4%	2	3,3%	2	3,2%	1	1,9%	1	2,4%	0,040
4. Užití zolpidemu u pacientů s výskytem pádů v osobní anamnéze	20	4,1%	3	10,3%	6	16,7%	1	1,1%	2	4,4%	1	3,2%	2	5,4%	2	3,3%	1	1,6%	1	1,9%	1	2,4%	0,018
5. Dlouhodobé podávání antiagregancí (ASA) u pacientů současně užívajících NSAIDs	18	3,7%	2	6,9%	2	5,6%	3	3,2%	3	6,7%	2	6,5%	0	0,0%	2	3,3%	2	3,2%	1	1,9%	1	2,4%	0,769
START kritéria (celk. prevalence 3,0 % a více)																							
1. Nepodání statinů u pacientů s diabetem a současně alespoň jedním z KVS rizikových faktorů v osobní anamnéze (hypertenze, hypercholesterolemie, nikotinismus)	48	9,8%	12	41,4%	5	13,9%	4	4,3%	7	15,6%	7	22,6%	0	0,0%	4	6,6%	3	4,8%	2	3,7%	4	9,8%	< 0,001
2. Nepodání antikoagulancií u pacientů s fibrilací síní	35	7,1%	10	34,5%	8	22,2%	0	0,0%	1	2,2%	5	16,1%	2	5,4%	3	4,9%	1	1,6%	2	3,7%	3	7,3%	< 0,001
3. Nepodání ACE-I u pacientů s CHSS	22	4,5%	4	13,8%	1	2,8%	1	1,1%	0	0,0%	3	9,7%	5	13,5%	1	1,6%	2	3,2%	3	5,6%	2	4,9%	0,007
4. Nepodání antidepressiv u pacientů se středně těžkou nebo těžkou depresí	19	3,9%	7	24,1%	5	13,9%	1	1,1%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	1,6%	2	3,2%	2	3,7%	1	2,4%	< 0,001
5. Nepodání kalcia a vitamínu D u pacientů s osteoporózou	19	3,9%	5	17,2%	8	22,2%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	2	3,3%	1	1,6%	1	1,9%	2	4,9%	< 0,001

Tabulka uvádí pouze jednotlivá kritéria s prevalencí interakcí lék-nemoc vyšší než 3 %, a to u těch expertních setů kritérií s nejvyšší prevalencí v celkovém souboru

Vysvětlivky: N / % – počet pacientů / procentuální zastoupení

pacientů se středně těžkou nebo těžkou depresí (popsáno u 3,9 % seniorů). K diagnostice deprese byla použita škála DRS, která u geriatrických nemocných umožňuje vyšší záchyt. V současné době existuje na našem trhu široká škála antidepressiv, která mohou pomoci zaléčit i problémy spojené s úzkostí, nespavostí a poruchami nálady. Dle publikovaných studií je právě u depresivních geriatrických nemocných vyšší riziko předepsání nevhodné medikace i klinicky významných lékových interakcí (5, 32, 33).

Naše předchozí studie z projektu ADHOC (5) i slovenská studie Wawrucha a kol. (33) ukázala na skutečnost, že polyfarmakoterapie spolu s depresí, disabilitou a srdečním selháním patří k častým rizikovým faktorům, které souvisí s potenciálně rizikovou preskripcí ve stáří. V našem souboru byl výskyt pacientů s polyfarmakoterapií vysoký – 5 a více léků užívalo 66,9 % pacientů a 10 a více léků 18,8 % pacientů. Stejně tak byla zdokumentována vysoká prevalence klinicky významné deprese (u 30,6 % nemocných) a kognitivních dysfunkcí (u 41,6 % nemocných), což potvrzuje rizikovitost sledované populace.

Interakce lék–nemoc ve stáří patří k pochybným „potenciálně“ rizikovým a u uživatelů těchto postupů by medikace měla být revidována a individualizována klinickým farmaceutem. V ojedinělých individuálních případech se může jednat o racionální preskripci, z tohoto důvodu hovoříme o „potenciálně nevhodných“ problémech. Pokud medikace nemůže být změněna, měla by být pravidelně monitorována kvalita farmakoterapie s ohledem na klinický stav nemocného (13–17). Publikované studie a expertní kritéria upozorňují na skutečnost, že nerespektování interakcí lék–nemoc ve stáří vede k vyšší prevalenci polékových komplikací (např. polékových depresí, demencí, k časté psychomotorické sedaci, k výskytu synkop a pádů, k polékovému parkinsonismu, minerálovým rozvratům, polékové malnutrici atd.) (1, 2). Dochází k horšení klinického a funkčního stavu geriatrických nemocných, k preskripčním kaskádám, nárůstu polymorbidity a polyfarmakoterapie. Tyto komplikace jsou spojeny s negativními důsledky klinickými i sociálně-ekonomickými (34) a lze jim předcházet pravidelnou revizí rizik farmakoterapie a důslednou individualizací léčby.

LITERATURA

1. Fialová D. Specifické rysy racionální geriatrické farmakoterapie, role klinických farmaceutů v individualizované léčbě ve

Geriatrickým interakcím lék–nemoc by měla být v klinické praxi věnována dostatečná pozornost.

Silné stránky a limity studie

Tato studie je prvním sledováním interakcí lék–nemoc v širším, národním kontextu, a to u seniorů dlouhodobé ošetrovatelské péče. K hodnocení interakcí lék–nemoc bylo použito kombinace metod komplexního geriatrického vyšetření a semi-implicitního hodnocení interakcí lék–nemoc s aplikací publikovaných národních a mezinárodních expertních kritérií při využití podrobných klinických dat. Vzhledem k retrospektivnímu a průřezovému hodnocení nebylo možné zpětně definovat časové souvislosti příčin a následků, což je limitem všech průřezových studií, a nebylo možné dalšími dotazy lékařům a pacientům ujasnit případné problematické oblasti. Na druhou stranu velmi podrobná data získaná s pomocí komplexního geriatrického vyšetření a semi-implicitní metody hodnocení lékového režimu umožnila přesnější sledování, než je možné realizovat pouze s využitím běžné zdravotnické dokumentace. Expertní kritéria slouží v práci klinických farmaceutů pouze jako prioritizační nástroj pro identifikaci pacientů vhodných pro komplexní (implicitní) lékové revize a v tomto ohledu je třeba interpretovat i naše výstupy. Současně tato studie si kladla za cíl popsat pouze jednu problematickou oblast, a to problémy týkající se geriatrických interakcí lék–nemoc v dlouhodobé ošetrovatelské péči v ČR, a připravit tím pole pro cílené intervence klinických farmaceutů. V červnu 2020 byl nově prosazen v ČR výkon klinických farmaceutů v primární péči, který v následujících letech umožní rozvoj klinicko-farmaceutických služeb i u vysoce rizikových geriatrických nemocných v domácí péči, sociální péči, paliativních hospicích a dlouhodobé ošetrovatelské péči.

Závěr

Naše studie prokázala na národní úrovni, že v dlouhodobé ošetrovatelské péči dle prioritizačních kritérií (s využitím kritérií sledující geriatrické interakce lék–nemoc) lze identifikovat více než 60 % seniorů, u nichž by měla být medikace cíleně zhodnocena. V souladu

s jinými studii poukázala i na skutečnost, že problémy spojené s preskripcí potenciálně zbytných nebo rizikových lékových postupů jsou současně provázány nedostatečnou indikací vysoce přínosných léčiv. Klinicko-farmaceutické intervence z tohoto důvodu nejsou u komplexních nemocných zaměřeny na řešení pouze jednotlivých problémů. Kliničtí farmaceuti jsou cvičeni v principech individualizace farmakoterapie a v komplexním zhodnocení lékového režimu (zvážení rizik a přínosu všech léčiv v různých klinických podmínkách). Expertní kritéria jsou v práci klinického farmaceuta proto využívána pouze jako prioritizační nástroj, definující nejčastější problémy a pacienty v riziku polékových komplikací. Intervence klinických farmaceutů a klinicko-farmaceutická péče má prioritní význam právě u vysoce rizikových nemocných, ke kterým senioři s častou polymorbiditou a polyfarmakoterapií patří. Rozvoj klinicko-farmaceutických služeb je tedy zvláště potřebné podporovat i v segmentu domácí, sociální a dlouhodobé ošetrovatelské péče, kde je v současné době nově prosazen v našich podmínkách výkon klinických farmaceutů.

Poděkování patří výzkumné skupině „Stárnutí, polyfarmakoterapie a změna terapeutické hodnoty léků ve stáří“ PROGRESS Q42 KSKF-2 FaF UK (vedoucí: doc. Fialová), SVV 260417, skupině projektu SHELTER, projektu InoMed (reg. No: CZ.02. 1. 01/0.0/0.0/18_069/0010046, 2019-2022) a projektu EUROAGEISM H2020-MCSF-ITN-764632. Tento projekt, reg. č. CZ.02. 1. 01/0.0/0.0/18_069/0010046: „Předaplikační výzkum inovativních léčiv a medicínských technologií“, je spolufinancován Evropskou unií.

This project has received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under the Marie Skłodowska-Curie grant agreement No 764632.



in the aged). Vnitř Lék 2018; 64(11): 1028–1103.

2. Fialová D, Laffon B, Marinković V, Tasić L, Doró P, Sóos G,

- Mota J, Dogan S, Brkić J, Teixeira JP, Valdiglesias V. Medication use in older patients and age-blind approach: narrative literature review (insufficient evidence on the efficacy and safety of drugs in older age, frequent use of PIMs and polypharmacy, and underuse of highly beneficial nonpharmacological strategies). *European journal of clinical pharmacology*. 2019; 4: 1–6.
3. Sørbye LW, Garms-Homolová V, Henrard JC, Jónsson PV, Fialová D, Topinková E, Gambassi G. Shaping home care in Europe: the contribution of the Aged in Home Care project. *Maturitas*. 2009; 62(3): 235–242.
 4. Onder G, Liperoti R, Fialová D, Topinková E, Tosato M, Danese P, Gallo PF, Carpenter I, Finne-Soveri H, Gindin J, Bernabei R, Landi F; Shelter Project. Polypharmacy in nursing home in Europe: results from the Shelter study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012; 67(6): 698–704.
 5. Fialová D, Topinková E, Gambassi G, Finne-Soveri H, Jónsson PV, Carpenter I, Schroll M, Onder G, Sørbye LW, Wagner C, Reissigová J, Bernabei R, ADHOC project research group. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA*. 2005; 293(11): 1348–1358.
 6. Fialová D. The RAI-MDS (SHELTER, ADHOC) medication datasets and their use for evaluating appropriateness of medication prescribing. In: *Aging Clinical and Experimental Research (2nd ed.)* 2011; 23(1): 47 (ISSN 1720-8319). Vllth International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG) – European Region Congress „Healthy and Active Ageing for All Europeans II“, Bologna, Italy.
 7. Lix LM, Yan L, Blackburn D, HU N, Schneider-Lindner V, Shevchuk Y, Teare GF. Agreement between administrative data and the Resident Assessment Instrument Minimum Dataset (RAI-MDS) for medication use in long-term care facilities: a population-based study. *BMC geriatrics*. 2015; 15: 24. doi:10.1186/s12877-015-0023-2.
 8. Morris JN, Fries BE, Morris SA. Scalling ADLs within the MDS. *The Journals of Gerontology. Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 1999; 54(11): M546–M553. doi:10.1093/gerona/54.11.m546
 9. Morris JN, Fries BE, Mehr DR, et al. The MDS Cognitive Performance Scale. *J Gerontol*. 1994; 49(4): 174–182.
 10. Burrows AB, Morris JN, Simon SE, Hirdes JP, Phillips CH. Development of a Minimum Data Set-based depression rating scale for use in nursing homes. *Age Aging*. 2000; 29: 165–172.
 11. Somers AI, Mallet L, Van der Cammen T, Robays H, Petrovic M. Applicability of an adapted medication appropriateness index for detection of drug-related problems in geriatric inpatients. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2012; 10(2): 101–109.
 12. Curtin D, Gallagher PF, O'mahony D. Explicit criteria as clinical tools to minimize inappropriate medication use and its consequences. *Therapeutic advances in drug safety*. 2019; 10: 1–10. ISSN 2042-0986.
 13. Fick DM, Cooper JW, WADE WE, WALLER JL, MACLEAN JR, BEERS MH. Updating the Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Arch Intern Med*. 2003; 163: 2716–2724.
 14. American geriatrics society 2012 beers criteria update expert panel. The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. *J Am Geriatr Soc*. 2012; 60(4): 616–631.
 15. Barry PJ, O'keefe N, O'connor KA, O'mahony D. Inappropriate prescribing in the elderly: a comparison of the Beers criteria and the improved prescribing in the elderly tool (IPET) in acutely ill elderly hospitalized patients. *J Clin Pharm Ther*. 2006; 31(6): 617–626.
 16. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'mahony D. Stoppp (Screening Tool of Older Persons' Prescriptions) and Start (Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment): Consensus Validation. *Int J Clin Pharm Ther*. 2008; 46(2): 72–83.
 17. Fialová D, Topinková E, Ballóková A, Matějovská Kubešová H. Expertní konsensus ČR 2012 v oblasti léčiv a lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří. Oddíl I. Vhodnost volby léčiv a dávkovacích schémat u geriatrických pacientů Oddíl II Interakce lék–nemoc ve stáří. (2012 CZ expert consensus for potentially inappropriate medication use in old age: Appropriate choice of drugs and drug dosing in geriatric patients (Section I), drug-disease interactions in the old age (Section II) *Klinická farmakologie a farmacie*. 2013; 27(1): 18–28.
 18. R core team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. [software] version 3.4.2. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, 2017-09-28. Dostupné z: <https://www.R-project.org>.
 19. Davidoff AJ, Miller GE, Sarpong EM, Yang E, Brandt N, Fick DM. Prevalence of Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults Using the 2012 Beers Criteria. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2015; 63(3): 486–500.
 20. Hudhra K, García-Caballos M, Jucja B, Casado-Fernández E, Espigares-Rodríguez E, Bueno-Cavanillas A. Frequency of potentially inappropriate prescriptions in older people at discharge according to Beers and STOPP criteria. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2014; 36(3): 596–603. ISSN 2210-7703.
 21. Fialová D, Brkić J, Laffon B, Reissigová J, Grešáková S, Dorgan S, Doro P, Tasić L, Marinković V, Valdiglesias V, Costa S, Kostřiba J. Applicability of EU (7)-PIM criteria in cross-national studies in European countries. *Ther Adv Drug Saf*. 2019; 10: 2042098619854014.
 22. Gallagher P, Lang PO, Cherubini A, Topinková E, Cruz-Jentoft A, Montero Errasquin B, Mádlová P, Gasperini B, Baeyens H, Baeyens JP, Michel JP, O'mahony D. Prevalence of potentially inappropriate prescribing in an acutely ill population of older patients admitted to six European hospitals. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2011; 67(11): 1175–1188.
 23. San-José A, Agustí A, Vidal X, Formiga F, Gómez-hernández M, García J, López-Soto A, Ramírez-Duque N, Torres OH, Barbé J. Potentially Inappropriate Prescription in Older Patients in Spain (PIPOPS) Investigators' project. Inappropriate prescribing to the oldest old patients admitted to hospital: prevalence, most frequently used medicines, and associated factors. *BMC Geriatr*. 2015; 15: 42.
 24. Ballóková A, Peel NM, Fialová D, Scott IA, Gray LC, Hubbard RE. Use of Benzodiazepines and Association with Falls in Older People Admitted to Hospital: A Prospective Cohort Study. *Drugs and aging*. 2014; 31(4): 299–310.
 25. Zelinková A. Analýzy racionality užívání hypnotik u seniorů v akutní péči v českém souboru projektu EUROAGEISM H2020 (dipl.práce, školitel: doc. D. Fialová, obhájena na FaF UK červen 2019). /online/ Dostupná z: https://is.cuni.cz/studium/dipl_uc/index.php?id=65d4f29ab714a15cdd3757454b9a1ba6&tid=1&do=main&doo=detail&did=194368 (poslední přístup: 29. 8. 2020).
 26. Puldová K. Stárnutí populace a specifické aspekty lékové preskripce hypnotik ve stáří (II) (dipl.práce, školitel: doc. D. Fialová, obhájena na FaF UK červen 2020). (online) Dostupná z: https://is.cuni.cz/studium/dipl_uc/index.php?id=65d4f29ab714a15cdd3757454b9a1ba6&tid=2&do=main&doo=detail&did=205741 (poslední přístup: 29. 8. 2020).
 27. Pek EA, Remfry A, Pendrith C, Fan-Lun C, BHATIA RS a SOONG C. High Prevalence of Inappropriate Benzodiazepine and Sedative Hypnotic Prescriptions among Hospitalized Older Adults. *Journal of Hospital Medicine*. 2017; 12(5): 310–316.
 28. Diem SJ, Ewing SK, Stone KL, Ancoli-Israel S, Redline S, Ensrud KE. Use of Non-Benzodiazepine Sedative Hypnotics and Risk of Falls in Older Men. *Journal of Gerontology*. 2014; 3(3): 158. ISSN 21677182.
 29. Ballóková-Lukačšínová A, Fialová D. Benzodiazepines, age-related pharmacological changes, and risks in older adults. In: Preedy VR. *Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse. Volume 3: General Processes and Mechanisms, Prescription Medications, Caffeine, Polydrug Misuse, Emerging Addictions and Non-Drug Addictions*. 2016, Elsevier Inc., pp: 334–344 (ISBN 978-0-12-800634-4).
 30. Masaryková P. Riziká gastrotoxicity a racionalita užitia inhibitorov protónovej pumpy u seniorov v akútnej starostlivosti v projekte EUROAGEISM H2020 (dipl.práce, školitel: doc. D. Fialová, obhájena na FaF UK červen 2019). (online) Dostupná z: https://is.cuni.cz/studium/dipl_uc/index.php?id=65d4f29ab714a15cdd3757454b9a1ba6&tid=3&do=xdownload&fid=120348496&did=194367&vdetailu=1
 31. Marroquín CE, Inglesia MN a Cobos PL. Adequacy of medication in patients 65 years or older in teaching health centers in Cáceres, Spain. *Revista Española de Salud Pública*. 2012; 86(4): 419–434.
 32. Mukai Y, TAMPI RR. Treatment of depression in the elderly: A review of the recent literature on the efficacy of single-versus dual-action antidepressants. *Clinical Therapeutics*. 2009; 31(5): 945–961.
 33. Wawruch M, Fialová D, Zikavská M, et al. Factors influencing the use of potentially inappropriate medication in older patients in Slovakia. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2008; 33(4): 381–392
 34. Leendertse AJ, Van Den Bemt PM, Poolman JB, Stoker LJ, Egberts AC, Postma MJ. Preventable hospital admissions related to medication (HARM): cost analysis of the HARM study. *Value Health*. 2011; 14(1): 34–40.

Potrava jako důležitá součást maximalizace účinku a minimalizace rizik farmakoterapie – absorpce a gastrointestinální tolerance

Ondřej Tesař¹, Veronika Měrková¹, Martin Doseděl^{1,2}, Josef Malý^{1,3}

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

²Ošetrovatelský úsek, Interní oddělení, Nemocnice Šumperk

³Oddělení klinické farmacie, Nemocniční lékárna, Fakultní nemocnice Motol, Praha

Úvod a cíl práce: Potrava může zásadně ovlivnit terapeutickou hodnotu léčivého přípravku a je třeba na ni pamatovat při tvorbě individuálního léčebného plánu pacienta. Pro odhalení, zhodnocení a zvládnutí interakce potrava-léčivo je nezbytné aktivní zapojení lékaře, farmaceuta, sestry, nutričního terapeuta a pacienta. Cílem práce bylo provést analýzu perorálních léčiv obchodovaných v České republice, u kterých potrava ovlivňuje jejich absorpci nebo toleranci léčby stran gastrointestinální snášenlivosti, a poskytnout tak možnost využít těchto informací v klinické praxi k individualizaci farmakoterapie s ohledem na účinnost a bezpečnost farmakoterapie.

Metodika: Léčivé přípravky byly vyhledávány dle anatomicko-terapeuticko-chemické klasifikace pomocí faktografické databáze AISLP a získané výsledky byly porovnány s databázemi IBM Micromedex, UpToDate Anywhere a Drugbank. Do závěrečného přehledu byly zahrnuty pouze léčivé látky, kde se takto podařilo dohledat důvod či způsob ovlivnění léčiva potravou.

Výsledky: Bylo identifikováno 212 léčivých látek, na které má podání potravy vliv, z toho 94 léčivých látek bylo zařazeno do výsledného přehledu.

Závěr: Načasování, složení potravy a nápojů si zaslouží pozornost. Zapojení farmaceuta při tvorbě a kontrole systémových opatření ve zdravotnických zařízeních je dalším krokem ke zlepšení péče o pacienty.

Klíčová slova: potrava, absorpce léčiva, maximalizace účinku farmakoterapie, minimalizace rizik farmakoterapie.

Food as an important part of maximizing the effect and minimizing the risks of pharmacotherapy – absorption and gastrointestinal tolerance

Introduction and aim: Food can significantly affect the therapeutic value of a drug, therefore, it is necessary to keep it in mind when creating an individual treatment plan for a patient. The active involvement of physician, pharmacist, nurse, nutritional therapist, and patient is essential to identify, evaluate, and manage the food-drug interaction. The aim of this paper was to analyse oral drugs marketed in the Czech Republic, in which food affects their absorption or gastrointestinal tolerance. Secondly, to provide opportunity to apply identified information in clinical practice in terms of pharmacotherapy individualization with respect to efficacy and safety of pharmacotherapy.

Methods: Drugs were searched according to the anatomical-therapeutic-chemical classification using the factographic database AISLP. The obtained results were compared with the databases IBM Micromedex, UpToDate Anywhere, and Drugbank. Only active substances with available information on the reason or way of influencing the drug by food were included in the final review.

Results: A total of 212 active substances affected by food administration were identified, of which 94 active substances were included in the final review.

Conclusion: The timing, composition of food and beverages deserve attention with respect to drug administration. The involvement of pharmacist in forming and controlling the systemic measures in healthcare facilities is another step towards improving patient care.

Key words: food, drug absorption, maximizing the effect of pharmacotherapy, minimizing the risks of pharmacotherapy.

Úvod

Potrava je jedním z faktorů, který ovlivňuje účinek užívaných léčivých přípravků (LP), a to buď negativně (např. projev nežádoucího účinku, nežádoucí snížení či nevhodné zvýšení účinku), nebo pozitivně (např. snížení dráždivosti gastrointestinálního traktu (GIT), vhodné zvýšení účinku). Změna rychlosti nebo rozsahu absorpce v důsledku příjmu potravy a změn fyzikálně-chemických vlastností GIT je po perorálním podání léčiv častá (1, 2). Příjem potravy se mění pH žaludku, gastrointestinální motilita, případně má potrava schopnost chelatace, což může vést ke změně biologické dostupnosti léčiv (BD) (3). Snížená BD léčiv může vést až k selhání léčby nebo naopak u jiných léčiv může snížit výskyt nežádoucích účinků. Zvýšená BD léčiv může být jak žádoucí, jelikož se zvýší terapeutický účinek, tak nežádoucí, protože u některých léčiv může docházet ke zvýraznění toxicity (4). Absorpci léčiv ovlivňuje řada faktorů zahrnující zdravotní stav a věk pacienta i složení a načasování potravy. Podstatná je rovněž dávka, léková forma, čas podání a současný příjem tekutin (5, 6). Při hodnocení interakcí potrava-léčivo by měly být brány v potaz nejen aspekty farmaceuticko-technologické (např. kompatibilita, rozpustnost a stabilita léčiva), ale i aspekty spojené s farmakodynamikou léčiva nebo potravy (např. klinický účinek léčiva a fyziologický účinek potravy) (7). Pro komplexní hodnocení je nutné vzít v úvahu vliv potravy na distribuci léčiva v organismu, metabolismus léčiva nebo jeho exkreci (8). Význam interakce potrava-léčivo může být individuální. Pro odhalení, zhodnocení a zvládnutí interakcí potrava-léčivo je v případě institucionalizovaných pacientů nezbytná interdisciplinární spolupráce lékaře, farmaceuta, všeobecné sestry a nutričního terapeuta (7, 9). Za klinicky významnou interakci potrava-léčivo je považována ta, kde dochází ke změně terapeutické hodnoty léčiva (10).

Cíl práce

Cílem práce bylo provést analýzu perorálních léčiv obchodovaných České republice, u kterých potrava ovlivňuje jejich absorpci nebo toleranci léčby stran GIT snášenlivosti, a poskytnout tak možnost využít těchto informací v klinické praxi k individualizaci farmakoterapie s ohledem na účinnost a bezpečnost farmakoterapie.

Metodika

Do rešerše provedené ve faktografické databázi AISLP (verze k 1. 4. 2020) byly zahrnuty pouze perorální monokomponentní LP registrované a obchodované v České republice k 1. 4. 2020. Do analýzy byl navíc zahrnut nitrofurantoin (t. č. v režimu specifického léčebného programu). Dle anatomicko-terapeuticko-chemické (ATC) klasifikace bylo identifikováno 536 léčivých látek (LL) a ze stejné databáze byly získány souhrny údajů o přípravku (SPC) (11) příslušných LP. Informace o způsobu podání ve vztahu k potravě byly porovnány s databázemi IBM Micromedex (12) a UpToDate Anywhere (13) (vyhledávání květen–červen 2020). Způsob podání ve vztahu k potravě byl v uvedených zdrojích u 212 LL. Z dalšího zpracování byla s ohledem na omezený rozsah předkládané práce vyřazena některá antineoplastika (ATC: L01A, L01C, L01X), antiretrovirotika (ATC: J05AE, J05AF, J05AG) a antituberkulóza (ATC: J04A). K dohledání důvodu odpovídajícího způsobu podání byly použity výše zmíněné databáze (sekce farmakokinetika a interakce léčiv s potravou) a dále databáze Drugbank (14). LL, u kterých se nepodařilo ve zmíněných databázích dohledat jasné doklady ke zmíněnému způsobu podání, nebyly do závěrečného přehledu zahrnuty. Získaná data byla použita k tvorbě obecnějšího přehledu vztaženého na LL. Konkrétní LP jsou uvedeny v případě odchylky. U diskutovaných LL byly informace dohledány v bibliografických databázích.

Výsledky

Celkem 94 LL bylo rozděleno do dvou kategorií podle toho, zda potrava ovlivňuje jejich účinek (maximalizace účinku – tabulka 1 a 2) nebo ovlivňuje jejich bezpečnost a snášenlivost (minimalizace rizik – tabulka 3 a 4). LL mohly být zařazeny v obou kategoriích. U všech LL byl analyzován optimální způsob užití stran potravy a byl zanesen do tabulek.

Do tabulky 1 byly zařazeny LL, kde je vyjádřen vliv potravy na jejich absorpci. Číselný údaj o míře ovlivnění farmakokinetických parametrů byl konsenzuálně převzat z použitých databází a může se u konkrétních LP odlišovat.

Tabulka 2 obsahuje léčiva, kde jejich účinek souvisí s fyziologickými procesy spojenými s trávením (např. perorální antidiabetika), působí lokálně při vstřebání složek potravy (např. akar-bóza) nebo potrava ovlivňuje správné uvolňování LL z lékové formy.

Do tabulky 3 byly zahrnuty LL, kdy podání s potravou minimalizuje nežádoucí účinky LL na GIT a zlepšuje toleranci léčby, ačkoliv to může být na úkor snížení účinku nebo jeho rychlosti.

U některých LL podání před jídlem či s jídlem může zvýšit absorpci tak, že je přesáhnutá zamýšlená terapeutická hladina LL (riziko zvýšení terapeutických hladin), viz tabulka 4.

Diskuze

U více než 200 LL bylo nalezeno doporučení o možném vztahu potravy a dané LL. U 94 LL (viz tabulky) se ukázalo, že na základě stanovené metodiky a provedené analýzy je v rámci individualizace poskytované péče třeba zohlednit způsob podání stran potravy, což skýtá prostor pro zapojení nejen klinického farmaceuta. K podrobnější diskuzi byly vybrány především častěji používané a aktuálně diskutované LL. U LL, které nejsou zahrnuty v tabulkách, je však nutná obezřetnost, protože nelze vyloučit možné ovlivnění léčebného záměru.

Maximalizace účinku

Interakce potrava-léčivo může mimo jiné vést ke snížení účinnosti léčiva až k selhání léčby, proto je vždy důležité rozvážit optimální podávání léčiv v kontextu zdravotního stavu, kognitivních funkcí a denního režimu pacienta včetně množství užívaných léčiv. Terapeutické cíle se mohou individuálně velmi lišit. Podpora adherence k léčbě může pro některé pacienty spočívat v jednodušším dávkovém schématu i přes nižší účinnost léčby. V některých případech lze indikovat polykomponentní léčivo či jinou lékovou formu. Vždy je důležitá spolupráce a komunikace lékaře, farmaceuta, zdravotnického personálu a pacienta, aby bylo zajištěno správné podání léčiva ve vztahu k potravě a nedocházelo ke snižování účinku léčby.

Antibiotika

U antibiotické terapie je maximální adherence zásadní.

Cefuroxim-axetil je proléčivo, které je možno z důvodu vyšší lipofility podat perorálně. Jeho AUC při podání po jídle je 42 % oproti 30 % při podání nalačno. Potrava pravděpodobně zpomaluje deesterifikaci v lumen GIT (15). AUC cefuroxim-axetilu není výrazně ovlivněna změnou pH žaludku (16).

Naopak u penicilinu V (fenoxymethylpenicilin) při podání u dětí potrava významně snižuje

AUC a C_{max} , a měl by tedy být podán minimálně 1 hodinu před jídlem nebo 2 hodiny po jídle (17, 18).

U doxycyklinu společné podání s mlékem snižuje AUC až o 20 %. Děje se tak pravděpodobně z důvodu chelatace vápenatých a hořečnatých iontů; vzniklý komplex se již dále nevstřebává (19). Farmakokinetické interakce na úrovni absorpce jsou u tetracyklinů klinicky významné zejména pokud jsou potřeba relativně vysoké bakteriostatické koncentrace (20).

U ciprofloxacinu potrava zpomaluje absorpci, ale jinak farmakokinetiku nemění (21, 22). Ciprofloxacin ale tvoří komplexy téměř se všemi dvoji- a trojmocnými ionty (Al^{3+} , Fe^{3+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} , Ca^{2+} , Fe^{2+} , Cu^{2+}), které zvětšují velikost molekuly a pravděpodobně tak snižují permeabilitu ciprofloxacinu, a tedy i jeho BD (23). Podání 325 mg železa ve formě síranu železnatého snížilo AUC ciprofloxacinu o 64 %, tedy plazmatické koncentrace nižší, než je mi-

nimální inhibiční koncentrace pro většinu citlivých mikroorganismů po 90 % času. Podání multivitaminu s obsahem zinku (23,9 mg) vedlo ke snížení AUC ciprofloxacinu o 24 % (24). V jiné studii 100 mg Fe^{2+} ve formě síranu železnatého snížilo AUC a C_{max} norfloxacinu o 73 % a 75 %, ciprofloxacinu o 57 % a 54 %, a ofloxacinu o 25 % a 36 % (25).

Nesprávný způsob užití antibiotika je pro pacienta vysoce rizikový stran selhání terapie či roz-

Tab. 1. Maximalizace účinku – ovlivnění absorpce (1. část)

Látka	Způsob podání	Vliv potravy na farmakokinetické parametry				Poznámka
		Absorpce	AUC	C_{max}	T_{max}	
Alendronát sodný	○ 30	↓ 60 %	↓			Nápoje i potrava výrazně snižují biologickou dostupnost.
Bilastin			↓ 33 %			Vliv také ovocných šťáv.
Cefuroxim-axetil	●		↑ 1,45x			
Cinacalcet	●		↑			
Diazepam	–		↓ 27 %	↓ 25 %	→ 2,5 h	
Dronedaron	●		↑ 3,75x			Tučné jídlo zvyšuje AUC.
Fenofibrát	●		↑ 2–3x			Léková forma s nanočásticemi (např. Lipanthyl NT®) nezávisle na jídle.
Fenytoin	●	↑				Potrava zároveň snižuje dráždivost. Enterální výživa absorpci snižuje, podávat s rozstupem dvou hodin od enterální výživy.
Ibandronát sodný	○ 60		↓ 90 %			
Itrakonazol (kapsle)	●		↑			Kyselejší pH žaludku zvyšuje absorpci.
Itrakonazol (roztok)	○		↑ 30 %			
Ivakaftor	●	↑ 2,5–4x				Tučné jídlo zvyšuje absorpci.
Kaptopril	○ 60	↓ 30–40 %				
Klaritromycin SR	●		↑ 30 %		→	SR s jídlem, IR nezávisle na jídle.
Klodonát disodný	○ 30	↓ 60 %				Vliv také nápojů a vysokého obsahu vápníku ve vodě.
Kvetiapin ER	○		↑ 22–52 %	↑ 20–44 %		Užívat nalačno či s lehkým jídlem (u IR má jídlo malý vliv).
Lansoprazol	○ 30–60		↓ 50–70 %	↓ 50–70 %		
Levothyroxin	○ 30–60	↓	↓			Vláknina snižuje AUC, neužívat současně s železnatými a vápenatými ionty.
Methotrexát	–			↓ 50 %	→	Mléko snižuje absorpci.
Metoklopramid	○ 30		–	↓	→	
Nimodipin	○		↓ 38 %	↓ 68 %		
Nitrofurantoin	●		↑			Potrava a mléko zároveň snižují dráždivost nitrofurantoinu.
Omeprazol	○ 30–60		–	↓	→	
Oxybutyrát sodný	○		↓	↓	→	Tučné jídlo snižuje a zhoršuje absorpci, užívat minimálně 2 hodiny po večeři.
Pantoprazol	○ 60		–	–	→	
Perindopril			↓			Užít před jídlem, potrava snižuje konverzi perindoprilu na aktivní perindoprilát.
Penicilamin	○		↓			Neužívat společně se železnatými, zinečnatými a vápenatými ionty.
Penicilin-V	○	↓		↓		Způsob podání se u jednotlivých LP liší.
Posakonazol	●		↑ 51 %	↑ 16 %		Tučné jídlo.
Repaglinid	○ 15–30		↓			Lze užívat i těsně před jídlem, nezapomenout se najíst (riziko hypoglykemie).
Ribavirin	●		↑ 70 %	↑ 70 %		Tučné jídlo.
Riluzol	○		↓ 9–20 %	↓ 45–55 %		
Risedronát sodný	○ 30	↓ 30–55 %				
Rivaroxaban	●		↑ 39 %			U tablet v dávkách do 10 mg nedochází k ovlivnění. Dávky 15 a 20 mg se mají užívat s jídlem.
Rivastigmin	●		↑ 30 %	↓ 30 %	→ 1,5 h	

Tab. 1. Maximalizace účinku – ovlivnění absorpce (2. část)

Roxithromycin	○ 15		↓ 21 %	↓	→	
Rufinamid	●	↑ 34 %				
Spironolakton	●		↑ ≈ 39 %			Užívat stále stejně ve vztahu k jídlu, zvláště kalorické jídlo zvyšuje AUC.
Takrolimus	○			↓	→	Užívat stále stejně ve vztahu k jídlu, způsob se liší dle lékové formy.
Theofylin	–	↑				Užívat stále stejně ve vztahu k jídlu.
Tiklopidin	●		↑ 20 %			Potrava zároveň snižuje dráždivost.
Uhličitan vápenatý	●	↑				
Valganciklovir	●		↑ 30 %	↑ 14 %		Tučné jídlo zvyšuje AUC.
Vorikonazol	○	↓	↓ 24 %	↓ 34 %		Potrava snižuje absorpci, zvláště pak tučné.
Ziprasidon	●		↑ 2x	↑ 80 %		Hlavní (kalorické) jídlo.
Zolpidem	○		↓	↓	→	
● (s jídlem/po jídle) ○ (1 h před nebo 2 h po jídle) ○ 30–60 (30–60 min před jídlem) – (nezávisle/nezávisí) LP (léčivý přípravek)	↑ 20 % (zvýšení o 20 %) ↓ 2x (dvojnásobné snížení) → 1,5 h (prodloužení T_{max} o 1,5 h) SR, ER (léková forma s prodlouženým uvolňováním) IR (léková forma s okamžitým uvolňováním)					AUC (plocha pod křivkou) C_{max} (maximální sérové koncentrace (peak)) T_{max} (čas potřebný k dosažení C_{max})

voje rezistence. Úloha farmaceuta je zde klíčová nejen stran edukace, ale i posouzení dostupných informací vzhledem k tomu, že se způsob užití v SPC jednotlivých LP často může rozcházet.

Bisfosfonáty

Adherence k optimálnímu užívání bisfosfonátů je značně problematická (33–50 % postmenopauzálních žen je non-adherentních (26)). Absorpce bisfosfonátů je významně snižována potravou. Z hlediska absorpce je ideální bisfosfonáty podat minimálně 2 hodiny před snídaní po celonočním lačnění. Při podávání 30–60 minut před snídaní je absorpce již mírně snížena: BD u alendronátu se snižuje o 40 % (27), relativní absorpce u klodronátu je 91 % (60 minut před snídaní) a 69 % (30 minut před snídaní) (28). Podání s jídlem nebo po jídle snižuje absorpci těchto LL ještě více (o více než 85 %) (27, 28), ibandronátu až o 90 % (29).

Podávání 30 minut (60 minut u ibandronátu) před snídaní a po celonočním lačnění je kompromisem mezi absorpcí a adherencí k doporučenému způsobu užívání. Nižší adherence k časovému intervalu (52 %) byla pozorována především u jedenkrát měsíčně podávaného ibandronátu (30). Nízká adherence je u bisfosfonátů častá, vede ke snížení BD, a významně tak zvyšuje riziko zlomenin (31). Srovnání přírůstku kostní hmoty při denním podávání risedronátu 5 mg u alternativního způsobu podání (během dne minimálně 2 hodiny od jídla) oproti podání na lačno (30 minut před snídaní) ukázalo nižší efektivitu alternativního způsobu o 25–48 % (i přesto však byl pro pacienta ještě přínosný) (32).

Dodržování doporučeného způsobu podání bisfosfonátů ve vztahu k potravě a denní době je nezbytné, ačkoliv může být mnohdy komplikované jak pro zdravotnický personál, tak pro pacienty samotné. Jistou překážkou v adherenci jsou dávkové intervaly, se kterými je třeba pracovat stran edukace, nicméně pro pacienty s polyfarmakoterapií jsou výhodou stran interakce léčiv. Z hlediska minimalizace rizika iritace sliznice horní části trávicího traktu je potřeba u všech bisfosfonátů důkladně zapít vodou (120–180 ml a více) a zůstat ve vzpřímené poloze 30 minut (u ibandronátu 60 minut) po podání.

Inhibitory protonové pumpy

Účinnost inhibitorů protonové pumpy (PPI) ovlivňuje potrava, cirkadiální a fyziologické procesy, léková forma a krátký eliminační poločas. Odborná literatura a doporučení výrobců léčiv stran způsobu užití ve vztahu k potravě se ne vždy shodují.

Při opakovaném podávání omeprazolu nalačno, těsně před jídlem a po jídle nebyl prokázán významný rozdíl v BD (parametry plocha pod křivkou (AUC) a maximální sérová koncentrace (C_{max})) (33). Naopak v bioekvivalenční studii dvou LP s omeprazolem bylo u obou pozorováno přibližně třetinové snížení AUC při podávání po jídle oproti podání nalačno (35). U esomeprazolu nebyl v dotazníkovém šetření u nemocných s refluxní chorobou pozorován rozdíl v úlevě od symptomů při podání před jídlem oproti podání po jídle (35). Podání omeprazolu nebo lansoprazolu

15 minut před snídaní přispělo k lepší kontrole pH než při užití ráno a vynecháním snídaně (36), což by mohlo souviset s cirkadiálními změnami v pH žaludku a indukci tvorby kyseliny chlorovodíkové s příjmem potravy (37, 38).

Podání esomeprazolu před snídaní bylo účinnější než před večeří a zároveň jeho podání dvakrát denně 20 mg vedlo k lepší kontrole pH žaludku než podání jedenkrát denně 40 mg (39). Alternativní podání pantoprazolu večer namísto podání ráno přispělo k nižší účinnosti (40). Co se týče nízkých dávek lansoprazolu (15 mg) a rabeprazolu (10 mg), nebyl pozorován významný rozdíl v pH žaludku při podání po snídaní oproti podání před večeří (41).

Bez robustních studií nelze klinickou významnost dodržování způsobu podání PPI adekvátně hodnotit. Maximalizovat účinek PPI ve vztahu k potravě je potřeba především u závažnějších indikací (vředová choroba gastroduodena, eradikce *Helicobacter Pylori*, Zollinger-Ellisonův syndrom, refluxní ezofagitida), na počátku léčby nebo při nedostatečné odpovědi na léčbu. Optimální podání PPI je 30–60 minut před jídlem a podání ráno, nebo ráno a večer. V ostatních případech lze zhodnotit doporučené podávání PPI v kontextu denního režimu pacienta a zdravotnického personálu.

Levothyroxin

BD levothyroxinu je významně snížena současně podávanými léčivy (např. cholestyramin, inhibitory protonové pumpy, ciprofloxacin, Ca^{2+} , Fe^{2+}) i složkami potravy. Zatímco káva a sójové boby

sníží absorpci nejvíce, vliv vlákniny v potravě není zatím plně objasněn. Vitamin C absorpci zvyšuje (42). Levothyroxin je léčivo s úzkým terapeutickým oknem, kde je žádoucí co nejvíce snížit variabilitu v absorpci. Doporučené podání 30 minut před snídaní je opět kompromisem stran adherence. Ve starších studiích bylo zkoumáno alternativní srovnání podání na noc. Při podání nalačno (1 hodinu před snídaní) oproti podání se snídaní nebo na noc bylo dosaženo nejnižších sérových hladin tyreotropního hormonu (43). Naopak, pokud se levothyroxin podával 30 minut před snídaní, bylo dosaženo nižších hladin tyreotropního hormonu při podání na noc (44). Recentní studie poukazují na večerní podání (minimálně 2 hodiny po jídle) jako plnohodnotnou alternativu k rannímu podání (45,46). Zmíněné studie zahrnovaly pouze pacienty mladší 60 let a nezohledňovaly potenciální lékové interakce. Nyní např. probíhá analýza stran podání levothyroxinu pacientům starších 60 let s polyfarmakoterapií v dávkovém schématu 1 hodinu před snídaní nebo 1 hodinu po večeři (47).

Při revizi farmakoterapie je možno nastavit pacienta za pravidelného monitoringu laboratorních parametrů funkce štítné žlázy na alternativní dávkové schéma levothyroxinu, pokud lépe vyhovuje jeho denním a stravovacím návykům, a přispívá tak ke zvýšení adherence k farmakoterapii.

Kanagliflozin

Zajímavým účinkem kanagliflozinu podaným před jídlem je snížení a zpomalení absorpce glukózy (48). Kanagliflozin, jakožto inhibitor sodíko-glukózového kotransportéru (SGLT) 2 exprimovaném v proximálních ledvinových tubulech, je rovněž slabým inhibitorem SGLT1 exprimovaném v tenkém střevě (neovlivňuje SGLT1 v srdci, svalech, ani ledvinách) (49). Přechodně vyšší koncentrace kanagliflozinu v tenkém střevě při podání 20 minut před jídlem částečně inhibují střevní SGLT1 a snižují postprandiální glykémii (48), proto je výhodné jej podat před prvním denním jídlem.

Kaptopril

Kaptopril je nejdéle používaný inhibitor angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE). Není proléčivem, vyznačuje se rychlým nástupem účinku (15 minut) a krátkým biologickým poločasem (2 hodiny) s nutností nevhodného podání 3x denně (50). Je nutné ho podat alespoň hodinu před jídlem nebo hodinu po jídle (potrava snižuje

Tab. 2. Maximalizace účinku – ostatní případy

Látka	Způsob podání	Poznámka
Akarbóza	●	Lokální účinek.
Glipizid	○ 30	Snížení postprandiální glykemie, jídlo snižuje a zpomaluje absorpci.
Kanagliflozin	○ 20	Užívat před prvním denním jídlem – snížení postprandiální glykemie.
Metoprolol tartarát	?	Potrava zvyšuje absorpci, způsob podání se liší dle lékové formy; IR obvykle s jídlem, u SR jídlo modifikuje farmakokinetiku.
Nifedipin	?	Potrava neovlivňuje AUC u IR, u SR modifikuje farmakokinetiku.
Orlistat	●	Lokální účinek.
● (s jídlem/po jídle) ○ 20 (20 minut před jídlem) ? (liší se u konkrétních léčivých přípravků)		AUC (plocha pod křivkou) SR (léková forma s prodlouženým uvolňováním) IR (léková forma s okamžitým uvolňováním)

AUC až o 50 %) (51). V ambulantní sféře se osvědčilo off-label použití ke zvládnutí hypertenzní krize. Vzhledem k nedostupnosti sublingválních tablet se pro rychlejší nástup účinku kaptopril rozkouše (52), v tomto případě nezávisle na jídle.

Rivaroxaban

Rivaroxaban se velmi dobře vstřebává, ale velmi špatně se rozpouští. Při podání 2,5 mg nebo 10 mg tablety nalačno byly AUC a C_{max} téměř shodné jako při podání po vydatném jídle. Naproti tomu při podání dávky 20 mg jídlo zvyšovalo AUC o 39 % a C_{max} o 76 %, což je vysvětlováno dobrou vstřebatelností, ale velmi špatnou rozpustností rivaroxabanu. To samé platí i pro rivaroxaban v suspenzní formě (t. č. není v České republice registrován). Efekt jídla byl pozorován i u dávky 15 mg, ačkoliv nebyl předmětem studií. Dávky do 10 mg tedy mohou být užívány nezávisle na jídle, dávky 15 mg a 20 mg (v rámci konzistentního doporučení vzhledem ke stejné indikaci) je třeba podat s potravou (53).

Minimalizace rizik

Potrava může kromě absorpce ovlivňovat také snášenlivost podávaných léčiv. Prevence, která vede k nižší incidenci nežádoucích účinků, je důležitou součástí farmaceutické péče.

Metformin

Dosahování terapeutických cílů může být během léčby diabetu mellitu 2. typu komplikováno výskytem gastrointestinálních nežádoucích účinků metforminu (54). Průjem a nauzea jsou velmi časté nežádoucí účinky u pacientů léčených metforminem, přičemž závažný průběh byl pozorován u 8 %, resp. u 4 % léčených pacientů (55). Výskyt gastrointestinálních nežádoucích

účinků může mít nepříznivý dopad na kvalitu života pacientů a jejich adherenci k léčbě (56), což může v konečném důsledku vést k dekompenzaci onemocnění, k dalšímu snížení kvality života a ke zvýšení nákladů na léčbu. Riziko výskytu gastrointestinálních nežádoucích účinků lze na základě dlouhodobých klinických zkušeností snížit podáváním metforminu s jídlem nebo po jídle. Rovněž podávání metforminu ve formě tablet s modifikovaným uvolňováním významně redukuje výskyt gastrointestinálních nežádoucích účinků za zachování terapeutické účinnosti (57). V rámci minimalizace rizika gastrointestinálních nežádoucích účinků a zvýšení adherence k léčbě je tedy velmi důležité zvolit adekvátní dávku, případně lékovou formu a edukovat pacienta stran užívání metforminu s jídlem nebo po jídle.

Nesteroidní antiflogistika a kyselina acetylsalicylová

Podávání nesteroidních antiflogistik (NSAID) a kyseliny acetylsalicylové (ASA) ve vztahu k potravě je potřeba vždy zvážit s ohledem na jejich indikaci a stav pacienta. Potrava přitom neovlivňuje systémové nežádoucí účinky NSAID a ASA, nicméně zvyšuje toleranci léčby stran GIT. Při chronickém podávání NSAID (např. u zánětlivých a degenerativních chorob kloubů a páteře, revmatismu měkkých tkání nebo u preventivního podávání nízkodávkové ASA) je vhodné minimalizovat rizika plynoucí z dlouhodobé terapie a zvolit podání s jídlem nebo po jídle (58).

Naopak v akutních situacích, kdy je důležitý rychlý nástup účinku (např. pooperační bolest, poranění tkání, akutní infarkt myokardu, horečka, záchvat dny, migréna a jiné akutní bolesti hlavy, bolesti svalů a kloubů provázející infekční onemocnění, primární dysmenorea či bolest zubů), jsou vý-

Tab. 3. Minimalizace rizik – snížení gastrointestinálních nežádoucích účinků

Léčivá látka	Způsob podání	Poznámka
Acetylsalicylová kyselina	●	Zapít minimálně sklenicí vody, vyšší dávky alkalickou minerálkou. Potrava zpomaluje absorpci a snižuje dráždění GIT. Nízké dávky ve formě enterosolventních tablet je vhodnější užít 30 minut před jídlem.
Alopurinol	●	Lépe tolerován s potravou.
Azathioprin	●	Potrava snižuje dráždivost a nevolnost.
Baklofen	●	Potrava snižuje dráždění GIT, neovlivňuje AUC.
Betahistin	–	Potrava snižuje dráždění GIT.
Biperiden	●	Potrava snižuje dráždění GIT.
Bromokriptin	●	Potrava snižuje dráždění GIT, ↑ AUC o 55–65 %, → T _{max} o 1,5–2 hodiny.
Ciprofloxacin	●	Potrava snižuje dráždění GIT, neužívat s mlékem a jogurty. Jídlo snižuje rychlost absorpce, ne AUC.
Dexamethason	●	Potrava snižuje dráždění GIT, neovlivňuje AUC, ↓ C _{max} o 23 %.
Digoxin	●	Potrava snižuje dráždění GIT, neovlivňuje AUC, ↓ C _{max} . Vlákna a pektiny mohou snížit absorpci.
Diklofenak	●	Potrava snižuje dráždění GIT, neovlivňuje AUC, ↓ C _{max} o 60 %, → T _{max} o 3,3 hodiny. Užití s jídlem z tohoto důvodu není vhodné při požadavku na rychlý účinek (nutno brát v potaz lékovou formu).
Doxycyklin	●	Potrava snižuje dráždění GIT, tučné může mírně snížit absorpci. Aby nedošlo k ulceraci jícnu, je třeba dobře zapít a neležet si. Vyhnut se současnému užívání s potravou obsahující vícemocné ionty.
Ethosuximid	●	Potrava snižuje dráždění GIT.
Galantamin	●	Potrava snižuje dráždění GIT. U IR forem ↓ C _{max} o 25 %, → T _{max} o 1,5 hodiny.
Hydrokortison	●	Lépe tolerován s jídlem, především vyšší dávky.
Hydroxychlorochin	●	Potrava či mléko snižuje dráždění GIT.
Chlorid draselný	●	Nalačno dráždí žaludek. Užívat po jídle a hodně zapít.
Ibuprofen	●	Potrava snižuje dráždění GIT, ↓ C _{max} → T _{max} o 1,34–1,96 hodin. Užívat s ohledem na indikaci.
Kabergolin	●	Potrava snižuje dráždění GIT, neovlivňuje absorpci.
Karbamazepin	●	Potrava snižuje dráždění GIT, může zvýšit C _{max} .
Ketoprofen	●	Potrava snižuje dráždění GIT, ↓ C _{max} → T _{max} .
Lithium carbonicum	●	Potrava snižuje dráždění GIT.
Meloxicam	●	Potrava snižuje dráždění GIT, neovlivňuje absorpci.
Metformin	●	Potrava snižuje dráždění GIT. U IR ↓ AUC o 25 %, ↓ C _{max} o 40 %, → T _{max} 35 minut. U ER ↑ AUC dle lékové formy.
Methylprednisolon	●	Potrava snižuje dráždění GIT.
Metronidazol	●	Potrava snižuje dráždění GIT, nemění AUC, ↓ C _{max} → T _{max} . SR užívat nalačno.
Naproxen	●	Potrava snižuje dráždění GIT, ↓ C _{max} → T _{max} .
Nitrofurantoin	●	Potrava či mléko snižuje dráždění GIT, ↑ AUC.
Prednison	●	Potrava snižuje dráždění GIT, ↑ AUC, ↓ C _{max} → T _{max} .
Primidon	●	Potrava může snížit dráždění GIT.
Procyklidin	●	Užívat s jídlem kvůli snížení dráždění žaludku a anticholinergních účinků.
Promethazin	●	Potrava či mléko snižuje dráždění GIT.
Valproát sodný, Valproová kyselina	●	Potrava snižuje dráždění GIT, neovlivňuje AUC, může zpomalit vstřebávání.
Venlafaxin	●	Potrava snižuje dráždění GIT, neovlivňuje AUC.
● (s jídlem/po jídle) ○ (1 h před nebo 2 h po jídle) ○ 30 (30 min před jídlem) – (nezávisle/nezávisí) GIT (gastrointestinální trakt)	↑ (zvýšení) ↓ (snížení) → (prodloužení) ← (zkrácení)	AUC (plocha pod křivkou) C _{max} (maximální sérové koncentrace (peak)) T _{max} (čas potřebný k dosažení C _{max}) SR, ER (léková forma s prodlouženým uvolňováním) IR (léková forma s okamžitým uvolňováním)

hodnější lékové formy s rychlým nástupem účinku a podání mimo jídlo, které by zpomalilo absorpci.

Nitrofurantoin

Farmakokinetický profil nitrofurantoinu závisí na velikosti krystalů v lékové formě. Nitrofurantoin se z makrokrystalů vstřebává pomaleji a má nižší incidenci nežádoucích účinků než forma mikrokrystalická. Potrava a mléko zpomalují pasáž GIT, snižují dráždění GIT, zvyšují a zpomalují absorpci a vedou k stálejším hladinám nitrofurantoinu v moči (59, 60). Je nutné zdůraznit rozdílný farmakokinetický profil jednotlivých LP (např. Furolin®

udrží svou koncentraci po vstřebání po dobu 6 hodin; podává se 4x denně oproti dříve dostupnému Nitrofurantoin-Ratiopharm® (11)) i těch individuálně připravovaných (dostupný je obvykle mikrokrytalický nitrofurantoin) (60).

Limity práce

Farmakokinetiku léčivé látky v organismu do značné míry ovlivňuje léková forma, která určuje její účinnost a bezpečnost. V SPC je výjimečně zdůvodněn předepsaný způsob užití a chybí tak nezdědka zejména u starších LL validní informace pro klinickou praxi. Informace vztahující se na konkrétní

LP nelze plně vztáhnout na všechny LP od dané LL a naopak, nicméně i tak může být nápomocná při kritickém zhodnocení všech aspektů léčby.

Závěr

Potrava může významně ovlivňovat účinnost a bezpečnost léčiv. Při hodnocení léčby pacienta je tedy důležité věnovat pozornost načasování a složení přijímané potravy a nápojů. Správné užívání léčiv ve vztahu k potravě může zabránit změně účinnosti, výskytu nežádoucích účinků nebo případnému selhání léčby. Vždy je třeba zhodnotit zdravotní stav pacienta a indikaci po-

Tab. 4. Minimalizace rizik – ostatní případy

Léčivá látka	Způsob Podání	Poznámka
Abirateron	○	Nesmí se užívat s jídlem, jídlo ↑ AUC až 10x, ↑C _{max} až 17x (v závislosti na obsahu tuku v potravě).
Ambenonium	●	Nalačno se rychleji absorbuje, může dojít k nekontrolovanému vzestupu sérových hladin a ke zvýšené intenzitě cholinergních účinků.
Amiodaron	–	Užívat stále stejně ve vztahu k jídlu; jídlo ↑ AUC 1,7–3,6x, ↑C _{max} 2,7–44x, ↓T _{max} o 37 %.
Cilostazol	○ 30	Tučné jídlo ↑ AUC o 25 %, ↑C _{max} o 90 %, což vede ke zvýšené incidenci nežádoucích účinků.
Felodipin	○	Užívat nalačno nebo s lehkým jídlem. Kalorické jídlo může zvýšit expozici až 2x, což vede ke zvýšené incidenci vasodilatačních a hypotenzních nežádoucích účinků.
Karvedilol	●	Potrava zpomaluje absorpci, čímž snižuje riziko příliš rychlého nástupu účinku a potenciálních komplikací (hypotenze).
Lomitapid	○	Užívat 2 hodiny po večeři. Potrava ↑ AUC o 28–58 %, ↑C _{max} o 70–77 %, což vede ke zvýšené intenzitě GIT nežádoucích účinků.
Metoprolol-tartarát	○	Při užívání Betaloc SR® s jídlem by mohlo dojít k neočekávanému ↑C _{max} o 30–40 %.
Sukralfát	○	Vazba na proteiny v potravě, možná tvorba bezoáru. Odstup od léčiv 2 hodiny (léčiva by měla být podána před sukralfátem, který snižuje absorpci některých léčiv).
Tiagabin	●	Tučné jídlo nemění AUC, ↓C _{max} 40 %, →T _{max} o 2,5 hodiny, což vede ke snížení intenzity neurologických nežádoucích účinků.
Trazodon	●	Potrava zpomaluje absorpci, IR je lepší užít po jídle nebo svačině. SR užívat nalačno.
Verapamil	●	Potrava ↓ AUC, ↓C _{max} →T _{max} .
● (s jídlem/po jídle) ○ (1 h před nebo 2 h po jídle) ○ 30 (30 min před jídlom) – (nezávisle/nezávisí) GIT (gastrointestinální trakt)	↑ (zvýšení) ↓ (snížení) → (prodloužení) ← (zkrácení)	AUC (plocha pod křivkou) C _{max} (maximální sérové koncentrace (peak)) T _{max} (čas potřebný k dosažení Cmax) SR (léková forma s prodlouženým uvolňováním) IR (léková forma s okamžitým uvolňováním)

dávaných léčiv a následně stanovit optimální dávkové schéma ve vztahu k potravě. Míra adherence ke stanovenému způsobu podávání může rovněž přinášet variabilitu v klinické odpovědi na léčbu. Znalost těchto aspektů podávání léčiv je klíčová v dosahování maximálního účinku a minimálních

rizik farmakoterapie. Důležitá je proto edukace na straně pacientů i zdravotníků.

Dedikace: Práce byla podpořena grantem Univerzity Karlovy (SVV 260 551)

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. NU20-09-00257. Veškerá práce podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena. Zapojení Mgr. O. Tesaře a PharmDr. V. Měrkové bylo podpořeno grantem Univerzity Karlovy (SVV 260 551).

LITERATURA

1. Deng J, Zhu X, Chen Z, et al. A Review of Food-Drug Interactions on Oral Drug Absorption. *Drugs*. Nov 2017; 77(17): 1833–1855.
 2. Abuhelwa AY, Williams DB, Upton RN, Foster DJ. Food, gastrointestinal pH, and models of oral drug absorption. *Eur J Pharm Biopharm*. Mar 2017; 112: 234–248.
 3. Bushra R, Aslam N, Khan AY. Food-drug interactions. *Oman Med J*. Mar 2011; 26(2): 77–83.
 4. Schmidt LE, Dalhoff K. Food-drug interactions. *Drugs*. 2002; 62(10): 1481–502.
 5. Kalantzi L, Goumas K, Kalioras V, Abrahamsson B, Dressman JB, Reppas C. Characterization of the human upper gastrointestinal contents under conditions simulating bioavailability/bioequivalence studies. *Pharm Res*. Jan 2006; 23(1): 165–176.
 6. Briguglio M, Hrelia S, Malaguti M, et al. Food Bioactive Compounds and Their Interference in Drug Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Profiles. *Pharmaceutics*. Dec 14 2018; 10(4).
 7. Boullata JJ, Hudson LM. Drug-nutrient interactions: a broad view with implications for practice. *J Acad Nutr Diet*. Apr 2012; 112(4): 506–517.
 8. Choi JH, Ko CM. Food and Drug Interactions. *J Lifestyle Med*. Jan 2017; 7(1): 1–9.
 9. Genser D. Food and drug interaction: consequences for the nutrition/health status. *Ann Nutr Metab*. 2008; 52 Suppl 1: 29–32.
 10. Boullata JJ. Drug and nutrition interactions: not just food for thought. *J Clin Pharm Ther*. Aug 2013; 38(4): 269–271.
 11. Mikro-verze AISLP – ČR. Verze 2020.2k pro MS Windows. 2020.
 12. Databáze IBM Micromedex (online). Přístup 30. 6. 2020.

<https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ssl/true>
 13. Databáze UpToDate Anywhere (online). Přístup 30. 6. 2020. <https://www.uptodate.com/contents/search>
 14. Databáze DrugBank (online). Přístup 30. 6. 2020. <https://www.drugbank.ca/>
 15. Harding SM, Williams PE, Ayrton J. Pharmacology of Cefuroxime as the 1-acetoxyethyl ester in volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. Jan 1984; 25(1): 78–82.
 16. Sommers DK, van Wyk M, Moncrieff J, Schoeman HS. Influence of food and reduced gastric acidity on the bioavailability of bacampicillin and cefuroxime axetil. *Br J Clin Pharmacol*. Oct 1984; 18(4): 535–539.
 17. Finkel Y, Bolme P, Eriksson M. The effect of food on the oral absorption of penicillin V preparations in children. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. Oct 1981; 49(4): 301–304.
 18. Guggenbichler JP, Kienel G. [Bioavailability of orally administered antibiotics: influences of food on resorption (author's transl)]. *Padiatr Padol*. 1979; 14(1): 69–74.
 19. Saivin S, Houin G. Clinical pharmacokinetics of doxycycline and minocycline. *Clin Pharmacokinet*. Dec 1988; 15(6): 355–366.
 20. Neuvonen PJ. Interactions with the absorption of tetracyclines. *Drugs*. 1976; 11(1): 45–54.
 21. Ledergerber B, Bettex JD, Joos B, Flepp M, Luthy R. Effect of standard breakfast on drug absorption and multiple-dose pharmacokinetics of ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother*. Mar 1985; 27(3): 350–352.
 22. Radwan A, Zaid AN, Jaradat N, Odeh Y. Food effect: The combined effect of media pH and viscosity on the gastro-

intestinal absorption of ciprofloxacin tablet. *Eur J Pharm Sci*. Apr 1 2017; 101: 100–106.
 23. El-Sabawi D, Abu-Dahab R, Zalloum WA, Ijbara F, Hamdan, II. The effect of ferrous ions, calcium ions and citric acid on absorption of ciprofloxacin across caco-2 cells: practical and structural approach. *Drug Dev Ind Pharm*. Feb 2019; 45(2): 292–303.
 24. Polk RE, Healy DP, Sahai J, Drwal L, Racht E. Effect of ferrous sulfate and multivitamins with zinc on absorption of ciprofloxacin in normal volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. Nov 1989; 33(11): 1841–1844.
 25. Lehto P, Kivisto KT, Neuvonen PJ. The effect of ferrous sulphate on the absorption of norfloxacin, ciprofloxacin and ofloxacin. *Br J Clin Pharmacol*. Jan 1994; 37(1): 82–85.
 26. Fardellone P, Lello S, Cano A, et al. Real-world Adherence and Persistence with Bisphosphonate Therapy in Postmenopausal Women: A Systematic Review. *Clin Ther*. Aug 2019; 41(8): 1576–1588.
 27. Gertz BJ, Holland SD, Kline WF, et al. Studies of the oral bioavailability of alendronate. *Clin Pharmacol Ther*. Sep 1995; 58(3): 288–298.
 28. Laitinen K, Patronen A, Harju P, et al. Timing of food intake has a marked effect on the bioavailability of clodronate. *Bone*. Aug 2000; 27(2): 293–296.
 29. Barrett J, Worth E, Baus F, Epstein S. Ibandronate: a clinical pharmacological and pharmacokinetic update. *J Clin Pharmacol*. Sep 2004; 44(9): 951–965.
 30. Vytrisalova M, Touskova T, Ladova K, et al. Adherence to oral bisphosphonates: 30 more minutes in dosing instructions matter. *Climacteric*. 2015; 18(4): 608–616.

31. Silverman S, Gold DT. Compliance and persistence with osteoporosis medications: a critical review of the literature. *Rev Endocr Metab Disord*. Dec 2010; 11(4): 275–280.
32. Kendler DL, Ringe JD, Ste-Marie LG, Vrijens B, Taylor EB, Delmas PD. Risedronate dosing before breakfast compared with dosing later in the day in women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. Nov 2009; 20(11): 1895–902.
33. Thomson AB, Sinclair P, Matisko A, Rosen E, Andersson T, Olofsson B. Influence of food on the bioavailability of an enteric-coated tablet formulation of omeprazole 20 mg under repeated dose conditions. *Can J Gastroenterol*. Nov-Dec 1997; 11(8): 663–667.
34. Vaz-da-Silva M, Loureiro AI, Nunes T, et al. Bioavailability and bioequivalence of two enteric-coated formulations of omeprazole in fasting and fed conditions. *Clin Drug Investig*. 2005; 25(6): 391–399.
35. Boltin D, Zvidi I, Raskin M, et al. Effect of Postprandial Administration of Esomeprazole on Reflux Symptoms in Gastroesophageal Reflux Disease: A Randomized, Controlled Trial. *Dig. Dis*. 2018; 36(4): 257–263.
36. Hatlebakk JG, Katz PO, Camacho-Lobato L, Castell DO. Proton pump inhibitors: better acid suppression when taken before a meal than without a meal. *Aliment Pharmacol Ther*. Oct 2000; 14(10): 1267–72.
37. Gardner JD, Sloan S, Miner PB, Robinson M. Meal-stimulated gastric acid secretion and integrated gastric acidity in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. Apr 1 2003; 17(7): 945–953.
38. Puchalski TA, Krzyzanski W, Blum RA, Jusko WJ. Pharmacodynamic modeling of lansoprazole using an indirect irreversible response model. *J Clin Pharmacol*. Mar 2001; 41(3): 251–258.
39. Wilder-Smith C, Rohss K, Bokelund Singh S, Sagar M, Nagy P. The effects of dose and timing of esomeprazole administration on 24-h, daytime and night-time acid inhibition in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther*. Nov 2010; 32(10): 1249–1256.
40. Mussig S, Witzel L, Luhmann R, Schneider A. Morning and evening administration of pantoprazole: a study to compare the effect on 24-hour intragastric pH. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. Jun 1997; 9(6): 599–602.
41. Miki M, Adachi K, Azumi T, Koshino K, Furuta K, Kinoshita Y. A comparative study of intragastric acidity during post-breakfast and pre-dinner administration of low-dose proton pump inhibitors: a randomized three-way crossover study. *Aliment Pharmacol Ther*. Nov 15 2006; 24(10): 1445–1451.
42. Skelin M, Lucijanic T, Amidzic Klaric D, et al. Factors Affecting Gastrointestinal Absorption of Levothyroxine: A Review. *Clin Ther*. Feb 2017; 39(2): 378–403.
43. Bach-Huynh TG, Nayak B, Loh J, Soldin S, Jonklaas J. Timing of levothyroxine administration affects serum thyrotropin concentration. *J Clin Endocrinol Metab*. Oct 2009; 94(10): 3905–3912.
44. Bolk N, Visser TJ, Nijman J, Jongste IJ, Tijssen JG, Berghout A. Effects of evening vs morning levothyroxine intake: a randomized double-blind crossover trial. *Arch Intern Med*. Dec 13 2010; 170(22): 1996–2003.
45. Skelin M, Lucijanic T, Liberati-Cizmek AM, et al. Effect of timing of levothyroxine administration on the treatment of hypothyroidism: a three-period crossover randomized study. *Endocrine*. Nov 2018; 62(2): 432–439.
46. Srivastava S, Sharma G, Rathore M, et al. A Crossover Study Evaluating Effect of Timing of Levothyroxine on Thyroid Hormone Status in Patients of Hypothyroidism. *J Assoc Physicians India*. Sep 2018; 66(9): 37–40.
47. Giassi K, Piccoli V, da Costa Rodrigues T, Gorga Bandeira de Mello R. Evaluation of evening versus morning levothyroxine intake in elderly (MONIALE). *Trials*. Dec 17 2019; 20(1): 742.
48. Polidori D, Sha S, Mudaliar S, et al. Canagliflozin lowers postprandial glucose and insulin by delaying intestinal glucose absorption in addition to increasing urinary glucose excretion: results of a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Care*. Aug 2013; 36(8): 2154–2161.
49. Ohgaki R, Wei L, Yamada K, et al. Interaction of the Sodium/Glucose Cotransporter (SGLT) 2 inhibitor Canagliflozin with SGLT1 and SGLT2. *J Pharmacol Exp Ther*. Jul 2016; 358(1): 94–102.
50. Málek F. Inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu v terapii kardiiovaskulárních onemocnění – tradiční a nové indikace pro klinické použití lékové skupiny. *Interní med*. 2002; 4(8): 374–378.
51. White CM. Pharmacologic, pharmacokinetic, and therapeutic differences among ACE inhibitors. *Pharmacotherapy*. May-Jun 1998; 18(3): 588–99.
52. Špinar J, Vítovec J. Diagnostika a léčba hypertenzní krize. *Interv Akut Kardiol* 2006; 5: 78–79.
53. Stampfuss J, Kubitzka D, Becka M, Mueck W. The effect of food on the absorption and pharmacokinetics of rivaroxaban. *Int J Clin Pharmacol Ther*. Jul 2013; 51(7): 549–561.
54. Bonnet F, Scheen A. Understanding and overcoming metformin gastrointestinal intolerance. *Diabetes Obes Metab*. Apr 2017; 19(4): 473–481.
55. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med*. Aug 31 1995; 333(9): 541–549.
56. Florez H, Luo J, Castillo-Florez S, et al. Impact of metformin-induced gastrointestinal symptoms on quality of life and adherence in patients with type 2 diabetes. *Postgrad Med*. Mar 2010; 122(2): 112–120.
57. Blonde L, Dailey GE, Jabbour SA, Reasner CA, Mills DJ. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: results of a retrospective cohort study. *Curr Med Res Opin*. Apr 2004; 20(4): 565–572.
58. Venerito M, Wex T, Malfertheiner P. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Gastrointestinal Bleeding: Risk Factors and Prevention Strategies. *Pharmaceuticals (Basel)*. Jul 14 2010; 3(7): 2225–2237.
59. Wijma RA, Huttner A, Koch BCP, Mouton JW, Muller AE. Review of the pharmacokinetic properties of nitrofurantoin and nitroxoline. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73: 2916–2926.
60. Beneš J. Antibiotika – systematika, vlastnosti, použití. Praha: Grada Publishing, 2018.

Lékové problémy v teorii a příkladech v podmínkách České republiky

Josef Malý

Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové

Otázky spojené s bezpečností pacientů představují stále aktuální problém jak pro dopad na veřejné zdraví, tak i pro vysokou ekonomickou zátěž. Cílem sdělení je popsat a diskutovat aspekty spojené s kulturou bezpečí při poskytování farmakoterapie s důrazem na lékové problémy (DRP) a metody jejich identifikace v podmínkách České republiky. DRP jsou pojítkem mezi zdravotníky a revize farmakoterapie je prostředkem, pomocí níž může farmaceut na různých úrovních provádět management DRP.

Klíčová slova: lékový problém, revize farmakoterapie, klinická farmacie, farmaceutická péče.

Drug-related problems in theory and practice in the Czech Republic

Patient safety issues are still a current problem, both for its impact on public health and for high economic burden. The aim of this paper is to demonstrate and discuss aspects associated with the safety culture in the provision of pharmacotherapy with emphasis on drug-related problems (DRP) and methods of their identification in the Czech Republic. DRPs are a link between healthcare professionals and medication review is a way by which pharmacists can manage DRPs at various levels.

Key words: drug-related problem, medication review, clinical pharmacy, pharmaceutical care.

Úvod a cíl

Podání léčiv je nedílnou součástí moderních postupů při léčbě a prevenci akutních i chronických onemocnění. Preklinické a klinické hodnocení léčiv představuje rozsáhlý a komplexní proces, ale ani během něho nelze dostatečně spolehlivě ověřit veškeré žádoucí a nežádoucí, resp. očekávané a neočekávané účinky léčiv před jejich uvedením na trh. Doba, po kterou je konkrétní léčivo v klinické praxi používáno, ovlivňují, resp. vymezují faktory související nejen s vlastnostmi léčiva, ale také např. s chováním zdravotníků a pacientů, principy lékové politiky nebo ekonomickými možnostmi plátců (1, 2).

Cílem sdělení je popsat a diskutovat aspekty spojené s kulturou bezpečí při poskytování farmakoterapie s důrazem na lékové problémy (drug – related problem, DRP) a metody jejich identifikace v podmínkách České republiky (ČR).

Kultura bezpečí při poskytování farmakoterapie a role farmaceuta

Bezpečné zacházení s léčivými patřící mezi oblasti zájmu farmakoepidemiologie. Opravdu hluboký zájem o bezpečnost při poskytování zdravotní péče však vyvolala před více než 20 lety publikace „To Err Is Human: Building a Safer Health System“ (3). Otázka bezpečnosti pacientů při poskytování zdravotní péče je považována za prioritu a klíčový indikátor kvality poskytované zdravotní péče. Světová zdravotnická organizace uvádí, že šance na poškození pacienta s následkem smrti při poskytování zdravotní péče dosahuje 1/300, což je oproti jiným činnostem nebo aktivitám reálného života mnohem rizikovější činnost (4). Cílem tzv. kultury bezpečí je vytvoření takového prostředí ve zdravotnickém zařízení, v němž je chování jednotlivce a kolektivu založeno na neustálém úsilí minimalizovat poškození

pacienta, k němuž by mohlo dojít v souvislosti s poskytováním zdravotní péče včetně používání léčiv (5, 6). Farmaceut by měl být vedoucím činitelem aktivit, které směřují k redukci rizik farmakoterapie a optimalizaci systémů zaměřených na řízení a kontrolu bezpečnosti pacientů při používání léčiv (7).

V ČR mají všichni farmaceuti působící v různých typech zdravotnických zařízení (např. nemocnice, ambulance lékařů, zařízení lékárenské péče, zařízení dlouhodobé ošetrovatelské péče) nebo nově v zařízeních sociální péče předpoklady podílet se významným způsobem na racionalizaci terapie (8). Výhodou klinického farmaceuta při poskytování klinicko-farmaceutické péče je pak komplexní pohled na farmakoterapii pacienta ve většině jejich aspektů, který je dán integrací znalostí a dovedností v oblasti aplikované biochemie, patofyziologie, farmakologie, farmakokinetiky, farmakoepidemiologie, farma-

koinformatiky a dalších farmaceutických, medicínských a psychosociálních disciplín. Současně je klinický farmaceut v přímém kontaktu s dalšími zdravotníky díky postupné přímé integraci do zdravotnických (multidisciplinárních) týmů pečujících o pacienty. Je proto z podstaty nucen spolupracovat s mnoha jinými zdravotnickými odborníky a díky tomu může být určitým pojítkem a lídrem činností směřujících k podpoře kultury bezpečí při poskytování farmakoterapie, a to na všech úrovních systémů zdravotní péče (9, 10). Zkušenosti ukázaly, že aplikace principů klinické farmacie do farmaceutické péče podporuje rozvoj moderní farmaceutické péče orientované na pacienta, jeho farmakoterapii a management DPR. Za DPR je přitom považován jakýkoli problém spojený s farmakoterapií (9).

Lékový problém vs. lékové pochybení

Bezpečnost pacientů „*patient safety*“ je definována jako osvobození od náhodného poškození při poskytování zdravotní péče, přičemž zahrnuje aktivity zaměřené na zabránění nebo zmírnění nepříznivých následků na zdraví pacienta, které vznikají ve zdravotnictví (6). Jakékoli problémy spojené s farmakoterapií (DRP) se obecně klinicky manifestují jako nežádoucí účinky léčiv nebo nežádoucí lékové události a v souvislosti s nimi může vzrůst utrpení pacientů. Dále bylo zaznamenáno prodloužení doby hospitalizace pacientů (průměrně o 2 až 5 dní) nebo ke zvýšení nákladů spojených s léčbou pacienta nebo korekcí nežádoucích lékových událostí (11, 12). V členských státech Evropské unie je asi u 8 až 12 % pacientů přijatých k hospitalizaci způsobena újma v důsledku

nežádoucích událostí při poskytování zdravotní péče (13). Za jednu z hlavních příčin iatrogeně navozených komplikací terapie jsou považována léková pochybení (14). Výhodou však je, že při vhodně nastavených systémových opatřeních se lze velké části DPR a zejména lékových pochybení vyhnout (15). Krähnenbühl-Melcher a kol. na základě analýzy dat z literatury uvedli, že prevalence lékových pochybení se u hospitalizovaných pacientů v souvislosti s podáním léčiva

pohybovala kolem 5 %. Nežádoucí lékové události včetně nežádoucích účinků se pak vyskytly přibližně u 6 % hospitalizovaných pacientů (11). Systematický přehled a metaanalýza z roku 2012 ukázaly, že nežádoucí účinky se mohou objevit až u 17 % hospitalizovaných pacientů v závislosti na typu pacientů, oddělení nemocnice nebo metodiky sběru dat (16).

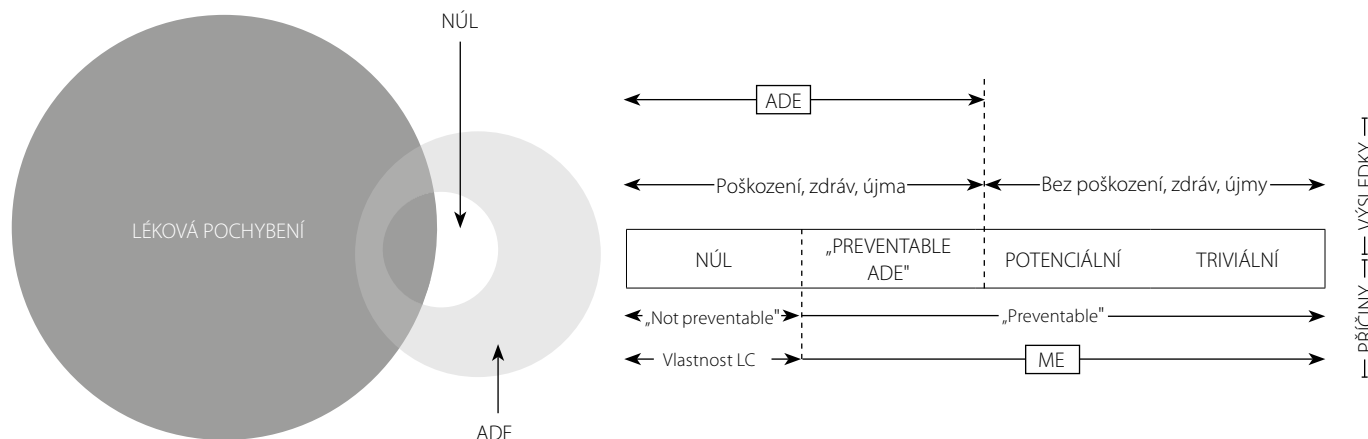
Poměrně značný problém činí terminologická nejednotnost a výklad jednotlivých poj-

Tab. 1. Definice a příklady jednotlivých kategorií problémů spojených s farmakoterapií (33)

Kategorie	Definice	Příklady
DRP	Jakýkoli problém spojený s farmakoterapií nebo událost nebo okolnost spojená s farmakoterapií pacienta, která skutečně nebo potenciálně brání v dosažení zamýšlených zdravotních výsledků.	U pacienta po transplantaci ledvin se nachází dva LP s betaxololem, oba byly indikovány pro léčbu arteriální hypertenze. Pacient vysadil metformin z důvodu přetrvávajícího průjmu.
NÚL	Nepříznivá a nezamýšlená odezva po podání jednoho nebo více LP, která se dostaví po dávce běžně užívané k profylaxi, léčení či určení diagnózy onemocnění nebo k obnově, úpravě či jinému ovlivnění fyziologických funkcí. Poznámka: zákon o léčivech definuje jako odezvu podání na humánního léčivého přípravku, která je nepříznivá a nezamýšlená.	Zarudnutí pokožky po aplikaci gelu s ketoprofenem. Zácpa u pacienta užívajícího fentanyl a amitriptylin.
ME	Jakýkoli jev, který může vést k nevhodnému použití LČ nebo poškození pacienta nebo se na nich může spolupodílet, ačkoliv je zacházení s LČ pod kontrolou zdravotníka nebo pacienta. Vznikat mohou při předepisování, distribuci, označování nebo přípravě LČ a dále při jejich dispencaci, podávání, užívání. Tyto jevy mohou souviset s výkonem zdravotnické profese nebo se dotýkat zdravotnických produktů, postupů a systémů.	Preskripce vysoké dávky tramadolu 75leté pacientce užívající navíc fluoxetin. Namísto morfinu 1% vydán na oddělení morfin 2%. Rozdrcení Controloc (pantoprazol) a jeho podání do gastroduodenální sondy.
ADE	Je definována jako nepříznivá změna zdravotního stavu, resp. poškození pacienta, která vzniká následkem farmakoterapie nebo nesprávně poskytnuté zdravotní péče při používání LČ. Tzn., že může být důsledkem NÚL i ME.	Akutní renální selhání jako důsledek kombinace vyšších dávek dvou nefrotoxických antibiotik u pacienta se středně těžkou renální insuficiencí.

ADE – nežádoucí léková událost; DRP – lékový problém; LČ – léčivo; LP – léčivý přípravek; ME – lékové pochybení; NÚL – nežádoucí účinek léčiva

Obr. 1. Vztah mezi lékovým pochybením, nežádoucím účinkem a nežádoucí lékovou událostí (11, 34)



ADE – nežádoucí léková událost; ME – lékové pochybení; NÚL – nežádoucí účinek

mů a jejich definicí, které se navíc mohou lišit dle místa nebo účelu vzniku. Takovým příkladem může být odlišné chápání lékového pochybení dle Evropské lékové agentury (17) a U. S. Food & Drug Administration, která vychází z National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (18). V tabulce 1 jsou shrnuty definice a příklady z praxe jednotlivých kategorií. Shoda nepanuje ani při výkladu vzájemných vztahů mezi jednotlivými kategoriemi problémů spojených s farmakoterapií. Podle některých autorit může být lékové pochybení příčinou jak nežádoucí lékové události, tak i nežádoucího účinku. Jiní odborníci naopak zdůrazňují, že léková pochybení souvisí s chováním zdravotníků nebo pacientů a nežádoucí účinky odráží zejména vlastnosti léčiv (9). Recentní monografie zaměřená na implementaci farmaceutické péče od de Costa a kol. se snaží DRP a léková pochybení od sebe zcela oddělit. Argumentují tím, že farmaceut je zaměřen na péči o pacienta a vnímá DRP jako problém pacienta, a Evropská léková agentura popisuje lékové pochybení jako nezamýšlené selhání v léčebném procesu, které vede nebo potenciálně může vést k poškození pacienta (19). Autor, pracoviště, na kterém působí, nebo autoři Konceptce oboru klinické farmacie I. z roku 2016 (10) se naopak kloní k tomu, že DRP lze chápat jako jakýsi deštník, pod který lze zahrnout ostatní kategorie (nežádoucí účinky, léková pochybení a nežádoucí lékové události). Jedním z argumentů může být i usnadnění komunikace s lékaři a ostatními zdravotníky. Podobný názor byl vysloven i v práci Krähenbühl-Melcher a kol. (11). Tento pohled je možný zejména v případech, kdy léková pochybení souvisí s pacientem a farmakoterapií. Vztahy mezi jednotlivými kategoriemi a různé pohledy ukazuje obrázek 1.

Možnosti záchytu lékových problémů

DRP lze zachytávat mnoha způsoby např. přímým pozorováním, spontánním hlášením, medication reconciliation (MR) a revizí farmakoterapie. V klinické praxi se využívá spontánního hlášení pro sběr signálů velmi často. Povinností všech zdravotníků v ČR je hlásit už podezření na neočekávaný nebo závažný nežádoucí účinek léčiva. Hlášení nežádoucích událostí včetně těch, které souvisí s farmakoterapií, představuje jednu z klíčových součástí interního hodnocení kvality a bezpečí poskytovaných zdravotních služeb.

Tab. 2. Typy revizí farmakoterapie (33)

Typ revize	Označení	Zdroj dat	Kdo realizuje v podmínkách ČR
Jednoduchá	1	Léková anamnéza (zejména lékařský předpis nebo lékový záznam)	Farmaceut při dispenzační činnosti v lékárně
Středně pokročilá	2a	Léková anamnéza (zejména lékařský předpis nebo lékový záznam) a rozhovor s pacientem	Farmaceut při poskytování individuálních konzultací pacientům v lékárně
Středně pokročilá	2b	Zdravotnická dokumentace včetně klinických údajů	Klinický farmaceut ve zdravotnickém zařízení, popř. v přípravě k atestaci nebo v rámci výzkumu
Pokročilá	3	Zdravotnická dokumentace včetně všech dostupných klinických údajů o pacientovi, rozhovor s pacientem a obvykle s ostatními zdravotníky	Klinický farmaceut ve zdravotnickém zařízení

ČR – Česká republika

MR představuje proces získávání a udržování úplného a přesného seznamu pacientem užívaných léčiv např. při příjmu nebo propuštění pacienta z hospitalizace a jeho srovnání s očekávanou skladbou farmakoterapie. MR je jedním nástrojů prevence lékových pochybení nebo odchylek v léčbě a následného poškození pacienta zejména při překladech mezi odděleními jednoho zdravotnického zařízení nebo mezi různými zdravotnickými zařízeními (20, 21).

Revize farmakoterapie znamená standardizované strukturované individuální hodnocení farmakoterapie pacienta postavené na identifikaci a návrhu řešení manifestovaných i potenciálních DRP s cílem optimalizovat farmakoterapii a přispět ke zlepšení zdravotních výstupů. Vnímání tohoto nástroje se může lišit dle místa a podmínek realizace, dostupných údajů o pacientovi, účelu provedení a osoby, která revizi farmakoterapie vykonává (9, 19). Jak vyplývá z publikace Griese-Mammen a kol., prezentovaný model revize farmakoterapie je třeba vždy zasadit do kontextu dané země a nastavení systému zdravotní péče (22). Tabulka 2 demonstruje model revize farmakoterapie uzpůsobený podmínkám v ČR. Model předpokládá, že revizi farmakoterapie bude provádět farmaceut a současně tak bude naplňovat principy farmaceutické péče. To představuje určitý rámec jednotlivých typů, resp. stupňů revize farmakoterapie, přičemž cílem nebylo zahrnout všechna místa, kde může být revize farmakoterapie dnes v ČR

reálně prováděna (např. domovy pro seniory). Charakter jednotlivých stupňů ve značné míře souvisí s množstvím objektivních informací, které má farmaceut k dispozici. Např. zdrojem informací pro lékárníka při výdeji léčiv (typ 1) nebo při poskytování individuálních konzultací pacientům v lékárně (typ 2a) může být nejen léková anamnéza (např. lékařský předpis, nově lékový záznam), ale částečně i objektivní informace, jako výpis ze zdravotnické dokumentace či zpráva z hospitalizace. Další informace o stavu pacienta pak lékárníci mohou získat na základě konzultace s ošetřujícím lékařem apod. Naproti tomu pokročilá revize (typ 3) předpokládá přístup ke všem klinickým údajům ze zdravotnické dokumentace. Role lékaře je rovněž proměnlivá, ale minimálně u typu 3 se předpokládá aktivní spolupráce s ostatními zdravotníky tak, jak je tomu i nyní v reálné praxi. Protože se revize farmakoterapie týká ve většině případů terapie vázané na preskripci lékaře, je předpokládáno, že minimálně s výsledky a návrhy provedené revize bude lékař přímo nebo prostřednictvím pacienta seznámen. Příklady typů DRP, které lze v rámci jednotlivých revizí farmakoterapie obvykle identifikovat a řešit, ukazuje tabulka 3.

Lékové problémy v praxi

Uvedená kapitola stručně sumarizuje zkušenosti autora a jeho spolupracovníků týkající se sběru dokladů o managementu DRP ve spojitosti s revizí farmakoterapie. Ve většině případů

Tab. 3. Typy revizí farmakoterapie s příklady DRP (33)

Typ revize	Příklady DRP, které lze při revizi obvykle identifikovat a řešit
Jednoduchá (1)	Léková interakce (lék–lék; lék–potrava – potenciální a manifestovaná)
	Problém s dávkováním (nízká vs. vysoká (maximální) dávka; nevhodné dávkové schéma, časování léčiva; částečně krátká vs. dlouhá doba léčby)
	Duplicita v terapii
	Problém spojený s lékovou formou
	Částečně kontraindikace nebo nevhodné podání LČ z důvodu věku, pohlaví, diagnózy, jiného onemocnění nebo stavu pacienta; částečně chybějící LČ i přes jasnou indikaci; částečně pro LČ chybí indikace
	Částečně nežádoucí účinky LČ
	Částečně non-adherence pacienta k léčbě
	Problém s výdejem léčiva pacientovi v lékárně, problém s užíváním léčiva pacientem
	Problém s náklady na terapii
	Středně pokročilá (2a)
Problém s dávkováním (nízká vs. vysoká (maximální) dávka; nevhodné dávkové schéma, časování léčiva; částečně krátká vs. dlouhá doba léčby)	
Duplicita v terapii	
Problém spojený s lékovou formou	
Částečně kontraindikace nebo nevhodné podání LČ z důvodu věku, pohlaví, diagnózy, jiného onemocnění nebo stavu pacienta; částečně chybějící LČ i přes jasnou indikaci; částečně pro LČ chybí indikace	
Nežádoucí účinky LČ	
Non-adherence pacienta k léčbě	
Problém s výdejem léčiva pacientovi v lékárně, problém s užíváním léčiva pacientem	
Nesprávně poskytnuté informace o užívání LČ	
Problém s náklady na terapii	
Středně pokročilá (2b)	Léková interakce (lék–lék; lék–potrava – potenciální a manifestovaná)
	Problém s dávkováním (nízká vs. vysoká (maximální) dávka; nevhodné dávkové schéma, časování léčiva; krátká vs. dlouhá doba léčby)
	Duplicita v terapii
	Problém spojený s lékovou formou
	Kontraindikace nebo nevhodné podání LČ z důvodu věku, pohlaví, diagnózy, jiného onemocnění, komorbidit, poklesu funkce eliminačních orgánů nebo stavu pacienta; chybějící LČ i přes jasnou indikaci; pro LČ chybí indikace
	Nežádoucí účinky LČ
	Částečně non-adherence pacienta k léčbě
	Částečně problém s podáním LČ pacientovi, částečně problém s užíváním léčiva pacientem
	Problém s náklady na terapii
	Chybějící monitoring terapie/laboratorních parametrů
Pokročilá (3)	Léková interakce (lék–lék; lék–potrava – potenciální a manifestovaná)
	Problém s dávkováním (nízká vs. vysoká (maximální) dávka; nevhodné dávkové schéma, časování léčiva; krátká vs. dlouhá doba léčby)
	Duplicita v terapii
	Problém spojený s lékovou formou
	Kontraindikace nebo nevhodné podání LČ z důvodu věku, pohlaví, diagnózy, jiného onemocnění, poklesu funkce eliminačních orgánů nebo stavu pacienta; chybějící LČ i přes jasnou indikaci; pro LČ chybí indikace
	Nežádoucí účinky LČ
	Non-adherence pacienta k léčbě
	Problém s podáním LČ pacientovi, problém s užíváním léčiva pacientem
	Nesprávně poskytnuté informace o užívání LČ
	Problém s náklady na terapii
Chybějící monitoring terapie/laboratorních parametrů	
Problém s účinností terapie (odpověď pacienta na léčbu)	
Non-adherence k doporučeným postupům/doporučením	

DRP – lékový problém; LČ – léčivo

probíhala revize farmakoterapie dle algoritmu SAZE (signál – analýza – změření – eliminace), který byl vytvořen jako univerzální pomůcka pro lékárníka i klinického farmaceuta v rámci řešení různých typů DRP při poskytování farmaceutické péče nebo při výzkumných a výukových činnos-

tech. Algoritmus by měl pomoci při minimalizaci rizik farmakoterapie, přičemž nejnáročnějším krokem je analýza individuálního rizika a odhad (změření) jeho významnosti v kontextu pacienta (10, 23). Pro třídění identifikovaných DRP byla používána modifikovaná PCNE klasifikace V5.01,

kteřá je komplexní a dostatečně univerzální na to, aby byla využitelná v různých typech revize farmakoterapie (24). Zároveň je třeba dodat, že při revizích farmakoterapie byly zaznamenávány jak potenciální, tak manifestované DRP. Pokud revizi farmakoterapie neprováděl klinický farma-

ceut s příslušnou specializovanou způsobilostí, bylo podmínkou, aby se podílel minimálně na analýze a kontrole získaných dat.

Jednoduchá revize farmakoterapie (typ 1) je demonstrována na dispenciaci léčiv v lékárně. DRP byl identifikován u necelého 1 % z 292 771 lékařských předpisů, kdy dominovaly DRP týkající se dávkování (více než 50 %). Větší podíl DRP byl nalezen u pacientů starších 65 let a DRP se týkala zejména kardiovaskulárních léčiv, analgetik a nesteroidních antiflogistik. Lepší znalost pacientů a výhodně koncipovaný prostor oficiální lékárny mimo jiné pomohl v práci Močárkové k vyššímu zachytu DRP. K tomu více než 80 % intervencí u DRP bylo ze strany předepisujícího lékaře přijato (25). Ukázalo se tak, že lékárník je schopen identifikovat a řešit takové DRP, ke kterým má alespoň určité množství objektivních informací, a současně, že může být určitou pojistkou pochybení, která vznikají při preskripci léčiv (duplicitní preskripce, dávkování léčiv aj.). Dále dokáže upozornit na preskripci nevhodných léčiv např. ve vztahu k věku pacienta (explicitní hodnocení farmakoterapie). Druhý typ revize farmakoterapie (typ 2a) byl mimo jiné realizován v rámci individuálních konzultací poskytovaných pacientům v lékárnách. Například v pracích Dobručké a kol. (26), Gregora (27) nebo Kotlanové (28) byla revize farmakoterapie a management DRP součástí farmaceutické péče vázané na určitou oblast, jako např. péče o pacienty s nadváhou a obezitou nebo měření krevního tlaku pacientům/klientům lékárny. Průměrný počet DRP se v těchto studiích pohyboval přibližně od 0,5 do 1,1 DRP na pacienta, přičemž počet pacientů v uvedených studiích se pohyboval řádově od desítek po stovky. Oproti jednoduché revizi byly ve větší míře identifikovány nežádoucí účinky nebo případy non-adherence pacienta k léčbě.

Ve spolupráci s Českou lékárnickou komorou a Všeobecnou zdravotní pojišťovnou byla po dobu 7 měsíců roku 2016 realizována studie zaměřená na detekci a řešení DRP v rámci indi-

viduálních konzultací poskytovaných pacientům v lékárnách v ČR. Identifikováno bylo 2,7 DRP na pacienta se zastoupením všech skupin DRP. Téměř 30 % DRP bylo při analýze označeno za velmi závažné nebo zásadní, naproti tomu 21 % DRP bylo označeno jako málo významné nebo nevýznamné. To může vysvětlovat vyšší podíl identifikovaných DRP. Na závěr je třeba zmínit, že zapojení lékárníků absolvovali specializovaný výcvik formou garantovaného kurzu (29).

Základní parametry studií provedených formou revize farmakoterapie typu 2b shrnuje tabulka 4. Data ze studií označených A až D pocházejí z lůžkového zdravotnického zařízení poskytujícího rehabilitační péči. Vždy se jednalo o náhodně vybraná oddělení. Jak je z tabulky zřejmé, hodnocené soubory pacientů se v čase lišily, současně docházelo i ke změnám ve spektru DRP. Roli jistě sehrál fakt, že uvedené zdravotnické zařízení změnilo v průběhu doby skladbu pacientů a zřídilo ošetrovatelská lůžka. Kohorta pacientů se tak rozšířila o pacienty vyššího věku s polymorbiditou a polyfarmakoterapií. Tito pacienti byli hospitalizováni často delší období a cílem hospitalizace pacientů již nebyla pouze rehabilitace, přičemž ošetřující lékaři měli více prostoru na případné zásahy do terapie oproti ostatním pacientům tohoto zařízení. Tento fakt se projevil mimo jiné v ochotě intervence navržené farmaceuty u pacientů realizovat. V ostatních případech byla zásadní doporučení z revize farmakoterapie lékařem uvedena v propouštěcí zprávě pro praktického lékaře. Zachyt DRP mimo jiné závisí na zkušenostech osob, které revizi farmakoterapie provádí, proto i tento fakt mohl hrát roli. Na druhou stranu dlouhodobá spolupráce měla vliv i na předepisující/ošetřující lékaře, protože spektrum, četnost a závažnost DRP se měnila pozitivním směrem. Pro srovnání je v tabulce 4 uvedeno šetření (E), které proběhlo v jiném zdravotnickém zařízení. Konkrétně se jednalo o zdravotnické zařízení poskytující primárně následnou péči, kde audit proběhl poprvé, a dané zařízení nemá pravidelný kontakt se specialistou na farmakoterapii. Dále je

třeba zmínit vysoký průměrný počet užívaných léčiv a věk pacientů dosahující téměř 80 let. Pro úplnost je třeba dodat, že většina DRP z šetření A až E se týkala dávkování léčiv; další skupinou DRP byly problémy s výběrem léčiva (např. výběr nevhodného léčiva např. z důvodu poklesu funkce vylučovacích orgánů nebo chybějící léčivo přes jasnou indikaci) (9, 24).

Pokročilá revize farmakoterapie (3) a management DRP je poslední dekádu v ČR součástí klinickofarmaceutické péče poskytované klinickými farmaceuty v lůžkových a nově i ambulancích zdravotnických zařízení. Péče je vykazována a může být hrazena z veřejného zdravotního pojištění jako zdravotní výkon. Za výzkumný projekt postavený na pokročilé revizi farmakoterapie s přímými dopady do praxe lze v podmínkách ČR považovat analýzu pádů jako nežádoucích účinků, resp. DRP u hospitalizovaných pacientů (30, 31).

Diskuze

Vedle orientace na individuální přístup k pacientovi a jeho farmakoterapii je management DRP jedním z hlavních pilířů soudobého modelu farmaceutické péče konsenzuálně přijatého také autoritami v ČR (10). DRP jsou mostem ke spolupráci jak s ostatními zdravotníky, tak pacienty. Prezentované příklady z praxe ukázaly, že právě přes DRP a jejich management může farmaceut najít společnou cestu s dalšími zdravotníky, což může být klíčem k úspěchu stran větší implementace lékárníka nebo klinického farmaceuta do týmů pečujících o pacienta, z čehož profituje samotný pacient.

Výsledky naznačily, že s vyšším stupněm revize farmakoterapie roste prevalence identifikovaných DRP, kdy hlavním důvodem bude vedle více klinických zkušeností revidujícího farmaceuta především větší množství objektivních informací o pacientovi, které umožní identifikovat širší spektrum typů DRP. Zatím však není k dispozici nástroj, který by dokázal spolehlivě provést individuální zhodnocení farmakoterapie

Tab. 4. Srovnání výsledků získaných pomocí revize farmakoterapie typu 2b (33)

Studie; rok publikace	Počet revidovaných pacientů	Ø věk ± SD pacientů (v letech)	Ø počet LČ na pacienta	Ø počet DRP na pacienta	Ø počet DRP na 10 LČ	% podíl pacientů s 1 ≥ DRP
A; 2013	70	59 ± 19,1	5,9	2,0	3,4	78,6
B; 2014	175	58 ± 21,2	6,4	2,7	4,3	84,0
C; 2016	99	66 ± 14,1	7,1	2,9	4,4	86,0
D; 2018	103	67 ± 13,7	8,6	2,2	2,6	83,5
E; 2020	76	78 ± 10,1	8,8	3,9	4,4	98,7

DRP – lékový problém; LČ – léčivo; Ø – průměrný; SD – směrodatná odchylka

pacienta a nahradil specialistu na farmakoterapii. Pokud se tedy bude farmaceut věnovat na různých úrovních managementu DRP, je velmi důležitou a nezbytnou kostičkou do mozaiky kultury bezpečí ve farmakoterapii v ČR. Některé změny z posledního období (např. postupná elektronizace zdravotnictví včetně zavedení lékového záznamu) napomáhají odstraňovat bariéry spojené rozvojem kultury bezpečí ve farmakoterapii, překonávání těchto bariér je však kontinuálním procesem. Zásadním překladem je dostatek znalostí a zkušeností na straně farmaceutů (9). Proto je třeba podporovat vzdělávání jak lékárníků, tak klinických farmaceutů s cílem maximální implementace principů klinické farmacie a klinických zkušeností. Tzn. podporovat získání specializované způsobilosti z klinické farmacie a kontinuální vzdělávání postavené

na diskuzi o případech z praxe spolu s ostatními zdravotníky, které by připravovaly farmaceuty ke kvalitnější a odpovědnější realizaci lékárenské a klinickofarmaceutické péče.

Aktuální a dosud ne zcela vyjasněnou otázkou je vztah mezi MR a revizí farmakoterapie. MR lze chápat jako součást revize farmakoterapie, ale také může probíhat odděleně, resp. zcela samostatně. Při odlišném vnímání pojmů DRP a lékové pochybení je argumentováno, že revize farmakoterapie se orientuje na management DRP, zatímco MR naopak na identifikaci lékových pochybení. Za klíčové je však třeba vnímat fakt, že oba procesy se mohou vhodně doplňovat ve prospěch pacienta a představovat pevnou součást aktivit a opatření, která vytváří kulturu bezpečí ve farmakoterapii. V podmínkách ČR je to příležitost pro zapojení dalších skupin farmaceutů, což by mělo podnítit

jejich spolupráci stran kultury bezpečí. Vyšší stupně revize farmakoterapie (typy 2b, 3) však musí zůstat v gesci klinického farmaceuta (19, 32).

Závěr

DRP jsou pojítkem mezi zdravotníky a revize farmakoterapie je prostředkem, jak může farmaceut na různých úrovních detekovat DRP a navrhovat jejich řešení v podmínkách ČR. Důležité je podporovat komunikaci farmaceutů s ostatními zdravotníky, která může všechny zúčastněné obohatovat o jiný pohled na farmakoterapii a zvyšovat jejich pohotovost předcházet a řešit DRP.

Podpořeno z programového projektu

Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. NU20-09-00257. Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví.

LITERATURA

1. International Pharmaceutical Federation. Joint FIP/WHO Guidelines on Good Pharmacy Practice - Standards for Quality Services [Internet]. [Hague (The Netherlands)]: fip.org; [cited 2018 Dec 29]. Available from: http://www.fip.org/www/uploads/database_file.php?id=331&table_id.
2. Edwards LD, Fletcher AJ, Fox AW, Stonier PD. Principles and practice of pharmaceutical medicine. 2nd ed. Chichester, West Sussex: John Wiley and Sons Ltd.; 2007; 761 p. ISBN 978-0-470-09313-9.
3. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS. To Err Is Human: Building a Safer Health System. Washington, DC: National Academy Press; 1999. ISBN 0-309-06837-1.
4. World Health Organization. 10 facts on patient safety [Internet]. [Geneva (Switzerland)]: c2018 [cited 2018 Dec 28]. Available from: https://www.who.int/features/factfiles/patient_safety/en/.
5. Cohen MR. Medication Errors. 2nd ed. Washington, DC: The American Pharmacists Association; 2007; 680 p. ISBN 978-1-58212-092-8.
6. Expert Group on Safe Medication Practices. Creation of a better medication safety culture in Europe: Building up safe medication practices [Internet]. [Place unknown]: optimiz-sih-circ-med.fr; c2006 [cited 2018 Dec 30]. Available from: http://optimiz-sih-circ-med.fr/Documents/Council_of_Europe_Medication_Safety_Report_19-03-2007.pdf.
7. Burgess LH, Cohen MR, Denham CR. A new leadership role for pharmacists: a prescription for change. *J Patient Saf.* 2010; 6(1): 31–37.
8. Zákon č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování [Internet]. [Place unknown]: zakony-prolidi.cz; c2018 [cited 2018 Dec 29]. Available from: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2011-372/zneni-20180701>.
9. Malý J. Analýza možností aplikovat klinickou farmaci do farmaceutické péče. [Disertační práce]. Hradec Králové: Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové 2013; 151 p.
10. Vlček J, Fialová D, Malý J, Pávek P, Halačová M, Doseděl M, Kotolová H, Horská K. Koncepte oboru klinická farmacie I., vzdělávací část. *Ceska Slov Farm.* 2016; 65(Suppl): 1–20.
11. Krähnenbühl-Melcher A, Schlienger R, Lampert M, Haschke M, Drewe J, Krähnenbühl S. Drug-related problems in hospitals: a review of the recent literature. *Drug Saf.* 2007; 30(5): 379–407.
12. Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA, Small SD, Sweitzer BJ, Leape LL. The costs of adverse

- drug events in hospitalized patients. *Adverse Drug Events Prevention Study Group. JAMA.* 1997; 22–29; 277(4): 307–311.
13. Úřední věstník Evropské unie, Doporučení Rady ze dne 9. 6. 2009 o bezpečnosti pacientů včetně prevence a kontroly infekcí spojených se zdravotní péčí (2009/C 151/01) [Internet]. [Place unknown]: eur-lex.europa.eu; c2018 [cited 2018 Dec 29]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:151:0001:0006:CS:PDF>.
14. Vitillo JA, Lesar TS Preventing medication prescribing errors. *DICP.* 1991;25 (12): 1388–1394.
15. Bondesson A, Eriksson T, Kragh A, Holmdahl L, Midlöv P, Höglund P. In-hospital medication reviews reduce unidentified drug-related problems. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013; 69(3): 647–655.
16. Miguel A, Azevedo LF, Araújo M, Pereira AC. Frequency of adverse drug reactions in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012; 21(11): 1139–1154.
17. European Medicines Agency. Medication Errors [Internet]. [London (UK)]: ema.europa.eu; c2018 [cited 2018 Dec 27]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medication-errors>.
18. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. About Medication Errors [Internet]. [place unknown]: www.nccmerp.org; c2019 [cited 2019 Jan 2]. Available from: www.nccmerp.org/about-medication-errors
19. da Costa FA, van Mil JWF, Alvarez-Risco A. The pharmacist guide to implementing pharmaceutical care. 1st ed. Cham, Switzerland: Springer International Publishing; 2019, 506 p. ISBN 978-3-319-92575-2.
20. Aronson J. Medication reconciliation. *BMJ.* 2017 Jan 13;356:i5336.
21. Mekonnen AB, McLachlan AJ, Brien JA. Pharmacy-led medication reconciliation programmes at hospital transitions: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2016; 41(2): 128–144.
22. Griese-Mammen N, Hersberger KE, Messerli M, Leikola S, Horvat N, van Mil JWF, Kos M. PCNE definition of medication review: reaching agreement. *Int J Clin Pharm.* 2018; 40(5): 1199–1208.
23. Malý J. Řešení lékových problémů a nežádoucí účinky léčiv. In: Seberová D., editor. *Doporučené postupy České lé-*

- kárnické komory pro konzultační činnost v lékárnách 2010. Olomouc: Solen, 2010. pp. 41–54. ISBN 978-80-87327-48-7.
24. Malý J, Ládová K, Doseděl M, Vlček J. Hodnocení role farmaceuta při managementu drug-related problems – zkušenosti z revize zdravotnické dokumentace. *Farm Obz.* 2013; 82(8): 219–224.
25. Močárková Z. Analýza lékových problémů identifikovaných farmaceutem při dispenzační činnosti a vliv intervence farmaceuta směrem k předepisujícím lékařům. [Rigorózní práce]. Hradec Králové: Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové; 2013. 147 p.
26. Dobručka K, Malý J, Vlček J. Analýza role farmaceuta při poskytování konzultací pacientům s rizikem nadváhy nebo obezity v lékárně. *Klin Farmakol Farm.* 2012; 26(3): 117–120.
27. Gregor S. Analýza péče o pacienty s rizikem arteriální hypertenze v lékárně I. [Diplomová práce]. Hradec Králové: Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové; 2013. 100 p.
28. Kotlanová L. Analýza péče o pacienty s rizikem arteriální hypertenze v lékárně IV. [Diplomová práce]. Hradec Králové: Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové; 2015. 96 p.
29. Doseděl M, Malý J, Mareček A, Solinová J, Novosad A, Zimčíková E, Ladova K. Management of drug related problems in pharmacies in the Czech Republic. *Int J Clin Pharm.* 2018; 40(1): 229. Abstrakt.
30. Malý J, Doseděl M, Vosatka J, Mala-Ladova K, Kubena AA, Brabcova I, Hajduchova H, Bartlova S, Tothova V, Vlcek J. Pharmacotherapy as major risk factor of falls – analysis of 12 months experience in hospitals in South Bohemia. *J Appl Biomed.* 2019; 17(1): 53–60.
31. Malý J, Doseděl M, Kubena AA, Mala-Ladova K, Vosatka J, Brabcova I, Hajduchova H, Bartlova S, Tothova V, Vlcek J. Analysis of the fall-related risk of pharmacotherapy in Czech hospitals: A case control study. *J Eval Clin Pract.* 2020; 26(3): 973–982.
32. Bjeldbak-Olesen M, Danielsen AG, Tomsen DV, Jakobsen TJ. Medication reconciliation is a prerequisite for obtaining a valid medication review. *Dan Med J.* 2013; 60(4): A4605.
33. Malý J. Možnosti rozvoje kultury bezpečí ve farmakoterapii. [Habilitation práce]. Hradec Králové: Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové; 2019, 107 p.
34. Otero MJ, Schmitt E. Clarifying terminology for adverse drug events. *Ann Intern Med.* 2005 Jan 4;142(1):77; author reply 77–78.

Klinická farmacie v geriiatrii a 20 let klinických a výzkumných zkušeností s hodnocením racionality geriatrické preskripce v České republice a v evropských zemích

Daniela Fialová^{1,2}, Milada Halačová^{3,1}, Jovana Brkič¹, Silvia Grešáková¹, Ingrid Kummer¹, Eva Topinková², Božena Jurašková⁴

¹Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové

²Oddělení geriatry a gerontologie, 1. Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

³Oddělení klinické farmacie, Nemocnice Na Homolce, Praha, Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové

⁴Geriatrická ambulance III. interní gerontometabolické kliniky, Fakultní nemocnice v Hradci Králové a Oddělení geriatry a gerontologie, Lékařská fakulta v Hradci Králové

Publikace shrnuje aktivity realizované v posledních 20 letech (2000–2020) v rozvoji klinické farmacie v geriiatrii v oblasti klinické i výzkumné. V oblasti klinické poukazuje na významná specifika racionální geriatrické farmakoterapie oproti klasické interní medicíně a na zvláštnosti hodnocení a individualizace lékových režimů ve stáří. Vyzdvihuje významnou roli klinických farmaceutů jako specialistů v oboru klinická farmacie v individualizaci lékových režimů ve stáří, která vyžaduje hluboké znalosti klinické farmacie v geriiatrii, v risk-managementu, aplikované geriatrické farmakologie, znalosti současných geriatrických studií a specifických přístupů individualizované geriatrické léčby. Ve výzkumné oblasti tato publikace poukazuje na výzkumné aktivity v ČR a Evropě, které přispěly a dále přispívají k rozvoji klinické farmacie v geriiatrii, a do nichž je zapojena výzkumná skupina PROGRESS Q42 KSKF-2 FaF UK „Stárnutí, polyfarmakoterapie a změny terapeutické hodnoty léčiv ve stáří“ („Aging, Polypharmacy and Changes in the Therapeutic Value of Drugs in the AgeD“ Scientific Unit), vedoucí doc. Fialová. Z výzkumných aktivit jsou v publikaci zmiňovány především analýzy racionální geriatrické farmakoterapie v evropských projektech ADHOC (AgeD in HOme Care, 5. rámcový program Evropské komise, 2001–2005), SHELTER (Services and Health in the Elderly in Long-term Care, 7. rámcový program Evropské komise, 2009–2014), EU COST Action IS1402 „Ageism-interdisciplinary, multiprofessional perspectives“ (2015–2018), probíhající projekt EUROAGEISM Horizont 2020-MCSF-INT-764632 (2017–2021) a je zmíněn i nově podaný evropský projekt „I-CARE4OLD“ v programu Horizont 2020.

Klíčová slova: klinická farmacie, geriatry, interdisciplinární spolupráce, individualizace farmakoterapie, Evropské a národní projekty.

Clinical pharmacy in geriatrics and 20 years of clinical and scientific experience with the evaluation of rationality of geriatric drug prescribing in the Czech republic and European countries

Publication summarizes activities realized in the past 20 years (2000–2020) in the development of clinical pharmacy in geriatrics in clinical and scientific areas. In clinical area it emphasizes specific features of rational geriatric pharmacotherapy in comparison to classical internal medicine and specific aspects of evaluation and individualization of drug schemes in older patients. It highlights important role of clinical pharmacists as specialists in the field of clinical pharmacy in individualization of drug schemes and requirements of deep knowledge of clinical pharmacy in geriatrics, risk-management, applied geriatric pharmacology, current geriatric studies and principles of individualized geriatric pharmacotherapy. In the scientific area it summarizes significant research activities in the Czech Republic and Europe that contributed to the development of clinical pharmacy in geriatrics and in which

the scientific group PROGRESS Q42 KSKF-2 of the Faculty of Pharmacy, Charles University was involved, entitled „Aging, Polypharmacy and Changes in the Therapeutic Value of Drugs in the AgeD“ (chair: Assoc. prof. Fialová). From these scientific activities are stated in this publication mainly analyses of rational geriatric pharmacotherapy in European projects ADHOC (AgeD in HOME Care, 5th Framework Program of the European Commission, 2001–2005), SHELTER (Services and Health in the Elderly in Long-term Care, 7th Framework program of the European Commission, 2009–2014), EU COST Action IS1402 project „Ageism-interdisciplinary, multiprofessional perspectives“ (2015–2018), currently ongoing project EUROAGEISM Horizon 2020-MCSF-INT-764632 (2017–2021) and newly submitted EU project „I-CARE4OLD“ in the Horizon 2020 program.

Key words: clinical pharmacy, geriatrics, interdisciplinary cooperation, individualization of pharmacotherapy, European and national research projects.

Klinická farmacie a klinická farmacie v geriatrii

Klinická farmacie je klinickým oborem, který se zaměřuje na hodnocení racionality užití léčiv/lékových postupů v běžné klinické praxi u různých skupin nemocných (zejména u populací pacientů vysoce rizikových k projevům polékových komplikací). Zaměřuje se na sledování reálné, klinické/terapeutické hodnoty léčiv a lékových postupů (hodnocení jejich účinnosti, bezpečnosti a nákladové efektivity) a na studium negativních dopadů neracionální/rizikové lékové preskripce. Jak v praktické sféře, tak v oblasti výzkumu využívá k hodnocení jednak metody explicitní (s předem definovanými postupy), jednak metody implicitní, spočívající v přímé individualizaci lékového režimu a hodnocení jeho racionality, zejména při řešení polékových komplikací. Přístupy klinické farmacie zpravidla kombinují přístupy guidelinové s přístupy individualizované léčby. Kvalita těchto činností je významně ovlivněna erudicí klinického farmaceuta (1, 2).

Cílem klinické farmacie je individualizace a racionalizace lékových režimů pacientů v přímé spolupráci s ošetřujícími/předepisujícími lékaři, a to s využitím komplexních znalostí klinické farmacie, risk-managementu, klinické farmakologie, guidelinové praxe a postupů individualizované farmakoterapie. Služby klinických farmaceutů se proto zaměřují především na rizikové skupiny/případy pacientů, kde je možné zaznamenat a řešit preskripční problémy a kde má individualizace léčby zásadní význam (např. u geriatrických pacientů s častou polymorbiditou a polyfarmakoterapií, u paliativních nemocných, u nemocných na jednotkách intenzivní péče, pediatrických pacientů apod.). Z potřeb klinických oborů a s délkou klinické praxe došlo k hlubšímu zaměření se praktikujících klinických farmaceutů na jednotlivé podobory, rozvíjí se tedy i specifické oblasti klinické far-

macie jako klinická farmacie v geriatrii, klinická farmacie v pediatrii, v paliativní péči, onkologii, akutní kardiologii, intenzivní péči apod.

Podstatnou oblastí klinické farmacie, která nabývá v těchto desetiletích na významu s ohledem na demografické stárnutí populace, je klinická farmacie v geriatrii. V České republice se rozvíjí již 20 let, tj. od r. 2001. Cílem článku je nastínit tento 20letý rozvoj, upozornit na zásadní mezníky a informovat čtenáře o současných klinických a výzkumných aktivitách na národní a mezinárodní úrovni v klinické farmacii v geriatrii.

Stárnutí populace a význam klinické farmacie v geriatrii

Řada evropských a světových organizací – Organizace Spojených Národů (OSN), Světová zdravotnická organizace (WHO, z angl. World Health Organization) a další upozorňují na stárnutí populace v rozvinutých i rozvojových zemích světa a zvyšující se procentuální zastoupení seniorů, a to především velmi starých seniorů. Jedná se o úspěch současné „zachraňující“ medicíny, „anti-ageing“ přístupů a neustále se prodlužující střední délky života (které kromě pozitivních aspektů mají i své negativní důsledky) (3, 4). Zatímco v roce 1980 populace seniorů ve věku 60 let a více dosahovala celosvětově 382 milionů obyvatel, v roce 2017 se jednalo o 962 milionů a do roku 2050 by se tento počet měl zvýšit na 2.1 billionů obyvatel. V populaci velmi starých seniorů (tj. ve věku 80 let a více) se očekává do r. 2050 dokonce zvýšení počtu osob na trojnásobek, tj. ze 137 milionů na 425 milionů obyvatel (4). Mezi nejstarší kontinenty světa patří Evropa a mezi nejstarší země světa Japonsko, kde zastoupení osob ve věku 60 let a více bylo v roce 2017 33 %. Dále následují evropské země, zejména Itálie (29 %), Německo a Portugalsko (28 %). Ve většině zemí střední a východní Evropy nepřesáhlo zatím zastoupení seniorů 20 % (3, 4).

Demografické studie však očekávají i v této části Evropy do r. 2050 nárůst až na 30 %, zejména ve Slovinsku (33,7 %), Bulharsku (31,1 %), České republice a v Polsku (30,6 %) (4).

Senioři spotřebovávající 30–40 % všech nákladů na zdravotní péči, patří k nejčastějším uživatelům léků a podobně jako jiné (výše uvedené) rizikové populační skupiny (zejména senioři s polymorbiditou a polyfarmakoterapií) patří k nemocným s vysokým rizikem polékových komplikací. Dle publikovaných studií až 2/3 celkových nákladů na farmakoterapii jsou spotřebovávány na řešení polékových komplikací (polékové hospitalizace, opakované ambulantní návštěvy u praktických lékařů apod.) (1, 5–6) a správnou individualizací lékového režimu lze předcházet polékovým komplikacím ze 60–80 % (1, 2).

U geriatrických nemocných dochází jednak k častým chybám v užití léků (zapříčiněným lékovou nonadherencí, chybami v aplikacích lékových forem, nesprávnou kombinací léků s potravními doplňky, potravinami atd.). Zde sehrává významnou roli v edukaci a prevenci lékařská péče. Současně je však problematická i neindividualizovaná preskripce, zejména v kombinovaných lékových režimech, s ohledem na klinické charakteristiky pacienta, aktuální výsledky laboratorních a dalších klinických vyšetření apod. Tato oblast je doménou klinických farmaceutů (7). Nizozemská studie Leendertse A. a kol. prokázala, že zabráněním hospitalizací z komplikací farmakoterapie lze ušetřit (za jednu neuskutečněnou polékovou hospitalizaci) náklady ve výši až 5400 € (8). Snahou je proto rozvíjet klinicko-farmaceutické služby nejen v akutní, ale i v přednemocniční péči, tj. v ambulantní, domácí, dlouhodobé ošetrovatelské péči apod. (1, 2, 7).

Práce klinického farmaceuta v geriatrii respektuje principy individualizované léčby ve stáří, specifické rysy geriatrické farmakoterapie, individuální změny účinnosti a bezpeč-

Tab. 1. Příklady věkem podmíněných změn (anatomických, funkčních, farmakologických) a jejich vlivu na terapeutickou hodnotu léků – vybrány jsou pouze příklady na úrovni kardiovaskulárního, centrálního nervového a urogenitálního systému (1, 11, 12)

	Anatomické změny provázející stárnutí organismu	Funkční změny provázející stárnutí	Změny účinnosti a bezpečnosti léčiv/lékových postupů ve stáří (příklady)	Doporučení v oblasti racionální geriatrické preskripce (příklady)
Kardiovaskulární systém	Zvýšená kumulace tuku, kolagenu, elastinu a lipofuscinu v myokardu tkáň. Mění se elektrické, mech. a biometrické vlastnosti srdce, roste tendence k ateroskleróze cév, k endotelální dysfunkci, snižuje se pružnost cév.	Senzitivita baroreceptorů se význ. snižuje ve stáří, a to i u normotenzních a hypotenzních pacientů. Tato změna odpovídá za vyšší riziko orthost. hypotenze u seniorů (ke kterému přispívá i možná dehydratace, nižší koncentrační schopnost ledvin a nižší schopnost vasokonstrikce kapacitních cév).	Léky negativně chronotropní, sedativní a vasodilatační zvyšující volumovou depleci, mohou zvyšovat riziko orthostatické hypotenze a pádů ve stáří, s následným rizikem imobilizace.	Racionální je volba nízkodávkových a stále účinných režimů u léků navozujících/ zhoršujících orthostatické hypotenze, snažit se omezit užití těchto léků a jejich multikombinací, které různými mechanismy mohou potencovat orthostatické hypotenze a pády.
		Kompenz. mechanismy mohou udržovat ejekční frakci na normálních hodnotách, snížení srd. výdej je zpravidla v důsledku patologických změn. Se zvyšující se cévní rezistencí může vzrůstat i diastolický krevní tlak.	Léky negativně chronotropní (beta-blokátory, verapamil, některé fluorochinolony atd.) mohou zvyšovat riziko „sick-sinus syndromu“, těžkých bradykardií nebo synkopálních stavů.	Pomalé titrování negativně chronotropních léčiv – beta-blokátorů, verapamilu, některých fluorochinolonů atd. (úprava dávek, dávkovacích intervalů).
Centrální nervový systém	V 70 letech je hmotnost mozku průměrně o 10 % nižší než ve 30 letech a v různých oblastech jsou odhadovány ztráty nervových buněk 10-50 % (nejvyšší ztráty byly zaznamenány v gyrus temporalis, ale bez velkého funkč. dopadu). Snižuje se prokrvení mozku a tyto změny souvisí s významnými komplikacemi. Méně robustní je hematoencefalická bariéra, častěji jsou zaznamenávány centrální NÚ léků (např. poléková delíria z polymedikace).	Změny v rovnováze prokonstrikčních/ proagregačních a vasodilatačních/ antiagregačních lokálních faktorů v cévní stěně vedou k projevům endotelální dysfunkce (ve prospěch prokonstrikčních/proagregačních faktorů), je zaznamenávána vyšší pohotovost cév k agregaci a vasokonstrikci.	Na některá léčiva, např. námelové alkaloidy, může změněná cévní stěna reagovat paradoxně vasokonstrikci. Naopak byla zaznamenána nedostatečná odpověď na přímá vasodilatační (např. pentoxyfyllín), pro dosažení účinnosti léčby je nutné významné naddávkování, které je možné pouze při příznivém profilu přínos/riziko.	Nejsou paušálně doporučována přímá vasodilatační a pentoxyfyllín, pouze u pacientů, kde je prokazován významný objektivní benefit. Studie zpochybňují užití centrálních vasodilancií v prevenci a léčbě demence (max 3 měsíce a jedná se pouze o „pomocnou léčbu“, ne o „kauzální léčbu“). Při podávání např. u piracetamu musí být v případě rozhodnutí léčivo užít zvoleny dostatečně vysoké dávky k zajištění účinnosti. Lékem volby v terapii demencí jsou inhibitory AChE (acetylcholinesterázy, popř. kombinované inhibitory AChE a butyrylcholinesterázy) a memantin.
		Snižuje se dopaminergní transmise (k poklesu dopaminergních neuronů dochází zejména v substantia nigra), je snížena kapacita receptorů a transportérů pro dopamin a zvýšená aktivita monoaminoxidázy odbourávající dopamin.	Vyšší riziko rozvoje pseudoparkinsonismu a extrapyramidových nežádoucích účinků při podávání antipsychotik (i atypických antipsychotik) a jiných antidopaminergních léčiv (např. cinarizinu).	Snaha podávat co nejnižší dávky atypických antipsychotik po co nejkratší dobu.
		Stárnutí je provázeno poklesem periferní i centrální aktivity cholinergního systému. Byl pozorován úbytek cholinergních neuronů, nižší cholinergní odpověď na acetylcholin a snižená aktivita acetylcholintransferázy, která se podílí na tvorbě acetylcholinu.	Centrální cholinergní deficit mohou prohloubit anticholinergní léčiva nebo lékové režimy s vysokým anticholinergním potenciálem (viz výše). Tato léčiva často navozují tzv. centrální polékový anticholinergní syndrom (poléková delíria, demence, deprese).	Snaha nepodávat nebo podávat co nejnižší dávky anticholinergních léčiv (např. u tramadol, pokud je nutné užít, volíme raději nižší dávky v analgetických kombinacích), redukce dávek spasmolytik, anticholinergních antidepresiv atd.
		Byla prokázána zvýšená sedativní odpověď na léky, podmíněná zejména farmakodynamicky.	Častý psychomotorický útlum při podávání neredukovaných (negeriatrických) dávek sedativních léčiv (např. po podávání sedativních antidepresiv, benzodiazepinů, hypnotik).	U sedativních léčiv začínáme vždy 1/2 nebo 1/3 dávkou ve srovnání s pacienty středního věku. Dávky zolpidemu jsou 5 mg j.d., zopiclonu 3,75 mg j.d., alprazolamu 0,125–0,25 j.d. atd. Pro prodloužení eliminačního poločasu ve stáří řadu léčiv podáváme v prodloužených dávkovacích intervalech, např. benzodiazepiny (všechny, nejen dlouhodobě působící)
Snížená odpověď centrálních adrenoreceptorů, je zvýšená aktivita monoaminoxidázy odbourávající katecholaminy v neuronálních štěrbinách.	Projev relativního nedostatku monoaminů v neuronálních štěrbinách při podávání centrálně působících sympatolytik a vyšší riziko navození polékových depresí (např. po metoprololu a jiných silně lipofilních beta-blokátorech)	Snaha nepodávat nebo omezit podávání centrálně působících sympatolytik (i nových generací).		

Renální funkce, Urogenitální systém	Glomerulární atrofie, atrofie ledvin, změny tubulární a vaskulární; muži: náchylní k rozvoji hypertrofie prostaty ženy: častější relaxace pánve, vyšší riziko rakoviny dělohy děložního čípku, vyšší výskyt močové inkontinence a infekcí močových cest.	Od 5. dekády je zaznamenáván postupný pokles renálních funkcí (cca 7%/dekádu). Ve věku 70 let jsou renální funkce v průměru asi o 40 % nižší než ve věku 30 let; glomerulární filtrační klesá fyziologicky o 1 ml/min ročně (při absenci KVS a renálních onemocnění nebo akutního zhoršení). Plazm. koncentrace albuminu zůstávají relat. stabilní, s ohledem na pokles zastoupení svalové tkáně a sníženou produkci kreatininu s rostoucím věkem.	U 80 ti-letých nemocných se může jednat o fyziologické snížení renální clearance léčiv až na 50 % hodnot ve srovnání s optimem mezi 20.–30. rokem života.	Je třeba hodnotit vhodnost a zpravidla upravit dávkování u léků s významnou renální eliminací a u léků rizikových, kde renální eliminace hraje zásadní roli v jejich terapeutické hodnotě léku (např. v eliminaci aktivních metabolitů). Renální funkce při úpravách dávkování léků nelze odhadovat z plazmatických hladin kreatininu, je třeba počítat renální clearance. Současná SmPC uvádějí úpravy dávek zpravidla dle starší Cocroft- Gaultovy rovnice, přičemž klinické závěry o redukci dávky nejsou zcela ekvivalentní zhodnocení s pomocí výpočtů CKDePi.
		Zhoršuje se koncentrační schopnost ledvin a retence Na ⁺ (pravděpodobně i s ohledem na nižší sekreci reninu).	Významně vyšší riziko polékové hyponatrémie nebo SIADH ve stáří při užití léků startujících hyponatrémii (např. u SSRI, mirtazapinu a dalších). Významně vyšší riziko hyperkalémie.	Standardně se nedoporučuje podávat spironolakton v dávkách vyšších než 25 mg/den, rizikovější jsou ve stáří i kombinace hyperkalemizujících léků (NSAID + ACE-I + kalium šetřící diuretika). V případě lékových kombinací je třeba občasné monitorovat kalémii. Léky stupňující hyponatrémii (např. SSRI) je nevhodné podávat u pacientů s hraniční natrémii. U všech pacientů je třeba monitorovat Na ⁺ v prvních 3–4 týdnech do nástupu účinku.
		Vyšší koncentrace Na ⁺ v renálních tubulech vede k vyšším ztrátám vody, roste riziko dehydratací při nižším pocitu žízně ve stáří.	Diuretická léčba nemá být indikována v monoterapii na snižování krevního tlaku nebo u pacientů bez volumově podmíněných otoků. Diuretika mohou navodit nebo zhoršit močovou inkontinenci, zejména při podávání klič. diuretik.	V případě, že diuretika (např. v antihypertenzní indikaci) mohou být nahrazena jinými lékovými postupy, volíme bezpečnější alternativy antihypertenzní terapie. Pokud jsou diuretika nutná ke kontrole TK nebo při otocích (při symptomatickém srdečním selhání), je třeba volit co nejnižší možné dávky (v 1.volbě méně razantních diuretik).
		U zdravých seniorů mají ledviny významně nižší schopnost udržet objem krve a zastoupení tělních tekutin. Ve stáří se projevují častější sklonky k hemodynamické nedostatečnosti. Velmi významná je autoregulační aktivita renálních prostaglandinů k zajištění dostatečného renálního prokrvení a glomerulárního filtračního tlaku.	Léčiva snižující intraglomerulární tlak (ACE-I, sartany, NSAID, přímá vasodilatancia, např. urapidil atd.) mohou, zejména ve vysokých dávkách nebo v kombinacích, vést k hemodynamické nedostatečnosti ledvin. ACE-I a sartany snižují intraglomerulární tlak dilatací ve vas efferenc, NSAID snižují produkci renálních prostaglandinů a navozují vasokonstrikci vas afferenc. U citlivých seniorů byly zaznamenány i případy akutního renálního selhávání v důsledku nevhodné medikace.	U léků snižujících intraglomerulární tlak je třeba opatrnosti v indikacích, dávkování a délce podávání léků (např. pokud je nutné podávat NSAID systémově, je vhodné užití po co nejkraší dobu v nízkých geriatrických dávkách-ibuprofen max 3 x 200–400 mg, diklofenak max 3 x 25mg apod.). Při kombinacích více léků snižujících renální funkce je třeba významně opatrnosti a je třeba monitorovat v prvních dnech terapie (nebo v rizikových klin. situacích) možný pokles renálních funkcí.

Vysvětlivky: ACE-I – inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu, ACHE – acetylcholinesteráza, ASA – acetylsalicylová kyselina (z angl. acetyl salicylic acid), CKD-epi – výpočet renálních clearance (z angl. chronic kidney disease equation), cps – kapsle, ČR – Česká republika, d.d. – denní dávka, drg – dražé, EF LK – ejekční frakce levé komory, EU – Evropská Unie (z angl. European Union), CHSS – chronické srdeční selhání j.d. – jednotlivá dávka, KVS – kardiovaskulární, NSAID – nesteroidní antiflogistikum (z ang. non-steroidal antiinflammatory drug), SIADH – syndrom zhoršeného vyplavování antidiuretického hormonu (z angl. syndrome of impaired release of antidiuretik hormone), tbl – tablety, TK – tlak krve

nosti léčiv související s fyziologickými procesy stárnutí organismu, stařeckou morbiditou a změnami klinického a funkčního stavu seniorů v souvislosti s objektivním hodnocením laboratorních a klinických markerů (1, 9, 14). Kromě hodnocení těchto vyšetření si klinický farmaceut (obdobně jako lékař a jiní zdravot-

ničtí pracovníci) odebírá od pacienta i „svoji osobní anamnézu“ a zjišťuje cíleně subjektivní informace od nemocného vztahující se k rizikům farmakoterapie. Nepracuje tedy pouze s písemnou nebo elektronickou dokumentací.

Klinická farmacie v geriatрии má před sebou mnoho výzev, jednak v přístupech objektivního

hodnocení stárnutí fyziologických a patologických procesů v organismu, jednak v oblasti terapeutické hodnoty léků ve stáří, kde se současně poznatky dynamicky mění. Objevují se stále nové specifické studie o účinnosti a bezpečnosti léčiv ve stáří, u různých skupin geriatrických nemocných, které je třeba důsledněji uplatňovat v klinické praxi.

Specifika racionální geriatrické farmakoterapie a prosazování služeb klinických farmaceutů v interdisciplinární spolupráci

Řada léčiv mění ve stáří svou terapeutickou hodnotu (účinnost, bezpečnost, přínos a riziko) (11). Jednak s ohledem na změny anatomické a fyziologické ve stáří, které souvisejí se změnami farmakokinetiky a farmakodynamiky léčiv (viz vybrané příklady v tab. 1) (1, 11–12), jednak pro častou polymorbiditu, polyfarmakoterapii, adaptační změny, změny související se stařec-kou křehkostí a dalšími rizikovými faktory (10). Senioři byli v minulosti zřídka zařazováni do randomizovaných kontrolovaných studií (RCTs, z angl. Randomized Controlled Trials) a standardně doporučená dávkovací schémata (uváděná v kompendiích a SmPC-Summary Product Characteristics) u léčiv dlouhodobě používaných v klinické praxi jsou dle publikovaných studií stále negeriatrická, zpravidla vysoká. Evropský projekt PREDICT „Participation of the Elderly In Clinical Trials (7. rámcový program Evropské komise, 2007–2011) (13, 20), kterého se pracoviště Geriatrické kliniky 1. LF UK a VFN Praha účastnilo, potvrdil nízkou zařazenost seniorů do RCTs pouze z důvodu vyššího věku, a to v 80 % RCTs z více jak 5 200 analyzovaných (13). Geriatrická medicína bývá proto často označována za „Evidence-biased medicine“ („Medicínu zkreslenou důkazy“) s ohledem na skutečnost, že guidelineová doporučení jsou stále koncipována převážně v duchu klasické interní medicíny a nezohledňují geriatrická specifika léčby. O to více je v geriatрии podstatná individualizace léčby (úpravy dávek, dávkovacích intervalů, volba léčiv s ohledem na specifické indikace a kontraindikace nemocného atd.) (1, 10, 11). Geriatrická praxe se sama v minulosti začala ubírat cestou nízkodávkových režimů a „start low-go slow“ strategie (tj. „začnej nízkou dávkou a navyšuj ji pomalu“), neboť standardně indikované lékové režimy (dávky, dávkovací intervaly) potvrzené RCTs nebyly mnoha geriatrickými pacienty tolerovány a vyvolávaly časté a závažné komplikace, např. kognitivní dysfunkce, delíria, poruchy rovnováhy, polékové nespavosti, závažné bradykardie, polékový parkinsonský syndrom, malnutrice apod. (14, 15). Postupně začala být definována (i námi v klinických doporučeních) specifická pravidla indikačních schémat v geriatрии (jiné zahajovací, standardní a maximální geriatrické dávky, jiné

dávkovací intervaly, interakce lék-nemoc apod.) (15–19). Řada léčiv začala být považována za potenciálně nevhodná nebo zcela nevhodná pro geriatrické pacienty s ohledem na změny provázejících stárnutí organismu (např. dlouhodobě působící benzodiazepiny, klasická antipsychotika, sedativní hypnotika apod.) (15–18). Některá léčiva mění významně poměr riziko/přínos ve stáří a je třeba kontrolovat klinické podmínky, za kterých jsou podávána (např. ACE-inhibitory, nesteroidní antiflogistika, atypická antipsychotika atd. – viz tab. 1). Jiná se vyznačují zhoršenou nebo nedostatečnou účinností ve stáří (např. pentoxyfyllin v některých indikacích, přímá vasodilatancia, nootropika, antivertiginóza apod.) (1, 11–12, 15–18).

Od r. 2001 sumarizujeme evidence o specifických principech lékové preskripce v geriatрии ve snaze identifikovat další riziková léčiva a klinické podmínky jejich bezpečného užití ve stáří (v interakci s procesy stárnutí při souhře řady dalších klinických rizik, častých u seniorů, např. při dehydrataci, snížení renálních funkcí, nižším zastoupení svalové hmoty, vyšších stupních stařec-ké křehkosti, při přítomnosti specifických geriatrických syndromů a symptomů apod.) (18). Naše klinické aktivity postupně vedly k definicím specifických doporučení v oblasti racionální geriatrické farmakoterapie a začaly v ČR poprvé poukazovat na geriatrické odlišnosti v lékových režimech. Od r. 2003 pořádáme vzdělávací kurzy pro lékaře a klinické farmaceuty pod názvem „Klinická farmakologie vyššího věku“ (organizované Subkatedrou geriatrie a gerontologie IPVZ) a „Klinická farmacie v geriatрии“ (organizované Subkatedrou klinické farmacie IPVZ a dále (od r. 2014) Univerzitním vzdělávacím centrem klinické farmacie Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové (UCKF FaF UK)) (20). Tyto kurzy se podílí na předatestačním vzdělávání v oboru klinická farmacie a nabízejí aktuální poznatky o problematice racionální geriatrické preskripce a působení klinických farmaceutů v geriatрии. Jejich cílem je posilovat interdisciplinární spolupráci lékařů a klinických farmaceutů v péči o geriatrické nemocné.

Mezi lety 2001–2020 jsme zorganizovali řadu národních a mezinárodních přednášek, sympozií a workshopů (viz přehled domácích a zahraničních aktivit v klinické farmacii v geriatрии v publikaci č. 21). Každoročně jsou realizována vystoupení na Geriatrickém kongresu v Hradci Králové, na domácích internistických kongresech a akcích

klinické farmacie – např. Pracovních dnech klinické farmacie a Sympoziu klinické farmacie René Macha. Byla organizována i Symposia na kongresech praktických lékařů. V roce 2013 byl v Praze uspořádán geriatrický blok v rámci 42. Evropského symposia klinické farmacie (ESCP, z angl. European Society of Clinical Pharmacy) (22) a v roce 2016, s finanční podporou EU COST Action IS1402, byla uspořádána Evropská tréninková škola racionální geriatrické farmakoterapie pod názvem „European Perspectives in Individualized Drug Therapy in Older Patients and Ageism-Priorities for Next Decades“ (23). Publikovali jsme mnoho domácích článků pro zdravotnické pracovníky o specifických přístupech v racionální geriatrické farmakoterapii, významu spolupráce klinických farmaceutů a lékařů a o základních přístupech individualizace lékových režimů ve stáří (v časopisech Remedia, Postgraduální medicína, Praktické lékařství, Vnitřní lékařství atd., viz seznam článků v publikaci č. 21). Publikována byla i monografie „Specifické rysy geriatrické farmakoterapie (I). Změna terapeutické hodnoty léků ve stáří“ (11) a doporučené postupy pro všeobecné praktické lékaře – 1. vydání v roce 2010, novelizované vydání v r. 2014 (24, 25). Podíleli jsme se na připomínkování mezinárodně uznávaných explicitních STOPP/START kritérií verze II. definujících nejčastější problémy racionální geriatrické preskripce (26), spolupracovali jsme na vydání učebnice Klinická farmacie I. (27) a tvorbě Konceptce oboru klinická farmacie (7). V lednu 2018 byla založena ve spolupráci Sekce klinické farmacie České farmaceutické společnosti České lékařské společnosti J. E. Purkyně (SKF ČFS ČLS JEP) a České geriatrické a gerontologické společnosti (ČGGs) ČLS JEP pracovní skupina „Klinická farmacie v geriatрии“ (vedoucí: doc. PharmDr. Fialová D., Ph.D. a PharmDr. Halačová M., Ph.D.). Členové vedení této pracovní skupiny jsou přední odborníci v oblasti geriatrie a klinické farmacie v geriatрии v České republice. Tato skupina prosazuje inovativní přístupy v nastavení geriatrických lékových režimů ve spolupráci klinických farmaceutů a geriatrů. V posledních 5 letech Oddělení klinické farmacie Nemocnice Na Homolce rozvinulo pod vedení PharmDr. Halačové M., Ph.D. a s podporou aktivít Lékového průvodce pilotní projekty týkající se zapojení klinických farmaceutů ve spolupráci s praktickými lékaři v sociálních zařízeních a v ambulanci sféře. Tyto projekty probíhaly ve východních Čechách (28) a spolu s dalšími aktivitami napomohly prosazení ambulantního výkonu

Tab. 2. Příklady některých expertních kritérií rizikových léčiv a lékových postupů ve stáří (expertní kritéria publikovaná v letech 2012–2015) (16–18, 31–34)

Název explicitních kritérií	Rakouská kritéria	Taiwanská kritéria	Beersova kritéria	Česká kritéria	NORGE NH kritéria	EU-(7) kritéria	Beersova kritéria	
Stát (citace)	Rakousko (Mann et al., 2012) (31)	Taiwan (Chang et al., 2012) (32)	USA (The AGS, 2012) (16)	ČR (Fialová et al., 2013) (18)	Norsko (Nyborg et al., 2015) (33)	7 zemí (Renom-Guiteras et al., 2015) (34)	USA (AGS, 2015) (17)	
Rok publikování kritérií	2012	2012	2012	2013	2015	2015	2015	
Období tvorby	3/2009–3/2011	10/2010–11/2011	neuveďeno	10/2010–12/2011	8/2011–3/2012	10/2012–9/2013	neuveďeno	
Počet členů panelu	8	21	11	15	49	24 (ze 7 zemí EU)	13	
Odbornost členů expertního panelu	1 praktický lékař, 1 neurolog, 3 experti z oboru interní medicíny, 1 psychiatr, 2 kliničtí farmaceuti	21 expertů z oboru geriatry, neurologie, psychiatrie, kardiologie, pneumologie, gastroenterologie, urologie a klinické farmacie	experti z oboru geriatry, ošetrovatelství, výzkumu a hodnocení kvality	6 geriatrů, 2 internisté, 3 všeobecní praktičtí lékaři, 3 kliničtí farmakol., 1 klin. farmaceut	experti z oboru geriatrické farmakoterapie, klinické farmakologie/ klinické farmacie, lékaři pracující v ošetrov. zařízeních	14 geriatrů, 3 klin. farmaceuti, 7 klinických farmakologů, 9 jiných odborností z oblasti geriatrické farmakoterapie	experti z oboru geriatry, ošetrovatelství, klin.farmacie, výzkumu a měření kvality lékařské péče	
Rizikové postupy/ léčiva	Počet uvedených léčiv	73	83	134 léčiv, 6 fixních lékových kombinací, 2 lékové skupiny	74 kritérií	5 léčiv, 1 fixní léková kombinace, 10 lékových skupin	282 léčiv	151 léčiv
	Důvod nevh.	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Terap. alter.	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Lékové interakce	Int. lék-nemoc		99 léčiv ke 12 diagn.	14 kritérií ke 14 diagn.	46 interakcí		108 léčiv vzhledem ke 12 diagnózám	
	Inter. lék-lék					15 interakcí	13 interakcí	

Vysvětlivky: NH – dlouhodobé ošetrovatelské zařízení (z angl. nursing home), NORGE – z angl. Norwegian General Practice, USA – Spojené Státy Americké (z angl. United States of America)

klinických farmaceutů, který byl podán ČOSKF ČLS JEP (Českou odbornou společností klinické farmacie ČLS JEP) a v červnu 2020 schválen.

Výzkumné aktivity v klinické farmacii v geriatрии na národní a mezinárodní úrovni

Výzkumné aktivity v klinické farmacii v geriatрии mají za sebou obdobně jako aktivity klinické již také dlouhou dráhu. V r. 2001 byla zahájena spolupráce na multicentrickém evropském projektu ADHOC (AgeD in HHome Care, 5. rámcový program Evropské komise, 2001–2005) (29). Jednalo se o analýzy využívajících data seniorů v domácí péči, které hodnotily předepisování léčiv a lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří (PIMs, z angl. Potentially Inappropriate Medications). Sledovány byly u řady léčiv jednotlivé a denní dávky, volba v rámci indikace, nevhodné lékové formy apod., které představují u seniorů významně vyšší riziko komplikací ve srovnání s bezpečnějšími, široce a srovnatelně ekonomicky dostupnými alternativami (15,

18, 30). Koncept PIMs se úzce prolínal s námi studovanou problematikou změn terapeutické hodnoty léčiv ve stáří. Studie zahrnovala prospektivní komplexní vyšetření seniorů v domácí péči a analýzy racionality farmakoterapie v souboru více jak 2700 seniorů ve věku 65 let a více v 8 evropských zemích (viz publikace JAMA 2005, IF= 21,46) (30). Výzkumné výstupy poukázaly na skutečnost, že riziko předepisování potenciálně nevhodných léčiv (PIMs) ve stáří narůstalo s kumulací rizikových faktorů, které mohou přispívat k vyššímu výskytu polékových komplikací. Při správné preskripční praxi by trend měl být opačný. Jednotlivé země se mezi sebou významně lišily v národních specifikách užití PIMs a v dostupnosti zpětnovazebných mechanismů kontrolujících kvalitu lékové preskripce (30).

Mezi lety 2008–2011 jsme v našich podmínkách směřovali úsilí ke koncipování multidisciplinárního expertního panelu, složeného z klinických farmaceutů, geriatrů, klinických farmakologů, internistů a praktických lékařů. S jeho pomocí byla v rámci grantu Interní gran-

tové agentury Ministerstva zdravotnictví ČR (IGA MZČR, č. NT 10029–4/2008) pod názvem „Zvýšení kvality lékové preskripce seniorům – validace nástrojů pro potřeby národní lékové politiky v České republice“ vytvořena česká národní expertní kritéria potenciálně nevhodných léčiv ve stáří, specifická pro podmínky českého farmaceutického trhu (18). Tato národní kritéria jsou citlivějším nástrojem v oblasti hodnocení racionality geriatrické preskripce v našich podmínkách než jiná zahraniční kritéria (přehled některých vybraných zahraničních kritérií je uveden v tab. 2) (16–18, 31–34). K tvorbě národních expertních kritérií byly využity všechny explicitní nástroje potenciálně nevhodné preskripce, otištěné ve světové literatuře do doby vydání českých kritérií, s vyloučením postupů neregistrovaných v ČR a se zahrnutím postupů užívaných pouze v našich podmínkách (18).

Mnohé publikace prokázaly negativní dopady při užití potenciálně nevhodných léčiv, zejména horšení kognitivních funkcí u seniorů (35), horšení funkčního stavu (36), častější am-

bulantní návštěvy lékařů (37), vyšší riziko pro umístění v dlouhodobé ošetrovatelské péči v důsledku polékových komplikací (38) a vyšší riziko akutních hospitalizací (39). V současné době jsou jak národní, tak mezinárodní expertní kritéria prosazována jako klinický, edukační a výzkumný nástroj v národním i mezinárodním kontextu.

Mezi lety 2008–2016 probíhala spolupráce na dalším evropském multicentrickém projektu SHELTER (Services and Health in the Elderly in Long-term Care, 7. rámcový program Evropské komise, 2009–2014), jehož data jsou dále analyzována s ohledem na specifické přístupy racionální geriatrické preskripce (40–42). Projektu SHELTER se účastnilo 4156 seniorů z celkem 57 ošetrovatelských zařízení ze 7 evropských zemí (Česká republika, Francie, Finsko, Nizozemí, Velká Británie, Itálie, Německo) a z Izraele. Ve sledovaných zemích 40–79,6 % seniorů užívalo rizikové lékové postupy, nejčastěji v České republice. Byl zaznamenán odklon lékařů od užití velmi starých rizikových postupů (např. odklon od užívání sedativních antipsychotik, sedativních a silně anticholinergních antidepresiv, dlouhodobě působících benzodiazepinů atd.) a častější užití jiných, v té době nově definovaných rizikových postupů ve stáří (např. předepisování negeriatrických dávek tramadolu, vysokých dávek a nevhodných indikačních schémat u inhibitorů protonové pumpy, užití atypických antipsychotik v nevhodných indikacích, předepisování negeriatrických dávek nebenzodiazepinových hypnotik atd.) (41, 42).

S dalším evropským projektem probíhajícími v letech 2015–2018 pod názvem EU COST Action IS1402 „Ageism-interdisciplinary, multiprofessional perspectives“ (43) jsme se soustředili na spolupráci a podporu rozvoje klinické farmacie ve střední a východní Evropě (kromě klinických oblastí byly hodnoceny i regulační aspekty týkající se dostupnosti rizikových lékových postupů ve stáří). EU COST Action projekt byl zakořeněn závěrečnou konferencí v Bruselu pod názvem „Towards a World for All Ages“ v říjnu 2018. Poprvé byla navázána spolupráce s evropský-

mi organizacemi, a to s UNECE (United Nation Economic Commission of Europe), Světovou zdravotnickou organizací (WHO, z angl. World Health Organisation), Age Platform Europe a dalšími organizacemi (44).

V návaznosti na tento projekt probíhá v současnosti ve výzvě Horizont 2020-MCSF-INT-764632 další výzkumný projekt pod názvem EUROAGEISM H2020 (2017–2021) (45). Práce v 7. výzkumném projektu EUROAGEISM H2020 jsou zaměřeny na sledování nevhodného předepisování léků u seniorů v 10 zemích v různých prostředích zdravotní péče pod názvem „Inappropriate prescribing and availability of medication safety and medication management services in older patients in Europe“. Jsou orientovány na popis současných problematických oblastí racionální geriatrické preskripce, a to zejména ve střední a východní Evropě (45). Výstupy projektu budou zpracovávány ve spolupráci s evropskými organizacemi, které jsou partnery tohoto projektu, a to UNECE, WHO, Age Platform Europe a dalšími (45). Řešení projektů EU COST Action, EUROAGEISM H2020 i nového evropského projektu INOMED se účastnila a dále účastní výzkumná skupina programu PROGRESS Q42 KSKF-2 FaF UK „Stárnutí, polyfarmakoterapie a změny terapeutické hodnoty léčiv ve stáří“ („Aging, Polypharmacy and Changes in the Therapeutic Value of Drugs in the Age“) Scientific Unit, vedoucí: doc. Fialová (46). V současné době v národních podmínkách probíhá i zmíněný projekt INOMED (VZ4), a to ve spolupráci klinických farmaceutů a geriatrů. Jeho cílem je pomoci rozvinout klinicko-farmaceutické služby v primární ambulantní péči a vytvořit softwarové nástroje využitelné k rozvoji interdisciplinární spolupráce lékařů a klinických farmaceutů v péči o geriatrické nemocné (47). V programu Horizont 2020 byl podán i další evropský projekt pod názvem „I-CARE4OLD H2020“, který se zaměřuje na principy individualizované geriatrické farmakoterapie u seniorů v dlouhodobé ošetrovatelské péči.

Závěr

Geriatrická pravidla nejsou v každodenní praxi lékaři různých specializací dostatečně respektována. Roli v tomto fenoménu sehrává jak určitá setrvačnost v dlouhodobých preskripčních zvyklostech, tak převaha poznatků klasické interní medicíny a nedostatek důkazů z RCTs pro řadu běžně užívaných léků u seniorů. Lékové schémata, zejména u polymorbidních nemocných s polyfarmakoterapií, vyžadují často individualizaci lékových režimů. Vzhledem k náročnosti individualizace lékových režimů u komplexních geriatrických nemocných vyžaduje klinická farmacie v geriatрии hluboké znalosti geriatрии, klinické farmacie, risk-managementu, klinické farmakologie a schopnosti klinických farmaceutů individualizovat lékové režimy při zohlednění všech klinických informací a faktorů spolupůsobících ve stáří. Za posledních 20 let bylo v racionální geriatrické farmakoterapii u klinické farmacie v geriatрии vykonáno mnoho práce v oblasti vzdělávací, klinické i výzkumné. Tyto aktivity dále pokračují na národní a evropské úrovni v klinické i výzkumné oblasti.

Poděkování patří výzkumné skupině „Stárnutí, polyfarmakoterapie a změna terapeutické hodnoty léků ve stáří“ PROGRESS Q42 KSKF-2 FaF UK (vedoucí: doc. Fialová), SVV 260417, skupině projektu SHELTER, projektu InoMed (reg. No: CZ.02.1.01/0.0/0.0/18_069/0010046, 2019–2022) a projektu EUROAGEISM H2020-MCSF-ITN-764632.

Tento projekt, reg. č. CZ.02.1.01/0.0/0.0/18_069/0010046: „Předaplikační výzkum inovativních léčiv a medicínských technologií“, je spolufinancován Evropskou unií.

This project has received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under the Marie Skłodowska-Curie grant agreement No 764632.



LITERATURA

1. Fialová D. Specifické rysy racionální geriatrické farmakoterapie, role klinických farmaceutů v individualizované léčbě ve stáří (Specific features of rational geriatric pharmacotherapy, the role of clinical pharmacists in individualized drug therapy in the aged). *Vnitř Lék* 2018; 64(11): 1028–1103.

2. Fialová D, Bouvy M, Vlček J, Desplenter F. Clinical Pharmacy Services, Rational Pharmacotherapy and Interdisciplinary Cooperation in the Optimization of Pharmacotherapy in Older patients in Different Settings of Care. *Drugs Aging* 2016; 33 (3): 161–222.

3. World population ageing 2019. Department of Economic

and Social Affairs Population Division. United Nations, 2019. Available online at: <https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2019-Highlights.pdf> (Last access Aug 28, 2020)

4. World population ageing 2017. Department of Economic

- and Social Affairs Population Division. United Nations, 2017 (ST/ESA/SER.A/408). Available online at: http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2017_Report.pdf (Last access Aug 28, 2020)
5. Onder G, Marengoni A, Russo P, et al. Geriatrics Working Group of the Italian Medicines Agency (Agenzia Italiana del Farmaco, AIFA); Medicines Utilization Monitoring Center Health Database Network. Advanced age and medication prescription: more years, less medications? A nation wide report from the Italian Medicines Agency. *JAMDA*. 2016; 17(2): 168–172.
 6. Johnson JA, Bootman JL. Drug-related morbidity and mortality. A cost-of-illness model. *Arch Intern Med*. 1995; 155(18): 1949–1956.
 7. Vlček J, Fialová D, Malý J, Pávek P, Halačová M, Doseděl M, Kotolová H, Horská K. Koncepce oboru klinická farmacie-historie oboru, definice, cíle, pregraduální a postgraduální vzdělávání, činnosti klinických farmaceutů. I., vzdělávací část. *Česká Slov Farm*. 2016;(4): Suppl.1, 1–20. (ISSN 1210-7816)
 8. Leendertse AJ, Van den bemt PM, Poolman JB, Stoker LJ, Egberts AC, Postma MJ. Preventable hospital admissions related to medication (HARM): cost analysis of the HARM study. *Value Health*. 2011; 14(1): 34–40.
 9. Steinman MA, Hanlon JT. Managing medications in clinically complex elders: „There’s got to be a happy medium“. *JAMA*. 2010; 304(14): 1592–1601
 10. Fialová D, Laffon B, Marinković V, Tasič L, Doró P, Sóos G, Mota J, Dogan S, Brkić J, Teixeira JP, Valdíglesias V. Medication use in older patients and age-blind approach: narrative literature review (insufficient evidence on the efficacy and safety of drugs in older age, frequent use of PIMs and polypharmacy, and underuse of highly beneficial nonpharmacological strategies). *European journal of clinical pharmacology*. 2019; 4: 1–6.
 11. Fialová D. Specifické rysy farmakoterapie ve stáří - změny terapeutické hodnoty léků u geriatrických nemocných. *Karolinum*, Praha, 1008: pp 92 (ISBN 978-80-246-1353-6).
 12. Simonson W. Introduction to the Aging Process. In: Delafuente MS and Steward RB. *Therapeutics in the elderly* (3rd Ed.). Cincinnati: Harvey Whitney Books Company, USA, 2001: pp 842 (Library of Congress Control Number: 00-132410)
 13. Mercks, Sinclair-Cohen J. There need to be more elderly people in clinical trials, says European consortium PREDICT. Available at: <http://cordis.europa.eu/wire/index.cfm?fuseaction=article.Detail&rcn=18648> (Last access 22 Aug, 2020).
 14. Cohen JS. Avoiding adverse reactions. Effective lower-dose drug therapies for older patients. *Geriatrics*. 2000; 55 (2): 54–6.
 15. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med*. 2003; 163 (22): 2716–24.
 16. American geriatrics society 2012 beers criteria update expert panel. The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. *J Am Geriatr Soc*. 2012; 60(4): 616–631.
 17. American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015; 63 (11): 2227–2246.
 18. Fialová D, Topinková E, Ballóková A, Matějovská Kubešová H. Expertní konsensus ČR 2012 v oblasti léčiv a lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří. Oddíl I. Vhodnost volby léčiv a dávkovacích schémat u geriatrických pacientů Oddíl II Interakce lék-nemoc ve stáří. (2012 CZ expert consensus for potentially inappropriate medication use in old age: Appropriate choice of drugs and drug dosing in geriatric patients (Section I), drug-disease interactions in the old age (Section II)) *Klinická farmakologie a farmacie*. 2013; 27(1): 18–28.
 19. Wehling M. Efficacy and safety of medication in the old age, clinical guidelines and FORTA recommendations In: Fialová D, Lukačšínová-Ballóková A., Ayalon L, Tesch-Rimer C. *EU COST Action 1402 Training School Abstract Book „European Perspectives in Rational and Individualized Drug Therapy and Ageism-Priorities for Next Decades“*. Prague: Prager press, Czech Republic, 2016: p. 10-13 (ISSN: 2336_8101).
 20. UCKF – univerzitní centrum klinické farmacie pro specializační a kontinuální vzdělávání. Dostupné z: <https://www.faf.cuni.cz/Studium/Celozivotni-vzdelavani/Univerzitni-vzdelavaci-centrum-klinicke-farmacie/> (poslední přístup 28. srpen 2020).
 21. Fialová D. Hodnocení racionality geriatrické farmakoterapie v mezinárodním kontextu. 2019: pp 263 (habilitační práce, obhájena na FaF UK duben 2019)
 22. 42nd ESCP Symposium on Clinical Pharmacy, Prague, Czech Republic, 16–18 October, 2018. Implementation of clinical pharmacy practice: Research, Education and Management. Available online at: <http://www.escp-prague.eu/programme-preliminary/thursday-17th-october.htm> (Last access 22 Aug, 2020).
 23. Fialová D, Lukačšínová-Ballóková A, Ayalon L, Tesch-Romer C. *EU cost Action 1402 Training School Abstract Book „European Perspectives in Rational and Individualized Drug Therapy and Ageism-Priorities for Next Decades“*. Prague: Prager press, Czech Republic, 2016 (ISSN: 2336_8101)
 24. Topinková E, Červený R, Býma S, Doleželová I., Fialová D., Holmerová I., Jurašková B., Kalvach Z., Kubešová H. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře. *Geriatricie*. 1 vyd. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, 2010: pp 24 (ISBN 978-80-86998-37-4) (doporučený postup).
 25. Červený R, Topinková E, Býma S, Fialová D, Jurašková B, Matějovská- Kubešová H. *Geriatricie: novelizace 2014*. 1 vyd. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, 2014: pp 29 (ISBN 978-80-86998-69-5) (doporučený postup).
 26. O’mahony D, O’sullivan D, Byrne S, O’connor MN, Ryan C, Gallagher P. Stopp/Start criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*. 2015; 44(2): 213–218
 27. Vlček J, Fialová D. *Klinická farmacie I*. Grada, Praha, 2010: pp 368. (ISBN 978-80-247-3169-8)
 28. Ústav lékového průvodce. Domovy pro seniory na Vysočině se zapojily do projektu, který pomáhá s bezpečnějším užíváním léků. Dostupné z: <https://www.lekovypruvodce.cz/cs/domovy-pro-seniory-na-vysocine-se-zapojily-do-projektu-ktery-pomaha-s-bezpecnejsim-uzivanim-leku> (poslední přístup 29. srpen, 2020).
 29. Sørbye LW, Garms-Homolová V, Henrad JC, Jónsson PV, Fialová D, Topinková E, Gambassi G. Shaping home care in Europe: the contribution of the Aged in Home Care project. *Maturitas*. 2009; 62 (3): 235–242
 30. Fialova D, Topinková E, Gambassi G, Finne-Soveri H, Jonsson PV, Carpenter I, Schroll M, Onder G, Sorbye LW, Wagner C, Reissigová J, Bernabei R and ADHOC project research group. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA*. 2005; 293 (11): 1348–1358.
 31. Mann E, Böhmendorfer B, Frühwald T, Roller-Wirnsberger RE, Dovjak P, Dückelmann-Hofer C, Fischer P, Rabady S, Iglseider B. Potentially inappropriate medication in geriatric patients: the Austrian consensus panel list. *Wien Klin Wochenschr*. 2012; 124 (5–6): 160–169.
 32. Chang CB, Yang SY, Lai HY, Wu RS, Liu HC, Hsu HY, Hwang SJ, Chan DC. Using published criteria to develop a list of potentially inappropriate medications for elderly patients in Taiwan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012; 21 (12): 1269–1279.
 33. NYBORG G, STRAAND J, KLOVNING A, BREKKE M. The Norwegian General Practice-Nursing Home criteria (NORGE-PNH) for potentially inappropriate medication use: A web-based Delphi study. *Scand J Prim Health Care*. 2015; 33 (2): 134–141.
 34. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann PA. The EU (7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015; 71 (7): 861–875.
 35. Koyama A, Steinman M, Ensrud K, Hillier TA, Yaffe K. Long-term cognitive and functional effects of potentially inappropriate medications in older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014; 69 (4): 423–429.
 36. Tosato M, Landi F, Martone AM, Cherubini A, Corsonello A, Volpato S, Bernabei R, Onder G. Investigators of the CRIME Study. Potentially inappropriate drug use among hospitalized older adults: results from the CRIME study. *Age Ageing*. 2014; 43 (6): 767–773.
 37. Akazawa M, Imai H, Igarashi A, Tsutani K. Potentially inappropriate medication use in elderly Japanese patients. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2010; 8(2): 146–160.
 38. Zuckerman IH, Langenberg P, Baumgarten M, Orwig D, Byrns PJ, Simoni-Wastila L, Magaziner J. Inappropriate drug use and risk of transition to nursing homes among community-dwelling older adults. *Med Care*. 2006; 44(8): 722–730.
 39. Reich O, Rosemann T, Rapold R, Blozik E, Senn O. Potentially inappropriate medication use in older patients in Swiss managed care plans: prevalence, determinants and association with hospitalization. *PLoS One*. 2014; 9(8): e105425.
 40. Onder G, Carpenter I, Finne-Soveri H, et al. Shelter project. Assessment of nursing home residents in Europe: the Services and Health for Elderly in Long TERM care (SHELTER) study. *BMC Health Serv Res*. 2012; 12: 5.
 41. Fialová D. There are Substantial Differences in Potentially Inappropriate Medication Use in European Countries. Why? Final Brussels conference of the EU SHELTER project- „Long Term Care of Europe’s Older Citizens- Policy and Facts: Providing Data to Support Relationship Between Care Practice and Quality of Care in Long-Term Care Facilities in Europe“. International Press Centre, Brussels, Belgium, Dec 5, 2011.
 42. Fialová D. Usefulness of interRAI EU ADHOC and SHELTER datasets for conducting medication-related research and informing drug-policy (oral presentation in Symposium, methodological aspects informing about previous EU project and current Euroageism H2020 project) International Association of Geriatrics and Gerontology European Congress, Gothenburg, Sweden, May 23–25, 2019 (oral presentation in Symposium).
 43. Fialová D, on behalf of Tasič L, Skowron A, Soos G, Vlček J, Doró P, Marengoni V, Ballóková A. Eastern and Central European Perspectives in Potentially Inappropriate medication Use and Polypharmacy in Older Patients-EU COST initiative IS1402. In: „Medicine Information, Making a Better Decision“. Programme and Abstract Book, 44th ESCP Symposium on Clinical Pharmacy, Lisbon, Portugal, Oct 28–30, 2015 (PT-003)
 44. Fialová D. Ageism in Health Care (session). „Medication Prescribing in Older Patients and Aspects of Ageism“ (oral presentation). Symposium at the Final meeting and dissemination of the EU COST Action IS1402 project „Towards a World for all Ages“ (held for policy makers, NGOs, research institutions and researchers). European Commission of Regions, Brussels, Belgium, Oct 26th, 2018 (co-presenter Alpana Mair, PharmD, Ph.D. from the Scottish government, chair of the EU SIMPATHY project on national systems helping to manage polypharmacy in older patients).
 45. EU H2020 EUROAGEISM projekt (2017–2021). Dostupné na: <https://portal.faf.cuni.cz/Projects/Euroageism-Project/> (poslední přístup 27. srpen, 2020).
 46. Ageing, Polypharmacy and Changes in the Therapeutic Value of Medications in the Aged Scientific Unit (Chair Assoc. Prof. D. Fialová). Scientific Portal. Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University. Available online at: <https://portal.faf.cuni.cz/Groups/Ageing-Polypharmacy-Research-Unit/> (Last accessed 28 Aug, 2020).
 47. Pre-application research into innovative medicines and technologies. RP 4 Pre-application research into rational pharmacotherapy in elderly – developing and practically applying knowledge of clinical pharmacy in geriatrics. Scientific Portal. Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University. Available at: <https://portal.faf.cuni.cz/Projects/InoMed/?lang=en-GB> (Last accessed 28 Aug, 2020).

Léky indukované dysnatremie: I. Polékové hyponatremie

Milada Halačová^{1,2}, Dalibor Černý^{1,3}, Kateřina Sadilová¹

¹Oddělení klinické farmacie Nemocnice Na Homolce

²Ústav farmakologie 2. lékařské fakulty UK Praha

³Farmakologický ústav 1. lékařské fakulty UK Praha

Hyponatremie patří mezi poměrně časté a vážné komplikace u ambulantních i hospitalizovaných pacientů. Je spojena se zvýšenou mortalitou a morbiditou. Klinická manifestace je velmi různorodá a za jejím rozvojem stojí velké množství příčin, včetně polékově iatrogeně navozených. Faktory podílející se na vzniku hyponatremie se mohou vzájemně kombinovat, příčiny nejsou často jednoznačně identifikovány, a proto zůstávají polékové hyponatremie nerozpoznány a poddiagnostikovány. Cílem tohoto sdělení je přinést literární přehled o potenciálu jednotlivých léčiv hyponatremii vyvolat, popsat patofyziologický mechanismus vzniku tohoto nežádoucího účinku a usnadnit management jeho řešení v klinické praxi.

Klíčová slova: hyponatremie, osmolarita, léky, diuretika, antidepressiva, antipsychotika, antiepileptika.

Drugs induced dysnatremia: I. Drug hyponatremia

Hyponatremia is a relatively common and serious complication in outpatient and hospitalized patients. It is associated with increased mortality and morbidity. The clinical manifestation is very diverse and its development is due to a large number of causes, including iatrogenic drug-induced. The factors involved in the development of hyponatremia may be mutually combined, the causes are often not clearly identified and therefore drug hyponatremia remains undetected and underdiagnosed. The aim of this paper is to provide a literature review of the potential of individual drugs to induce hyponatremia, to describe the pathophysiological mechanism of this adverse effect and to facilitate its management in clinical practice.

Key words: hyponatremia, osmolarity, drugs, diuretic agents, antidepressive agents, antipsychotics and antiepileptics.

Úvod

Hyponatremie, definována jako pokles sodných iontů v séru pod 135 mmol/l, je v klinické praxi jednou z nejčastějších iontových dysbalancí hospitalizovaných i ambulantních pacientů. Její riziko spočívá v ovlivnění efektivní osmolality extracelulární tekutiny, která má vliv na množství vody v intracelulárním prostoru a na rozvoj edému mozku. Je spojena se zvýšenou morbiditou a mortalitou. Klinická manifestace je velmi různorodá, od asymptomaticky probíhajících lehkých laboratorních dysbalancí, přes rozvoj nespecifických symptomů jako jsou nauzea, zvracení, bolest hlavy, zmatenost, až po těžké neurologické deficity spo-

jené s dehydrací mozku, somnolencí, křečemi, kómatem až smrtí. Hyponatremie je velmi častá u pacientů v neurointenzivní péči, obecně na jednotkách intenzivní péče, v seniorské populaci a u psychiatrických pacientů. Za jejím rozvojem stojí velké množství příčin (1), (tab. 1), včetně iatrogeně navozených. Polékové příčiny zůstávají v klinické praxi často nerozpoznány a poddiagnostikovány.

Prevalence hyponatremie se pohybuje u hospitalizovaných pacientů mezi 15–30 %, u ambulantních pacientů mezi 5–10 %. Léky jsou zodpovědné za přibližně 5–14 % všech diagnostikovaných případů (2, 3). Široké meze publikované prevalence jsou způsobeny různou

definicí hyponatremie, různorodostí studovaných populací a klinickými podmínkami. Při hodnocení vlivu léčiv na hladinu sodíku je nutná znalost potenciálu léčiv tento nežádoucí účinek vyvolat, schopnost diagnostikovat patofyziologický mechanismus vzniku hyponatremie a porovnat jej s mechanismem vzniku suspektní polékové sodíkové dysbalance. Časovou souvislost s nasazením léčiva nelze ve většině případů při hledání kauzality využít, protože hyponatremie může vznikat kdykoli od nasazení léčiva do terapie, tzn. v řádech dnů, měsíců i let. Jejich klinická manifestace často souvisí s rozvojem nebo objevením se dalšího rizikového faktoru.

Zasazení polékových vlivů do celkového postupu diagnostiky a léčby hyponatremie je velice problematické a často nepřehledné. V roce 2015 byl publikován protokol diagnostiky hyponatremie v neurointenzivní péči (1), který představuje ideální rámec pro zařazení jednotlivých léčiv do diagnostické osy podle mechanismu vzniku hyponatremie. Zhodnocení polékových vlivů musí předcházet znalost tohoto diagnostického postupu a přesné rozklíčování mechanismu vzniku hyponatremie.

Mechanismy vzniku léky indukovaných hyponatremií

Pokud pomineme nepřímé polékové mechanismy vedoucí k poklesu sodných iontů v plasmě, jako jsou polékové nefropatie, léky indukované hypotyreózy či opiáty navozené profuzní zvracení, můžeme přímé polékové příčiny rozdělit následovně (tab. 2):

1) hypoosmolární hyponatremie způsobená ztrátami sodíku

Jednou z nejčastějších příčin hyponatremie vznikajících v komunitě v důsledku ztrát sodíkových iontů je diuretická terapie. Mezi nejrizikovější skupiny patří thiazidy (hydrochlorothiazid, indapamid, chlortalidon), nelze však opomíjet ani vliv kalium šetřících diuretik (amilorid, spironolakton). Inhibitory karboanhydrázy (acetazolamid) nepředstavují vzhledem k úzkému indikačnímu profilu (glaukom, výšková nemoc, respirační alkalóza), krátkodobému použití a relativně slabému natriuretickému působení (2–4 % ultrafiltrovaného množství natria) významné riziko. Kličková diuretika (furosemid) k hyponatremii většinou nevedou. Tato diskrepance souvisí s různou schopností ovlivnit hospodaření se sodíkem a vodou. Diuretika všeobecně zvyšují renální ztráty sodíku i vody v různých poměrech. Místo působení v nefronu je hlavní determinantou jejich potenciálu hyponatremii vyvolat. Dřeň ledviny je spolu s procesy probíhajícími ve sběrném kanálku nejdůležitější oblastí pro koncentrování vody (moče). Ve vzestupném raménku Henleho kličky dochází pouze k reabsorpci sodíku ($\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$), nikoli vody. To způsobuje zvýšení koncentračního gradientu ve dřeni a významné zvýšení dřeňové osmolarity (až 1200 mOSM/l). Tento koncentrační gradient umožňuje zvýšení aktivity antidiuretického

Tab. 1. Nejčastější příčiny hyponatremie (1)

A: Ztráty sodíku
Průjem, zvracení, pocení, dreny
Únik do třetího prostoru
Nefrotický syndrom
Diuretika (nejčastěji thiazidová)
Adrenální insuficience
CSWS (syndrom centrálně podmíněné ztráty soli)
Malignity
B: Retence vody
Srdeční selhání
Jaterní cirhóza
Renální selhání
Hypothyroidismus
SIADH (syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu, často polékové)
Intoxikace vodou, polydypsie (často polékové)
C: Pseudo hyponatremie
Hyperglykemie, hypertriglyceridemie a hyperproteinemie
Osmoterapie
Alkohol
Propylenglykol
<i>Modifikováno dle Špaténková a Škrábek (1)</i>

Tab. 2. Léky indukující rozvoj hyponatremie

A: hypoosmolární hyponatremie způsobená ztrátami soli
hydrochlorothiazid, indapamid, chlortalidon, amilorid, spironolakton
sulfamethoxazol/trimetoprim
teofylin
B: hypoosmolární hyponatremie způsobená retencí vody
polydypsie: tricyklická antidepresiva (imipramin, desipramin, amitriptylin, nortriptilin, dosulepin, maprotilin, mianserin, fenothiaziny (chlorpromazin, levomepromazin), agonisté dopaminu (levodopa, ropinirol)
SIADH: patří SSRI (citalopram, escitalopram, sertralín, paroxetin, fluvoxamin, fluvoxetin), NSRI (venlafaxin, duloxetin), inhibitory MAO, antipsychotika 1. generace (haloperidol, chlorpromazin, levomepromazin), antipsychotika 2. generace (aripiprazol, risperidon, olanzapin, quetiapin, clozapin), antiepileptika (karbamazepin, kyselina valproová, levetiracetam, lamotrigin), raritně: vinkristin, vinblastin, morfin, NSAIDs, ACEi, amlodipin, amiodaron, propafenon
kombinované příčiny: cisplatina, cyklofosfamid, ifosfamid, PPIs
C: normoosmolární a hyperosmolární hyponatremie
manitol, propylenglykol, etanol

hormonu v ledvině, up regulaci aquaporinů a masivní reabsorpci vody ze sběrných kanálků. Čím je intersticiem osmolárnější, tím je aktivita ADH vyšší, zpětná reabsorpce vody větší a moč je koncentrovanější. Pokud dojde k zablokování transportéru pro sodné ionty kličkovým diuretikem, dochází ke snižování osmotického gradientu dřene, nižší aktivitě ADH a k vylučování velkého množství vody. Kličková diuretika (furosemid) vylučují v poměru větší množství vody než sodíku, proto jsou kličková diuretika tak účinná při mobilizaci orgánových edémů a ascitů. Nutno vždy myslet současně na velké odpady kalcia, hořčíku a draslíku.

Na rozdíl od kličkových diuretik dochází v místě působení thiazidových diuretik, tj. v distálním tubulu k reabsorpci sodných iontů násle-

dovaných pasivně vodou. Blokádou této reabsorpce thiazidem dochází k natriuréze, která je sledována pasivně vodou. Vzhledem k tomu, že však není porušen osmotický gradient dřene, je ve sběrném kanálku voda masivně reabsorbována. Natriuréza je v poměru k čisté vodě vyšší. Současně stimulují ADH a vyvolávají zvýšený pocit žízně proto thiazidy predisponují významněji k rozvoji hyponatremie (4, 5). Kombinace kalium šetřících diuretik (např. amilorid) s thiazidy riziko hyponatremie zvyšují. Retencí kalia výměnou za natrium amilorid i spironolakton sodný deficit prohlubují (6, 7).

„Thiazide-like“ hyponatremie je popsána i po podání jiných molekul, než výše diskutovaných diuretik. Například užívání kotrimoxazolu (sulfamethoxazol/trimetoprim) je spojováno nejen

s riziky rozvoje hyperkalemie, ale také hyponatremie. Hyponatremie je popisována zejména u pacientů vyžadujících vysokodávkové režimy (infekce způsobené *Pneumocystis jirovecii*, *Stenotrophomonas sp.*, *Burckholderia cepacia*) nebo u pacientů s renální insuficiencí, kdy nebyla redukována dávka a dochází ke kumulaci léčiva v organismu. Trimetoprim působí jako kalium šetřící diuretikum, které blokuje amiloridový sodný kanál v distální tubulu. Ztráta sodíku vede k hypovolemii a zvýšení sekrece ADH (8, 9). Velmi raritně je popisovaná také teofylinem indukovaná hyponatremie. Teofylin působí v proximální i distální části nefronu. Hladiny pohybující se nad horní mezí terapeutického optima (> 20 mg/l) predisponují nejen k rozvoji hyponatremie, ale také hypokalemie. (10, 11). Samotná hypokalemie může přispívat k hyponatremii, protože koncentrace sodíku je určována poměrem „vyměnitelných“, tj. osmoticky aktivních iontů sodíku a kalia k celkové vodě. Deplece kalia vede k přesunu sodíku do intracelulárního prostoru.

2) hypoosmolární hyponatremie způsobená retencí vody

Jednou z příčin rozvoje hyponatremie je nadměrný příjem vody. Nejrizikovější skupinou se sklonem k polydipsii jsou psychiatřičtí pacienti. Udává se, že až 6–20 % schizofreniků trpí kompulsivním popíjením čisté vody (12, 13). Pocit žízně je u těchto pacientů vystupňovaný také v důsledku podávání léků s tzv. anticholinergním účinkem, která způsobují suchost v ústech a na sliznicích. Pro snížení těchto nepříjemných nežádoucích účinků přijímají pacienti v průběhu dne velké množství čisté vody, která vede dilučním mechanismem k rozvoji hyponatremie. Léky vyvolaná polydypsie je velmi dobře popsána u tricyklických antidepresiv (imipramin, desipramin, amitriptylin, nortriptylin, dosulepin, maprotilin, mianserin) a antipsychotik skupiny fenotiazinů (chlorpromazin, levomepromazin). Mimo léky používané k terapii psychóz a depresí mohou pocit suchosti v ústech vyvolat také některá močová spasmolytika (např. tolterodin, oxybutinin) (14) a například agonisté dopaminu (levodopa, ropinirol, pramipexol) či samotná Parkinsonova choroba (15, 16).

Dalším mechanismem rozvoje polékové hyponatremie je SIADH (syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu), poškození

renální diluční kapacity. K tomuto poškození může docházet třemi základními mechanismy: a/ centrálním zvýšením sekrece ADH, b/ potenciací efektu endogenního ADH ve dřeni ledviny na úrovni renálních tubulů a c/ tzv. resetem osmostatu (tab. 2). Nutno myslet i na tzv. exogenní formu SIADH, například při terapii desmopresinem (DDAVP), vasopresinem a oxytocinem, které vedou ke zvýšení aktivity vasopresinových V2 (antidiuretických) receptorů. Hlavní indikací desmopresinu je noční pomočování dětí a léčba diabetes insipidus. Rozvoj hyponatremie po jeho podání téměř vždy znamená, že pacient dostává nepřiměřeně vysoké dávky.

K rozvoji polékové SIADH vede velké množství farmak. Nejrizikovější skupinu představují psychofarmaka a antiepileptika. Přesný mechanismus vzniku není jasný. U antidepresiv není přesná incidence známá. K poklesu natremie většinou dochází v průběhu prvního měsíce od začátku terapie a s časem se riziko snižuje. Po 3–6 měsících užívání již nebyl nalezen rozdíl mezi pacienty léčenými antidepresivy a pacienty bez této medikace. Jedná se o reverzibilní proces, kdy dochází po vysazení farmaka k normalizaci natremie do 2 týdnů. Mezi antidepresiva nejčastěji dávaná do souvislosti s rozvojem hyponatremie patří SSRI (citalopram, escitalopram, sertralín, paroxetin, fluvoxamin, fluvoxetin), SNRI (venlafaxin, duloxetin) (17, 18, 19) a inhibitory MAO (20). Naopak nejbezpečnější variantou se v současnosti jeví tzv. NaSSA (mirtazapin) (21), i když jsou publikována také kazuistická sdělení o mirtazapinem indukované hyponatremii (22). Klinická manifestace je nejčastější u seniorů, žen a při současném užívání diuretik. V současnosti neexistují praktické guidelines pro prevenci hyponatremie při nasazování antidepresiv. Jako vhodný postup může být doporučen 2–3 týdenní monitoring natremie po nasazení antidepresiva a u mírných forem v terénu praktického lékaře kontrola příjmu tekutin či mírné dosolování v úvodu terapie a sledování trendu. U hospitalizovaných pacientů s rozvojem těžké hyponatremie je nutné vždy hledat v historii délku podávání antidepresiva a pokud lze, pak rizikové léčivo z terapie vysadit. Pokud to není možné, zvolit alternativně mirtazapin s další přísnou monitorací natremie (23). S rozvojem hyponatremie na podkladě SIADH jsou dávána do souvislosti také antipsychotika I. (haloperidol, chlorpromazin, levomepromazin) a II. generace

(aripiprazol, risperidon, olanzapin, quetiapin, clozapin). Nejrizikovější období, podobně jako u antidepresiv, je prvních několik týdnů terapie (24). Významnou lékovou skupinou podílející se na rozvoji SIADH jsou antiepileptika, zejména karbamazepin a kyselina valproová. Poklesy natremie jsou popsány také při terapii levetiracetamem a lamotriginem, jejich incidence je však velmi nízká. Naopak hyponatremie způsobená karbamazepinem je jedním z nejčastějších důvodů pro ukončení terapie. Prevalence kolísá od 5–40 % léčených pacientů v závislosti na sledované populaci (věk), podávané dávce, nalezených plazmatických koncentracích a vstupních hodnotách natremie (25, 26). Mechanismus účinku je kombinovaný a představuje přímou centrální stimulaci produkce ADH spolu s potenciací efektu endogenního ADH ve dřeni ledviny (zvýšením exprese akvaporinů AQP2) a resetem osmostatu.

Mezi další riziková léčiva patří některá antineoplastika. Nejvýznamnější data poskytují vinkristin a vinblastin, které vedou z důvodů přímého toxického efektu na neurohypofýzu a hypothalamický systém ke ztrátě kontroly nad sekrecí ADH. Hyponatremie indukovaná cisplatinou (až 40 % léčených pacientů) je často spojená s hypomagnezemií, hypokalemií a hypokalcemií z důvodů vysokých renálních ztrát všech iontů. Tyto okolnosti vedou k úvahám, zda je příčinou hyponatremie rozvoj SIADH či cisplatinou indukovaná tubulární nekróza nebo kombinace obou vlivů. Dalšími léčivy zmiňovanými v souvislosti s rozvojem hyponatremie jsou alkylující látky cyklofosfamid a ifosfamid. Obě molekuly stimulují centrálně produkci ADH a současně i potencují ADH efekt na úrovni ledviny. Kromě těchto přímých toxických účinků je třeba mít na paměti i nutnost excesivního p. o. příjmu tekutin, aby se zabránilo rozvoji chemické cystitidy. Příjem vody vede dilučním mechanismem k dalšímu poklesu natremie, proto se doporučuje spíše i.v. hydratace fyziologickým roztokem (27). Dalším mechanismem přispívajícím k rozvoji hyponatremie po podávání chemoterapie je zvracení, které vede k extrarenálním ztrátám sodíku a představuje potentní stimul pro uvolnění ADH.

Rozvoj hyponatremie byl zaznamenán také po podání morfinu a dalších opioidů. Hyponatremie vzniká přímou centrální stimulací ADH a nepřímou stimulací sekrece ADH z důvodů zvracení či rozvoje hypotenze. NSAIDs snižují

exkreci vody potenciál ADH efektu na úrovni ledviny. Hyponatremie je důsledkem blokády syntézy prostaglandinů, které jsou fyziologickými antagonisty účinků ADH. Hyponatremie po NSAIDs není častá, představuje však další rizikový faktor pro její prohlubování při diagnóze SIADH.

Mezi raritní případy rozvoje polékové hyponatremie nutno zmínit ACEi, amlodipin, amiodaron, propafenon, inhibitory protonové pumpy, abusus amfetaminů, nikotinové náplasti. ACEi inhibují konverzi angiotensinu I na angiotensin II v periferních tkáních, nikoli v CNS. V CNS není produkce angiotensinu II (AT II) blokována. AT II stimuluje centrálně pocit žízně a vede k uvolnění ADH. Amiodaronem či propafenonem indukovaná hyponatremie na podkladě SIADH se objevuje většinou v prvních týdnech terapie v periodě syčení. Jsou popsána sdělení, kdy k rozvoji dochází až s odstupem 6 měsíců od začátku terapie (28). Hyponatremie po podání inhibitorů protonové pumpy je extrémně raritní záležitost. V literatuře je popsáno přibližně 9 kazuistických sdělení (29) a mechanismus vzniku není objasněn. Pravděpodobně souvisí spíše s rozvojem polékové nefropatie než SIADH. Zneužívání amfetaminů (EXTASE) vede k rozvoji těžké hyponatremie MDMA (3, 4, methylenedio-symethylamphetamine) z důvodů stimulované sekrece ADH v hypotalamu (30).

3) normosmolární a hyperosmolární hyponatremie

Pokud je hyponatremie normosmolární nebo hyperosmolární, jedná se o přítomnost tzv. neměřitelných osmoticky aktivních látek (např. manitol, etanol, metanol, propylenglykol, urea, glukóza, maltóza, radiokontrastní látky). Z rozdílu měřené a vypočtené osmolarity získáme tzv. osmolární gap, jehož hodnota > 10, ukazuje na přítomnost těchto látek v krvi. Kumulace osmoticky aktivních látek v extracelulárním kompartmentu vede k diluční hyponatremii. Dochází k přesunu vody z buněk do extracelulárního

prostoru ve směru osmotického gradientu. Takto vzniklá hyponatremie nevyžaduje léčbu, je však třeba řešit hyperosmolární stav narušující homeostázu vody a vedoucí postupně k rozvoji akutní nefrotoxicity.

Riziko diluční hyponatremie vzniká např. při excesivním podávání manitolu u edémů mozku, zejména u pacientů s renální insuficiencí. Osmolarita 20% manitolu je 1098 mOSM/l. Pokud se plasmatická koncentrace manitolu zvyšuje rychleji než je jeho renální clearance (rychlá nárazová dávka, vysoká dávka, renální insuficience), sérová osmolarita roste a dochází k indukci hyponatremie. Po podání intravenózního manitolu dochází při zvýšení jeho koncentrace o 100 mg/dl k poklesu sodných iontů o 1,6–2,6 mEq/l jako důsledek osmotické nálože, která indukuje pohyb vody z intracelulárního do extracelulárního kompartmentu.

S progresí renální insuficience dochází ke zvýšené kumulaci manitolu v plasmě. Při vzetupu plasmatické osmolarity nad 320 mOSM/l je třeba vždy počítat osmolární GAP a v případě, že přesáhne 55 a více (koncentrace manitolu > 1 000 mg/dl), další dávku manitolu nepodat a ukončit jeho podávání. K poškození ledvin dochází v průběhu 12 h až 7 dnů při denních dávkách přesahujících 200 g a kumulativních dávkách nad 1 100 g (31, 32, 33). U pacientů s normální funkcí ledvin a nepřekračujících doporučené denní dávky (0,15–0,2 g/kg 20% manitolu) vede naopak podávání manitolu k riziku hypernatremie v důsledku velkých osmotických ztrát vody v ledvinách.

Mezi další osmoticky aktivní látky patří propylenglykol. Ve farmaceutickém průmyslu je přidáván jako solvens do mnohých intravenózně podávaných léčiv. Příkladem mohou být některé injekční preparáty s diazepamem, urapidilem, fenytoinem, kotrimoxazolem, nitroglycerinem, esmololem, diklofenakem a další nebo plošná absorpce propylenglykolu při lokální aplikaci u těžkých popálenin. Je známý jeho potenciál

vyvolat diluční hyponatremii a raritně i laktátovou acidózu. Aby mohlo dojít ke klinické manifestaci, musí být tato léčiva podávána ve vysokých dávkách. Opatrnost je tedy na místě např. při podávání diazepam (APaurin inj) při léčbě alkoholového deliria (denní doporučené dávky až 80 mg) nebo při terapii pneumocystové pneumonie (kotrimoxazol v dávce 100 mg/kg/den). Riziko kumulace propylenglykolu a následné zvyšování OSMGAP je potencováno současnou renální insuficiencí, protože 45–50 % propylenglykolu se eliminuje renálně. Nelze zapomenout na intravenózní aplikaci imunoglobulinů, které se mohou podávat v 10% maltóze, která je osmoticky aktivní. V současnosti jsou na trhu v ČR obchodovány imunoglobuliny stabilizované glycinem.

Závěr

Zhodnocení a management hyponatremického pacienta zahrnuje vždy odběr podrobné lékové anamnézy. Hlavní příčinou polékové indukované hyponatremie je ztráta sodíkových iontů v důsledku terapie thiazidy, kalium šetřících diuretik a SIADH. Mezi nejrizikovější léčiva s potenciálem rozvoje SIADH patří karbamazepin, kyselina valproová, citalopram, sertralin a typická i atypická antipsychotika. Pro řešení polékové hyponatremie je zásadní správná diagnostika příčin. Např. hyperosmolární hyponatremie je zbytečně řešit vysazením citalopramu z terapie, protože SSRI způsobují SIADH. Základním předpokladem pro řešení polékových hyponatremie je znalost jejich potenciálu hyponatremii vyvolat a přesná znalost mechanismů, kterými ji dokáží vyvolat. Propojení patofyziologie vzniku hyponatremie s rizikovým léčivem by mělo vést k jednoznačné snaze o jeho eliminaci z lékové anamnézy pacienta. Znalost patofyziologických procesů a rizikových faktorů stojících za léky indukovanými hyponatremiemi tak představují základní předpoklady pro prevenci a časnou intervenci při jejich řešení.

LITERATURA

- Špaténková V, Škrábek P. Protokol diagnostiky a léčby hyponatremie a hypernatremie v neurointenzivní péči, *Cesk Slov Neurol*, 2015; 111(1): 34–37.
- Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Epidemiology of hyponatremia, *Semin Nephrol*, 2009; 29(3): 227–238.
- Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia, *Am J Med*, 2006; 119(7 A): 30–35.
- Hwang KS, Ho Kim G. Thiazide-Induced Hyponatremia, *Electrolyte Blood Press*. 2010; 8(1): 51–57.

- Spital A. Diuretic-induced hyponatremia. *Am J Nephrol*, 1999; 19: 447–452.
- Handler J. Well tolerated spironolactone related hyponatremia. *J Clin Hyper*, 2008; (10) 317–321.
- Van Assen S, Mudde AH. Severe hyponatremia in an amilorid/hydrochlorothiazid treated patient. *Neth J Med* 1999; 54: 108–113.
- Mori H, Kuroda Y, Imamura S, Toyoda A, Yoshida I, Kawakami M, Tabei K. Hyponatremia and/or hyperkalemia in

- patients treated with the standard dose of trimethoprim-sulfamethoxazole. *Intern Med*, 2003; 42: 665–669.
- Babayev R, Terner S, Chandra S, Radhakrishnan J, Mohan S. Trimethoprim-associated hyponatremia., *Am J Kidney Dis*. 2013; 62(6): 1188–1192.
- Dreier J, Porath A. Severe Hyponatremia Induced by Theophylline and Trimethoprim. *Arch Intern Med.*, 2001; 161(2): 291–292.
- Liberopoulos E, Alexandridis G, Christidis D, Elisaf M. SI-

- ADH and hyponatremia with theophylline. *Ann Pharmacother*, 2002; 36: 1180–1182.
12. Verghese C, de Leon J, Josiassen RC. Problems and progress in the diagnosis and treatment of polydipsia and hyponatremia. *Schizophr Bull*. 1996; 22: 455–464.
 13. Evenson RC, Jos CJ, Mallya AR. Prevalence of polydipsia among public psychiatric patients. *Psychol Rep*. 1987; 60: 803–807.
 14. Tan ECK, Lexomboon D, Sandborgh-Englund G, Haasum Y, Johnell K. Medications That Cause Dry Mouth As an Adverse Effect in Older People: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2018; 66(1): 76–84.
 15. SPC.
 16. Cersosimo MG, Raina GB, Calandra CR, Pellene A, Gutiérrez C, Micheli FE, Benarroch EE. Dry mouth: an overlooked autonomic symptom of Parkinson's disease. *J Parkinsons, Dis*. 2011; 1(2): 169–173.
 17. Movig KLL, Leufkens HGM, Lenderink AW, Egberts ACG. Serotonergic antidepressants associated with an increased risk for hyponatraemia in the elderly. *Eur J Clin Pharmacol*, 2002; 58: 143–148.
 18. Farmand S, Lindh J, Calissendorff J. Differences in associations of antidepressants and hospitalization due to hyponatremia. *Am J Med*, 2018; 131(1): 56–63.
 19. Gandhi S, Shariff SZ, Al-Jaishi A, Reiss JP, Mamdani MM, Hackam DG, Li L, McArthur E, Weir MA, Garg AX. Second-generation antidepressants and hyponatremia risk: a population-based cohort study of older adults. *Am J Kidney Dis*. 2017; 69: 87–96.
 20. Rose BD, Post TW. *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*, ed 5. New York, McGraw-Hill, 2001; 702.
 21. Mogi T, Yoshono A, Ikemoto G, Nomura S. Mirtazapine as an alternative for selective serotonin reuptake inhibitor induced syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Pharmacopsychiatry*, 2007; 40: 129–131.
 22. Cheah CY, Ladhams B, Fegan PG. Mirtazapine associated with profound hyponatremia: two case reports. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2008; 6: 91–95.
 23. Lien YH. Antidepressants and hyponatremia. *Am J Med*, 2018; 131(1): 7–8.
 24. NazAli S, Bazzano LA. Hyponatremia in association with second-generation antipsychotics: a systematic review of case reports. *Ochsner Journal*, 2018; 18: 230–235.
 25. Van Amelsvoort T, Bakshi R, Devaux CB, Schwabe S. Hyponatremia associated with carbamazepine and oxcarbazepine therapy: A review. *Epilepsia* 35; 181–188, 1994.
 26. Kuz GM, Manssourian A. Carbamazepine-induced hyponatremia: Assessment of risk factor. *Ann Pharmacother*. 2005; 39: 1943–1946.
 27. Bressler RB, Huston DP. Water intoxication following moderate-dose intravenous cyclophosphamide. *Arch Intern Med* 1985; 145: 548–549.
 28. Pham L, Shaer AJ, Marnejon T. Hyponatremia- a rare but serious complication of amiodarone: a case report and review of the literature. *Case rep Nephrol urol*, 2013; 3: 46–50.
 29. Brewster UC, Perazella MA: proton pump inhibitors and the kidney: Critical review. *Clin Nephrol*, 2007; 72: 65–72.
 30. Holden R, Jackson MA. Near-fatal hyponatremic coma due to vasopressin over-secretion after „extasy“ (3,4–methylendioxyamphetamine). *Lancet*, 1996; 347: 1052.
 31. Peters NA, Farrel LB, Smith JP. Hyperosmolar therapy for the treatment of cerebral edema. *US Pharm*, 2018; 43(1): 8–11.
 32. Fandino W. Understanding the physiological changes induced by mannitol: From the theory to the clinical practice in neuroanaesthesia. *J Neuroanaesthesiol Crit Care*, 2017; 4: 138–146.
 33. Nomani AZ1, Nabi Z, Rashid H, Janjua J, Nomani H, Majeed A, Chaudry SR, Mazhar AS. Osmotic nephrosis with mannitol: Review article. *Ren Fail*. 2014; 36: 1169–1176.

Současný pohled na podávání intravenózních imunoglobulinů u pacientů s toxickou epidermální nekrolýzou

Břetislav Lipový^{1,2}, Petra Bořilová Linhartová^{2,3,4,5,6}

¹Klinika popálenin a plastické chirurgie, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita a Fakultní nemocnice, Brno

²Ústav patologické fyziologie, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

³Ústav lékařské genetiky, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

⁴Stomatologická klinika, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita a Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno

⁵Klinika ústní, čelistní a obličejové chirurgie, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita a Fakultní nemocnice, Brno

⁶Ústav molekulární farmacie, Farmaceutická fakulta, Masarykova univerzita, Brno

Toxická epidermální nekrolýza je vzácné, život ohrožující onemocnění, které se dominantně manifestuje v oblasti kůže, ale velmi často dochází také k poškození sliznic. Základem klinické symptomatologie je patofyziologický proces, který způsobuje masivní apoptózu keratinocytů dominantně v oblasti dermo-epidermální junkce. Ta má za následek tvorbu buly a následné odlučování prakticky celé epidermis s expozicí dermis. Přesto, že doposud pravděpodobně nebyla objasněna komplexní patofyziologická podstata tohoto onemocnění, za dominantní dráhu vedoucí k výše popsanému stavu je považována interakce na úrovni Fas ligandu a Fas receptoru. Intravenózní imunoglobuliny patří mezi velmi potentní blokátory této vazby, a tedy také následné transmise signálu indukujícího apoptózu keratinocytů. V přehledové práci se pokusíme objasnit důvody, proč samotná terapie intravenózními imunoglobuliny nemusí být vždy úspěšná.

Klíčová slova: toxická epidermální nekrolýza, terapie, intravenózní imunoglobuliny, apoptóza, letalita.

The present perspective on the administration of intravenous immunoglobulins in patients with toxic epidermal necrolysis

Toxic epidermal necrolysis is a rare life-threatening disease dominantly manifesting on the skin but frequently affecting mucosa as well. The clinical symptomatology results from a pathophysiological process causing massive apoptosis of keratinocytes, dominantly those in the dermal-epidermal junction. This, in turn, leads to a formation of a bulla and a separation of practically the entire epidermis, exposing the dermis. Although the complex pathophysiological background of this disorder has not been fully clarified yet, the interaction at the level of the Fas ligand and Fas receptor is considered the dominant pathway leading to this condition. Intravenous immunoglobulins are among the most potent inhibitors of that bond and, in effect, of the subsequent transmission of the signal inducing the keratinocyte apoptosis. The presented review aims to clarify the reasons why the intravenous immunoglobulin therapy may sometimes fail.

Key words: toxic epidermal necrolysis, therapy, intravenous immunoglobulins, apoptosis, lethality.

Úvod

Toxická epidermální nekrolýza (TEN) je vzácné, život ohrožující onemocnění dominantně se manifestující v oblasti kůže a sliznic (1). Jedná

se o toxoalergickou reakci na přítomnost cizího antigenu, nejčastěji léku. Vzniká na podkladě hypersenzitivní reakce IV. typu (DTH, Delayed Type of Hypersensitivity) (2). Konkrétně se jedná

o Ivc podtyp (dominantně mediovaný cytotoxickými T-lymfocyty). K rozvoji typické klinické symptomatologie dochází v průběhu několika dní po indukci imunitního systému antigenem.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. RNDr. Petra Bořilová Linhartová, Ph.D., peta.linhartova@gmail.com
Ústav patologické fyziologie, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita
Kamenice 5, 62500 Brno

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm* 2020; 34(3): 135–141
Článek přijat redakcí: 20. 5. 2020
Článek přijat k publikaci: 21. 9. 2020

Jde o onemocnění, jehož incidence se podle řady epidemiologických studií pohybuje kolem 0,5-1,0 případů na milion obyvatel za rok a přímo úměrně stoupá s věkem pacientů (3, 4). Starší pacienti užívají oproti mladší populaci více léků, pravděpodobnost rozvoje tohoto syndromu se i proto v této věkové skupině zvyšuje. Vyšší incidence TEN je zaznamenána také u HIV pozitivních pacientů (5). Z dosud nejasného důvodu bývají TEN častěji postiženy ženy.

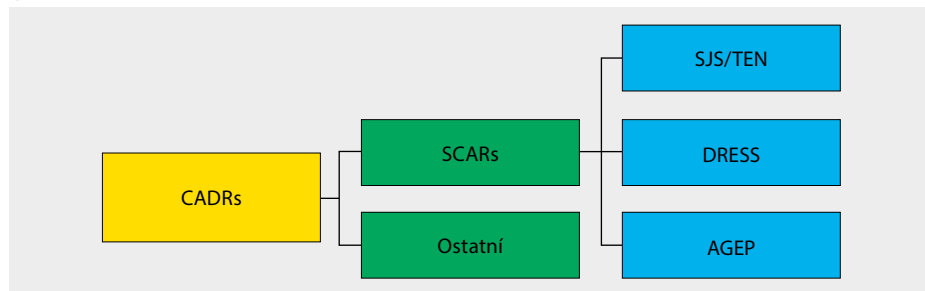
I když od popisu prvního případu TEN uplynulo již více než 60 let, stále nenacházíme společlivý terapeutický přístup k těmto pacientům. Výsledkem je neuspokojivě vysoká letalita pacientů s TEN (30 až 60 %), která se za celou dobu zásadním způsobem nezměnila. Došlo ovšem ke změně v příčinách úmrtí. Dříve pacienti umírali na progresi základního onemocnění, dnes umírají zejména na infekční komplikace vyplývající z charakteru terapie TEN. V terapii dominuje podávání imunosupresivních preparátů, a proto nepřekvapí výskyt širokého spektra potenciálně patogenních mikroorganismů (např. oportunní patogeny), které způsobují u těchto pacientů infekce v různých kompartmentech (6).

Existuje celá řada klasifikačních schémat TEN, která vychází z různých parametrů hodnocení, přesto jedno z nejuniverzálnějších bylo vytvořeno již v průběhu 90. let minulého století a je plně aplikovatelné i v dnešní době (obr. 1). Definuje skupinu závažných kožních vedlejších reakcí tzv. pryč (SCARs, Severe Cutaneous Adverse Reactions) jako podskupinu tzv. CADRs (Cutaneous Adverse Drug Reactions) (7, 8). Pro všechny zástupce ve skupině SCARs jsou typické tři znaky: 1) závažnost (vysoká letalita), 2) obtížná predikovatelnost, 3) frekventní asociace s užíváním léků. Zástupci skupiny SCARs jsou Stevens-Johnsonův syndrom (SJS), TEN, dále onemocnění označované jako DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) a AGEP (Acute Generalized Exanthematous Pustulosis).

Klinická manifestace

Základní klinickou manifestací je rozvoj kožní exfoliace, která je způsobena apoptózou dominantně lokalizovanou v oblasti dermo-epidermální junkce. Apoptotické keratinocyty je možno zaznamenat postupně také v dalších částech epidermis. Pro samotnou diagnózu TEN je nezbytné, aby rozsah exfoliace byl minimálně v rozsahu 30 % TBSA (Total Body Surface Area)

Obr. 1. Jedno z respektovaných klasifikačních schémat závažných bulózních onemocnění (CARDs – Cutaneous Adverse Drug Reactions, SCARs – Severe Cutaneous Adverse Reactions, SJS – Stevens-Johnsonův Syndrom, TEN – Toxická epidermální nekrolýza, DRESS – Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, AGEP – Acute Generalized Exanthematous Pustulosis) (7)



Obr. 2. Proces exfoliace při amplifikační fázi na pravé ruce s expozicí dermo-epidermální junkce spolu s postižením kožních adnex (foto archiv autora, publikováno se souhlasem pacienta)



Tab. 1. Vybrané stavy léčené pomocí intravenózních imunoglobulinů (26, 27)

Dermatologické indikace	Nedermatologické indikace
Toxická epidermální nekrolýza	Guillian-Barré syndrom
Chronická spontánní urtikarie	Syndrom toxického šoku
Dermatomyozitida a polymyozitida	Myasthenia gravis
Atopická dermatitida	Autoimunitní uveitida
Erythemamultiforme	Kawasaki syndrom
Systémový lupus erythematosus	Transplantace kostní dřeně
	Hemofilie
	Hemolytická anemie
	Primární a sekundární humorální imunodeficiency

(9, 10). Pokud je tento rozsah v rozmezí 10–30 %, jedná se o tzv. překryvný syndrom (overlap TEN). V případě, kdy je rozsah exfoliace do 10 %, jde o SJS. Tato skutečnost je velmi důležitá z pohledu prognózy pacienta. Velmi často jsou u těchto pacientů postiženy také sliznice. Jedná se jeden z velmi důležitých znaků v rámci diferenciální diagnózy mezi výše zmíněnými syndromy a např. stafylokokovým syndromem opažené kůže (SSSS, Staphylococcal Scalded Skin Syndrome), u kterého sliznice postiženy nikdy nejsou (11).

Primárně všechny kožní afekce, které vznikají v průběhu tohoto onemocnění, mají vždy poten-

ciál ke spontánní re-epitelizaci. Nicméně je nutno také poznamenat, že tento potenciál mohou velmi rychle ztratit, zejména z důvodů, které způsobují tzv. konverzi rány (změna charakteru rány se ztrátou schopnosti spontánní reepitelizace). V tomto případě se dramaticky mění samotná prognóza pacienta, protože v případě prohloubení úrovně postižení existuje pouze jedna možnost definitivního uzávěru původní exfoliované plochy, a tou je autotransplantace dermo-epidermálním štěpem. Klíčovým faktorem, který ovlivňuje pravděpodobnost konverze rány je přítomnost infekce (lokální i systémové). Vzhledem k chybějícímu kožnímu

krytu je lokální bariéra kompromitována, což klade důraz na precizně vedený wound-management. Bezprostředně po exfoliaci je v lůžku rány zaznamenán proces, který byl popsán i u jiných kožních defektů a je označován jako tzv. „race for the surface“ (12). Takto exfoliovaná plocha je sterilní, nicméně velmi rychle se kontaminuje/kolonizuje celou řadou potenciálně patogenních mikroorganismů. Vzhledem k tomu, že generační poločas prokaryontních organizmů je kratší, přerůstají v oblasti exfoliované plochy a zamezují tak správnému fázovému posunu v hojení rány, v tomto případě proliferaci a diferenciaci keratinocytů. S nárůstem rozsahu kožní exfoliace narůstá také pravděpodobnost infekčních komplikací a potenciálně i konverze rány. Proto je precizní mikrobiologická surveillance v nejrůznějších kompartmentech naprosto stěžejním úkonem prováděným u těchto pacientů (13). Jednotlivé ukázky klinické manifestace pacientů s TEN jsou znázorněny na obr. 2 a 3.

Patofyziologie TEN

Patofyziologie tohoto onemocnění je velmi komplikovaná, a nutno také dodat, stále ne zcela objasněná. Proto se v rámci následujícího textu zabýváme pouze tou částí patofyziologie TEN, která je relevantní z pohledu možné terapie intravenózními imunoglobuliny (IVIg).

Základním patofyziologickým podkladem pro toto onemocnění je indukce masivní apoptózy keratinocytů. V této souvislosti byly popsány dva systémy podílející se na rozvoji apoptózy – kaspázový a nekaspázový (14). Pro kaspázový systém apoptózy je charakteristická dráha, jež primárně aktivuje iniciační kaspázu (kaspáza 8) a následně jsou aktivovány vlastní, efektorové kaspázy (kaspáza 3, kaspáza 6 aj.) (15). Samotný kaspázový systém se spouští u pacientů s TEN buď vazbou specifického ligandu (FasL, CD95L) na receptor (FasR, nebo také CD95R, APO-1, TNFRSF6) nebo vazbou TNF α na specifický receptor (TNFR1, Tumor Necrosis Factor Receptor 1) (16, 17).

Vazba Fas ligandu na Fas receptor jako induktor a efektor apoptózy u pacientů s TEN

FasR je transmembránový protein typu I z rodiny TNF receptorů (18). Je exprimován na povrchu různých buněčných populací (mj. T-lymfocyty, keratinocyty) (19). Samotný receptor se skládá ze tří částí: extracelulární,

Obr. 3. Proces exfoliace při amplifikační fázi v oblasti zad a hýždí s expozicí dermo-epidermální junkce (foto archiv autora, publikováno se souhlasem pacienta)



Tab. 2. Nežádoucí účinky asociované s terapií intravenózními imunoglobuliny (31, 32)

Okamžité nežádoucí účinky	Pozdní nežádoucí účinky
Bolest hlavy	Migréna
Nauzea a zvracení	Aseptická meningitida
Průjem	Akutní renální selhání
Myalgie a artralgie	Hematologické komplikace
Hemolytická anemie	
Leukopenie, neutropenie, monocytopenie	
Zvýšená teplota, horečka	Plicní komplikace
(TRALI, Transfusion Related Acute Lung Injury)	
(ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome)	
Bolest na hrudi	Tromboembolické komplikace
(Arteriální a venózní trombóza)	
Anafylaktická reakce	Infarkt myokardu
Tachykardie a hypotenze	Hepatální dysfunkce
Kožní vyrážka	

transmembránové a intracelulární (cytosolické). Pro tento receptor existuje specifický ligand FasL (20). Jde o transmembránový protein typu II z rodiny TNF cytokinů, jedná se o biologický aktivní homotrimer. Na rozdíl od FasR je exprese FasL daleko přísněji kontrolována. FasL se vyskytuje na povrchu zralých Th lymfocytů (CD4+ T lymfocytů, pomocné T lymfocyty), na povrchu Tc lymfocytů (CD8+ T lymfocytů, cytotoxické T lymfocyty) se vyskytuje pouze v případě jejich aktivace. Vazba FasL na FasR se u pacientů s TEN uplatňuje jako jeden z nejdůležitějších patofyziologických pochodů ve vnější dráze aktivace kaspázového apoptotického mechanismu. Po aktivaci FasR se začne v intracelulárním prostoru postupně skládat komplex, který nese označení DISC (Death-Inducing Signaling Complex) a iniciuje proteolytickou kaspázovou aktivitu (21). Samotný DISC je multiproteinový komplex obsahující Death Receptor (DR), Fas-

-Associated protein with Death Domain (FADD, také označován jako MORT1) a prokaspázu, resp. iniciační kaspázu 8 (22).

I když je FasL exprimován na povrchu Th lymfocytů a také na aktivovaných Tc lymfocytech, základní interakcí, která je patofyziologickým podkladem TEN, se zdá být vazba FasL exprimovaných na povrchu keratinocytů (po mnohočetné stimulaci) na specifické vazebné místo FasR opět na keratinocytech (obr. 4). Tento patofyziologický proces, resp. FasR a FasL interakce mezi keratinocyty, by již mohla uspokojivě vysvětlit samotnou rozsáhlou kožní exfoliaci.

Terapeutické aplikace imunoglobulinů

IVIg jsou určeny zejména pro prevenci široké skupiny stavů, a také pro terapii vybraných onemocnění (autoimunitního charakteru). Jde tedy

o podání polyvalentních IgG protilátek, které byly získány z plasmy několika stovek až tisíců dárců.

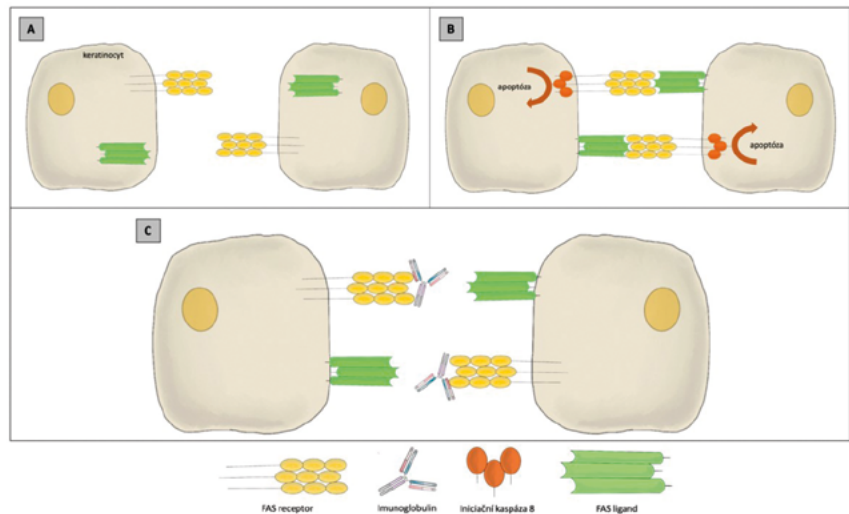
Již v roce 1952 popsal Bruton případ mladého muže s rekurentní sepsí, u kterého byla diagnostikována agamaglobulinemie (23). U tohoto pacienta byly aplikovány opakovaně dávky IVIg. Došlo k navýšení hodnot imunoglobulinů v séru a redukci případů sepse. Dominující forma administrace byla intramuskulární injekce (IMlg). Protože touto cestou bylo možné podání pouze nižších koncentrací imunoglobulinů a aplikace byla pro pacienty bolestivá, následně se přešlo k podávání subkutánnímu (SClg) (24). V roce 1981 publikoval Imbach revoluční pohled na podávání intravenózních imunoglobulinů. Jednalo se o skupinu pacientů, kteří byli léčeni pro agamaglobulinemii (substituční terapie) (25). V souboru byli také pacienti, kteří trpěli různou formou trombocytopenie (akutní, chronická, intermitentní). Po aplikaci IVIg došlo u těchto pacientů k výraznému zlepšení nejen z pohledu substituce agamaglobulinemie event. hypogamaglobulinemie, ale také v rámci terapie trombocytopenie. Úspěch IVIg v terapii idiopatické trombocytopenické purpury otevřel nečekané možnosti v terapii širokého spektra autoimunitních a zánětlivých onemocnění (tab. 1) (26, 27).

Nežádoucí účinky asociované s terapií IVIg

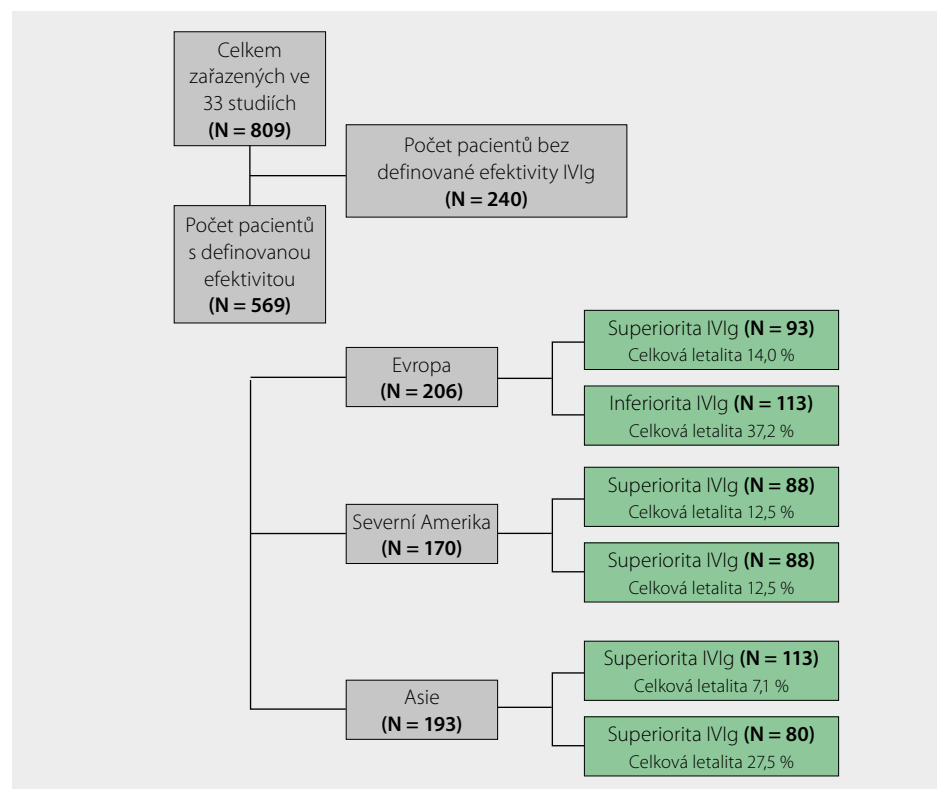
Podání imunoglobulinů je dnes považováno za bezpečnou formu terapie imunodeficitních a autoimunitních onemocnění. Přesto jsou reportovány nežádoucí reakce spojené s aplikací imunoglobulinů. Incidence v literatuře se pohybuje v rozmezí 1–81 % (nejčastěji mezi 30–40 %) (28, 29). Drtivá většina nežádoucích reakcí je jen mírná a reverzibilní. Řada autorů se shoduje na tom, že za nežádoucí účinky mohou jak aspekty, které se týkají samotného preparátu obsahujícího imunoglobuliny (rychlost infuze, celkové množství podaných imunoglobulinů), tak také aspekty týkající se pacienta (komorbidity, současně užívané léky apod.). Obecně riziko nežádoucích účinků narůstá, pokud je podávána vyšší dávka (≥ 2 g/kg/cyklu) a rychlost infuze ($\geq 0,5$ ml/kg/h) (30).

Jedno z nejčastějších dělení nežádoucích účinků spojených s podáváním imunoglobulinů reflektuje časovou relevanci. Takto se rozdělují nežádoucí účinky na okamžité (bezprostřední) a pozdní (tab. 2) (31, 32).

Obr. 4. Schéma znázorňující vazbu mezi Fas receptorem (FasR) a Fas ligandem (FasL) keratinocytů a její blokace intravenózními imunoglobuliny (IVIg). A) Normální stav, kdy na povrchu keratinocytů jsou exprimovány pouze FasR. B) Stav, kdy exprese FasL vede k vazbě na FasR a apoptóze buňky. C) Možnosti ovlivnění vazby mezi FasR a FasL keratinocytů pomocí IVIg



Obr. 5. Kumulativní analýza studií znázorněných v tab. 3 dle celkového počtu pacientů na jednotlivých kontinentech, u nichž byla nebo nebyla prokázána superiorita intravenózních imunoglobulinů (IVIg) ve srovnání s komparátorem (SOC, Standard of Care) (37–69)



Bezprostřední nežádoucí reakce způsobené IVIg administrací jsou obvykle mírné a rychle mizí. Klasicky imitují symptomy podobné chřipce („flu-like symptoms“). Tyto reakce se vyskytují buď v průběhu infuze nebo většinou do 30 minut po ukončení infuze (33, 34). Jejich přesná etiologie zůstává zatím nejistá, ale pravděpodobně se na něm podílí agregace IgG a aktivace komplementu. Pozdní komplikace

bývají většinou závažnější. Zahrnují celou řadu stavů, které bezprostředně ohrožují pacienta na životě. Typickým příkladem je akutní renální selhání nebo tromboembolické komplikace (35, 36). Zpravidla se tyto komplikace projevují až s odstupem několika dní po ukončení podávání infuze. Většina těchto reakcí má nějakou souvislost s hyperosmolaritou podávaného preparátu (30).

Doposud nebyla publikována žádná práce shrnující výskyt nežádoucích účinků u pacientů s TEN. U těchto pacientů může být navíc celá řada stavů jen těžce identifikovatelná (horečka, tachykardie, hypotenze nebo kožní vyrážka). U TEN pacientů může být také vyšší riziko rozvoje akutního renálního selhání zejména při rozvoji septických komplikací, tzv. „capillary-leak“ syndromu a neadekvátní tekutinové resuscitaci nebo vyšší riziko plicních komplikací v závoslosti na tíži poškození endotelu dýchacích cest. Navíc tito pacienti mohou mít také vyšší pohotovost k rozvoji tromboembolických komplikací. Podávání IVlg toto riziko zvyšuje.

IVlg v terapii TEN

V terapii pacientů s TEN se používá výhradně intravenózní podávání imunoglobulinů. Viard et al. dokumentoval v roce 1998 jako první efektivitu IVlg u pacientů s TEN (37). Použití IVlg v terapii pacientů s TEN má své logické zdůvodnění. Kompetitivní vazbou na FasR znemožňuje indukci apoptózy právě navázáním FasL. Otázka, která není dodnes dořešena, je, jaká koncentrace IVlg a v jakém schématu by měla být pacientům s TEN aplikována. Pacienti ve většině studií obdrželi od 0,2–0,75 g/kg za den (po dobu 3–5 dní). Nejsou ovšem výjimkou ani studie, ve kterých pacienti obdrželi až 4 g/kg t. hm. za den (38).

I přestože koncem 90. let minulého století vzbudila tato terapie velikou euforii, v následných studiích a meta-analýzách jednoznačně nepotvrdili efektivitu tohoto léčebného konceptu. Hlavním problémem je, že řada studií, v nichž pacienti dostali IVlg, je velmi těžko srovnatelná, a to kvůli rozdílným terapeutickým protokolům. Navíc se uvádí, že terapie IVlg nepřináší žádný signifikantní význam v redukci letality pacientů s TEN. V tab. 3 jsou shrnuty nejdůležitější studie zaměřené na efektivitu podání IVlg v terapii pacientů s TEN (ev. SJS a overlap TEN syndromem) za posledních 22 let. Kumulativní analýza těchto studií dle geografické příslušnosti studované populace je uvedena na obr. 5 (37–69).

Jedna z poměrně recentních prací, která se zabývá metaanalýzou dat různých konceptů systémové imunomodulace u pacientů se SJS a TEN byla publikována v roce 2017 (70). Tato metaanalýza zahrnuje celkem 96 randomizovaných a nerandomizovaných studií s celkovým počtem 3248 pacientů. Z výsledků této studie vyplývá, že z pohledu imunomodulační terapie je nadějně systémové podání kortikosteroidů

Tab. 3. Přehled studií zaměřených na efektivitu podání intravenózních imunoglobulinů (IVlg) v terapii pacientů s toxickou epidermální nekrolýzou (TEN), ev. Stevens-Johnsonovým syndromem (SJS) a overlap TEN syndromem

Citace	Rok*	Počet pacientů	Detaily IVlg protokolu	Efektivita
Viard et al. (37)	1998	10 (TEN)	0,2–0,75 g/kg (4 dny)	ANO
Stella et al. (39)	2001	9 (SJS, overlap, TEN)	0,6–0,7 g/kg (4 dny)	ANO
Tristani-Firouzi et al. (40)	2002	8 (TEN)	0,5–0,75 g/kg (4–7 dní)	ANO
Bachot et al. (41)	2003	34 (SJS, overlap, TEN)	2 g/kg (2 dny)	NE
Campione et al. (42)	2003	10 (overlap, TEN)	400 mg/kg (5 dny)	ANO
Trent et al. (43)	2003	16 (overlap, TEN)	0,4–1,0 g/kg (4 dny)	ANO
Prins et al. (44)	2003	48 (overlap, TEN)	0,2–2,9 g/kg (1–5 dní)	ANO
Al-Mutairi et al. (45)	2004	12 (TEN)	0,5–1,0 g/kg (4v5 dní)	ANO
Brown et al. (46)	2004	24 (TEN)	0,4 g/kg (4 dny)	NE
Shortt et al. (47)	2004	16 (overlap)	0,7 g/kg (4 dny)	ANO
Kim et al. (48)	2005	14 (TEN)	1,6–2,0 g/kg (NS)	ANO
Lissia et al. (49)	2005	5 (TEN)	2,25 g/kg (6 dní)	ANO
Mangla et al. (50)	2005	10 (TEN)	0,05–0,1 g/kg (5 dní)	ANO
Tan et al. (51)	2005	12 (overlap, TEN)	1,5–2,0 g/kg (NS)	ANO
Yeung et al. (52)	2005	6 (SJS, overlap, TEN)	1 g/kg (3 dny)	NE
Yip et al. (53)	2005	10 (TEN)	2 g/kg (2 dny)	NE
Imahara et al. (54)	2006	41 (TEN)	NS	NE
Paquet et al. (55)	2006	6 (TEN)	1 g/kg (3 dny)	ANO
Gravante et al. (56)	2007	17 (SJS, overlap, TEN)	0,4 g/kg (5 dny)	NE
Stella et al. (57)	2007	23 (SJS, overlap, TEN)	0,7 g/kg (4 dny)	ANO
Cartotto et al. (58)	2008	61 (SJS, overlap, TEN)	0,7 g/kg (4 dny)	NE
Dorafshar et al. (59)	2008	17 (TEN)	NS	NE
Schneck et al. (60)	2008	35 (SJS, overlap, TEN)	1,9 g/kg (1–7 dní)	NE
Rajaratnam et al. (61)	2010	15 (TEN)	0,4–1,0 g/kg (1–7 dní)	ANO
Atzori et al. (62)	2012	15 (SJS, overlap, TEN)	2 g/kg (NS)	ANO
Firoz et al. (38)	2012	23 (TEN)	4 g/kg (3 dny)	NE
Zhu et al. (63)	2012	39 (TEN)	2 g/kg (5 dny)	ANO
Jagadeesan et al. (64)	2013	18 (TEN)	0,2–0,5 g/kg kumulativně	ANO
Lee et al. (65)	2013	64 (overlap, TEN)	0,62 ± 0,24 g/kg (4 dny)	NE
Aihara et al. (66)	2015	8 (SJS, TEN)	0,4 g/kg (5 dny)	ANO
Lalosevic et al. (67)	2015	6 (TEN)	2 g/kg (2-5 dní)	NE
Yang et al. (68)	2019	156 (SJS, overlap, TEN)	0,4 g/kg (5 dní)	NS
Krajewski et al. (69)	2019	21 (TEN)	0,5–1,0 g/kg (NS)	NE

* rok publikace studie

nebo cyklosporinu A. V případě kortikosteroidů se jedná o poměrně zajímavé zjištění, protože jejich podání je dnes všeobecně nedoporučováno. Naopak podání IVlg nebylo doprovázeno zvýšením přežíváním pacientů. Sami autoři přesto udávají několik zásadních limitací studie, řada z nich je diskutována v následujícím textu.

Potenciální důvody nejednoznačných výsledků hodnotících efektivitu IVlg u pacientů s TEN

Jak je patrné z tab. 3 a obr. 5, zhodnocení efektivitu IVlg u pacientů s TEN (overlap TEN, SJS) není jednoznačné. Otázkou stále zůstává: Co je důvodem diskrepance výsledků studií zaměřených na hodnocení efektivitu IVlg terapie u pacientů s TEN? Potenciálních odpovědí s možným vysvětlením se nabízí hned několik:

- Jedná se o velmi malé skupiny pacientů a většinou monocentrické studie.
- U většiny studií se jednalo o retrospektivní design.
- U řady studií nebylo specifikováno, jakým způsobem probíhala diagnostika syndromu (chybí data, jestli byla diagnostika pouze podle klinické symptomatologie, nebo byla také provedena histopatologická konfirmace, která je nezbytná pro určení definitivní diagnózy).
- Ve většině studií jsou zahrnuti nejen pacienti s TEN, ale také pacienti s diagnózou SJS, ev. overlap TEN syndromu, kteří mají obecně lepší prognózu, a jejich počet byl variabilní.
- Ve studiích se vyskytují heterogenní kohorty pacientů – děti, dospělí nebo všechny věkové skupiny.
- Je zaznamenána výrazná variabilita v dávkovacím schématu IVlg (koncentrace IVlg

v jednom cyklu, celkový počet dní, kumulativní dávka).

- Řada pacientů zařazených ve studiích dostávala další preparáty ovlivňující prognózu (např. kortikosteroidy) v opět variabilní dávce a celkové době podávání.
- Rozdíly v odpovídatosti na terapii IVIg mezi populacemi mohou být důsledkem interpopulační variability (71).
- U pacientů zařazených do těchto studií nebyl deterninován jejich imunogenetický profil, resp. jejich vrozená predispozice k expresi genů pro FasR, FasL aj.

Závěr

Od zavedení IVIg do systémové terapie pacientů s TEN uplynulo již více než 20 let. Prvotní

nadšení z efektivity terapeutického konceptu založeného právě na aplikaci IVIg koncem 90. let minulého století se bohužel v následujících letech nepotvrdilo. Přesto si myslíme, že použití IVIg u těchto pacientů má své místo a v určité fázi dynamiky onemocnění se zdá být podání IVIg naprosto esenciální (pokud dojde k progresi a rozvoji jisté autonomie periferie, tedy patologické interakci mezi jednotlivými keratinocyty).

Primárně probíhá onemocnění spíše centrálně (v patofyziologii je akcentována role CD4+ a CD8+ T lymfocytů) při vstupu do amplifikační fáze dochází k rozvoji interakce FasR a FasL mezi jednotlivými keratinocyty a IVIg dnes představuje jedinou známou kauzální terapii této interakce.

Pochopitelně je nutno mít na paměti, že izolované terapie pouhým IVIg nemusí vést k úspěchu

zejména z důvodu aktivace dalších patofyziologických drah, se kterými již IVIg neinteraguje.

Zdá se, že čím více toho o patofyziologickém pozadí TEN víme, tím se otevírá více a více kontroverzí, na které bude nutno hledat další odpovědi. Vzhledem k tomu, že se jedná o extrémně raritní onemocnění, tak pravděpodobně na robustní data, vedoucí k objasnění etiopatogeneze onemocnění a uspokojivým terapeutickým doporučením, budeme muset čekat velmi dlouho.

Poděkování: Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena. Tato publikace byla podpořena z prostředků poskytnutých Lékařskou fakultou MU juniorskému výzkumníkovi Břetislavu Lipovému (ROZV/00/LF/2020) a za podpory grantu MZČR-RVO (FNBr, Sup 25/20).

LITERATURA

1. Chave TA, Mortimer NJ, Sladden MJ, Hall AP, Hutchinson PE. Toxic epidermal necrolysis: current evidence, practical management and future directions. *Br J Dermatol.* 2005; 153(2): 241–253.
2. Cher DJ, Mosmann TR. Two types of murine helper T cell clone. II. Delayed-type hypersensitivity is mediated by TH1 clones. *J Immunol.* 1987; 138(11): 3688–3694.
3. Ventura F, Fracasso T, Leoncini A, Gentile R, de Stefano F. Death caused by toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). *J Forensic Sci.* 2010; 55(3): 839–841.
4. Schöpf E, Stühmer A, Rzany B, Victor N, Zentgraf R, Kapp JF. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. An epidemiologic study from West Germany. *Arch Dermatol.* 1991; 127(6): 839–842.
5. Saïag P, Caumes E, Chosidow O, Revuz J, Roujeau JC. Drug-induced toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome) in patients infected with the human immunodeficiency virus. *J Am Acad Dermatol.* 1992; 26(4): 567–574.
6. Lipový B, Holoubek J, Hanslianová M, Cvanová M, Klein L, Grosseová I, Zajíček R, Bukovčan P, Koller J, Baran M, Lengyel P, Eimer L, Jandová M, Košťál M, Brychta P; Celeste Study Group. Toxic epidermal necrolysis data from the Celeste multinational registry. Part I: Epidemiology and general microbiological characteristics. *Burns.* 2018; 44(6): 1551–1560.
7. Roujeau JC. Severe cutaneous adverse reactions to drugs (SCAR): definitions, diagnostic criteria, genetic predisposition. *Dermatol Sinica.* 2009; 27(2): 203–209.
8. Kelly JP, Auquier A, Rzany B, Naldi L, Bastuji-Garin S, Correia O, Shapiro S, Kaufman DW. An international collaborative case-control study of severe cutaneous adverse reactions (SCAR). Design and methods. *J Clin Epidemiol.* 1995; 48(9): 1099–1108.
9. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol.* 1993; 129(1): 92–96.
10. Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: Part I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 69(2): 173.e1–13; quiz 185–186.
11. Lipový B, Brychta P, Chaloupková Z, Suchánek I. Staphylococcal scalded skin syndrome in the Czech Republic: an epidemiological study. *Burns.* 2012; 38(2): 296–300.
12. Grístina AG, Naylor P, Myrvik Q. Infections from biomaterials and implants: a race for the surface. *Med Prog Technol.* 1988–1989; 14(3–4): 205–224.
13. Lipový B, Holoubek J, Hanslianová M, Cvanová M, Klein L, Grosseová I, Zajíček R, Bukovčan P, Koller J, Baran M, Lengyel P, Eimer L, Jandová M, Košťál M, Brychta P; CELESTE Study Group. Toxic epidermal necrolysis data from the CELESTE multinational registry. Part II: Specific systemic and local risk factors for the development of infectious complications. *Burns.* 2018; 44(6): 1561–1572.
14. Šrámek M. Apoptóza, mechanismy, metody studia. Brno, 2010. Bakalářská práce (Bc.). Masarykova univerzita, Přírodovědecká fakulta, Ústav experimentální biologie, Oddělení genetiky a molekulární biologie, 2010-06-21.
15. Cecconi F, Alvarez-Bolado G, Meyer BI, Roth KA, Gruss P. Apaf1 (CED-4 homolog) regulates programmed cell death in mammalian development. *Cell.* 1998; 94(6): 727–737.
16. Locksley RM, Killeen N, Lenardo MJ. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. *Cell.* 2001; 104(4): 487–501.
17. Lavrik IN, Krammer PH. Regulation of CD95/Fas signaling at the DISC. *Cell Death Differ.* 2012; 19(1): 36–41.
18. Lipový B. Toxická epidermální nekrolýza: Současný pohled na problematiku a zhodnocení efektivity vlastního konceptu použitého při selhání primární léčby. Brno, 2018. Habilitační práce (doc.). Masarykova univerzita, Lékařská fakulta, 2018-10-02.
19. Strasser A, Jost PJ, Nagata S. The many roles of FAS receptor signaling in the immune system. *Immunity.* 2009; 30(2): 180–192.
20. Ashkenazi A, Dixit VM. Death receptors: signaling and modulation. *Science.* 1998; 281(5381): 1305–1308.
21. Kischkel FC, Hellbardt S, Behrmann I, Germer M, Pawlita M, Krammer PH, Peter ME. Cytotoxicity-dependent APO-1 (Fas/CD95)-associated proteins form a death-inducing signaling complex (DISC) with the receptor. *EMBO J.* 1995; 14(22): 5579–5588.
22. Sprick MR, Weigand MA, Rieser E, Rauch CT, Juo P, Blenis J, Krammer PH, Walczak H. FADD/MORT1 and caspase-8 are recruited to TRAIL receptors 1 and 2 and are essential for apoptosis mediated by TRAIL receptor 2. *Immunity.* 2000; 12(6): 599–609.
23. Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics.* 1952; 9(6): 722–728.
24. Anterasian C, Duong R, Gruenemeier P, Ernst C, Kitsen J, Geng B. Quality of Life Differences for Primary Immunodeficiency Patients on Home SCIG versus IVIG. *J Clin Immunol.* 2019; 39(8): 814–822.
25. Imbach P, Barandun S, Baumgartner C, Hirt A, Hofer F, Wagner HP. High-dose intravenous gammaglobulin therapy of refractory, in particular idiopathic thrombocytopenia in childhood. *Helv Paediatr Acta.* 1981; 36(1): 81–86.
26. Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, Ballow M, Berger M, Bonilla FA, Buckley R, Chinen J, El-Gamal Y, Mazer BD, Nelson RP Jr, Patel DD, Secord E, Sorensen RU, Wasserman RL, Cunningham-Rundles C. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: S525–S553.
27. Jolles S, Sewell WAC, Misbah SA. Clinical uses of intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol* 2005; 142(1): 1–11.
28. Brennan VM, Salomé-Bentley NJ, Chapel HM, Immunology Nurses Study. Prospective audit of adverse reactions occurring in 459 primary antibody-deficient patients receiving intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol* 2003; 133(2): 247–251.
29. Dashti-Khavidaki S, Aghamohammadi A, Farshadi F, Movahedi M, Parvaneh N, Poulati N, Moazzami K, Cheraghi T, Mahdavi SA, Saghafi S, Heydari G, Abdollahzade S, Rezaei N. Adverse reactions of prophylactic intravenous immunoglobulin; a 13-year experience with 3004 infusions in Iranian patients with primary immunodeficiency diseases. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2009; 19(2): 139–145.
30. Katz U, Achiron A, Sherer Y, Shoenfeld Y. Safety of intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy. *Autoimmun Rev* 2007; 6(4): 257–259.
31. Pierce LR, Jain N. Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin. *Transfus Med Rev* 2003; 17(4): 241–251.
32. Orbach H, Katz U, Sherer Y, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin: adverse effects and safe administration. *Clin Rev Allergy Immunol* 2005; 29(3): 173–184.
33. Knezevic-Maramica I, Kruskall MS. Intravenous immune globulins: an update for clinicians. *Transfusion* 2003; 43(10): 1460–1480.
34. Orbach H, Katz U, Sherer Y, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin: adverse effects and safe administration. *Clin Rev Allergy Immunol* 2005; 29(3): 173–184.
35. Funk MB, Gross N, Gross S, Hunfeld A, Lohmann A, Gueynay S, Hanschmann KM, Keller-Stanislawski B. Thromboembolic events associated with immunoglobulin treatment. *Vox Sang* 2013; 105(1): 54–64.
36. Marie I, Maurey G, Hervé F, Hellot MF, Levesque H. Intravenous immunoglobulin-associated arterial and venous thrombosis; report of a series and review of the literature. *Br J Dermatol* 2006; 155(4): 714–721.
37. Viard I, Wehrli P, Bullani R, Schneider P, Holler N, Salomon D, Hunziker T, Saurat JH, Tschopp J, French LE. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intra-

- venous immunoglobulin. *Science* 1998; 282(5388): 490–493.
38. Firoz BF, Henning JS, Zarzabal LA, Pollock BH. Toxic epidermal necrolysis: five years of treatment experience from a burn unit. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67(4): 630–635.
 39. Stella M, Cassano P, Bollero D, Clemente A, Giorio G. Toxic epidermal necrolysis treated with intravenous high-dose immunoglobulins: our experience. *Dermatology* 2001; 203(1): 45–49.
 40. Tristani-Firouzi P, Petersen MJ, Saffle JR, Morris SE, Zone JJ. Treatment of toxic epidermal necrolysis with intravenous immunoglobulin in children. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47(4): 548–552.
 41. Bachot N, Revuz J, Roujeau JC. Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a prospective noncomparative study showing no benefit on mortality or progression. *Arch Dermatol* 2003; 139(1): 33–36.
 42. Campione E, Marulli GC, Carrozzo AM, Chimenti MS, Costanzo A, Bianchi L. High-dose intravenous immunoglobulin for severe drug reactions: efficacy in toxic epidermal necrolysis. *Acta DermVenereol* 2003; 83(6): 430–432.
 43. Trent JT, Kirsner RS, Romanelli P, Kerdel FA. Analysis of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis using Scorten: The University of Miami Experience. *Arch Dermatol* 2003; 139(1): 39–43.
 44. Prins C, Kerdel FA, Padilla RS, Hunziker T, Chimenti S, Viard I, Mauri DN, Flynn K, Trent J, Margolis DJ, Saurat JH, French LE. Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins: multicenter retrospective analysis of 48 consecutive cases. *Arch Dermatol* 2003; 139(1): 26–32.
 45. Al-Mutairi N, Arun J, Osama NE, Amr Z, Mazen AS, Ibtisam el-A, Nazeha el-B. Prospective, noncomparative open study from Kuwait of the role of intravenous immunoglobulin in the treatment of toxic epidermal necrolysis. *Int J Dermatol* 2004; 43(11): 847–851.
 46. Brown KM, Silver GM, Halerz M, Walaszek P, Sandroni A, Gamelli RL. Toxic epidermal necrolysis: does immunoglobulin make a difference? *J Burn Care Rehabil* 2004; 25(1): 81–88.
 47. Shortt R, Gomez M, Mittman R, Cartotto R. Intravenous immunoglobulin does not improve outcome in toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil* 2004; 25(3): 246–255.
 48. Kim KJ, Lee DP, Suh HS, Lee MW, Choi JH, Moon KC, Koh JK. Toxic epidermal necrolysis: analysis of clinical course and SCORTEN-based comparison of mortality rate and treatment modalities in Korean patients. *Acta Derm Venereol* 2005; 85(6): 497–502.
 49. Lissia M, Figus A, Rubino C. Intravenous immunoglobulins and plasmapheresis combined treatment in patients with severe toxic epidermal necrolysis: preliminary report. *Br J Plast Surg* 2005; 58(4): 504–510.
 50. Mangla K, Rastogi S, Goyal P, Solanki RB, Rawal RC. Efficacy of low dose intravenous immunoglobulins in children with toxic epidermal necrolysis: an open uncontrolled study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2005; 71(6): 398–400.
 51. Tan AW, Thong BY, Yip LW, Chng HH, Ng SK. High-dose intravenous immunoglobulins in the treatment of toxic epidermal necrolysis: an Asian series. *J Dermatol* 2005; 32(1): 1–6.
 52. Yeung CK, Lam LK, Chan HH. The timing of intravenous immunoglobulin therapy in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30(5): 600–602.
 53. Yip LW, Thong BY, Tan AW, Khin LW, Chng HH, Heng WJ. High-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of toxic epidermal necrolysis: a study of ocular benefits. *Eye (Lond)* 2005; 19(8): 846–853.
 54. Imahara SD, Holmes JH 4th, Heimbach DM, Engrav LE, Honari S, Klein MB, Gibran NS. SCORTEN overestimates mortality in the setting of a standardized treatment protocol. *J Burn Care Res* 2006; 27(3): 270–275.
 55. Paquet P, Kaveri S, Jacob E, Pirson J, Quatresooz P, Piérard GE. Skin immunoglobulin deposition following intravenous immunoglobulin therapy in toxic epidermal necrolysis. *Exp Dermatol* 2006; 15(5): 381–386.
 56. Gravante G, Delogo D, Marianetti M, Trombetta M, Esposito G, Montone A. Toxic epidermal necrolysis and Steven Johnson syndrome: 11-years experience and outcome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2007; 11(2): 119–127.
 57. Stella M, Clemente A, Bollero D, Rizzo D, Dalmaso P. Toxic epidermal necrolysis (TEN) and Stevens-Johnson syndrome (SJS): experience with high-dose intravenous immunoglobulins and topical conservative approach. A retrospective analysis. *Burns* 2007; 33(4): 452–459.
 58. Cartotto R, Mayich M, Nickerson D, Gomez M. SCORTEN accurately predicts mortality among toxic epidermal necrolysis patients treated in a burn center. *J Burn Care Res* 2008; 29(1): 141–146.
 59. Dorafshar AH, Dickie SR, Cohn AB, Aycock JK, O'Connor A, Tung A, Gottlieb LJ. Antishear therapy for toxic epidermal necrolysis: an alternative treatment approach. *Plast Reconstr Surg* 2008; 122(1): 154–160.
 60. Schneck J, Fagot JP, Sekula P, Sossolas B, Roujeau JC, Mockenhaupt M. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58(1): 33–40.
 61. Rajaratnam R, Mann C, Balasubramaniam P, Marsden JR, Taibjee SM, Shah F, Lim R, Papini R, Moiemien N, Lewis H. Toxic epidermal necrolysis: retrospective analysis of 21 consecutive cases managed at a tertiary centre. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35(8): 853–862.
 62. Atzori L, Pinna AL, Mantovani L, Ferreli C, Pau M, Mulargia M, Aste N. Cutaneous adverse drug reactions to allopurinol: 10 year observational survey of the dermatology department—Cagliari University (Italy). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26(11): 1424–1430.
 63. Zhu QY, Ma L, Luo XQ, Huang HY. Toxic epidermal necrolysis: performance of SCORTEN and the score-based comparison of the efficacy of corticosteroid therapy and intravenous immunoglobulin combined therapy in China. *J Burn Care Res* 2012; 33(6): e295–e308.
 64. Jagadeesan S, Sobhanakumari K, Sadanandan SM, Ravindran S, Divakaran MV, Skaria L, Kurien G. Low dose intravenous immunoglobulins and steroids in toxic epidermal necrolysis: a prospective comparative open-labelled study of 36 cases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2013; 79(4): 506–511.
 65. Lee HY, Lim YL, Thirumoorthy T, Pang SM. The role of intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis: a retrospective analysis of 64 patients managed in a specialized centre. *Br J Dermatol* 2013; 169(6): 1304–1309.
 66. Aihara M, Kano Y, Fujita H, Kambara T, Matsukura S, Katayama I, Azukizawa H, Miyachi Y, Endo Y, Asada H, Miyagawa F, Morita E, Kaneko S, Abe R, Ochiai T, Sueki H, Watanabe H, Nagao K, Aoyama Y, Sayama K, Hashimoto K, Shiohara T. Efficacy of additional i.v. immunoglobulin to steroid therapy in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Dermatol* 2015; 42(8): 768–777.
 67. Lalosevic J, Nikolic M, Gajic-Veljic M, Skiljevic D, Medenica L. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a 20-year single-center experience. *Int J Dermatol* 2015; 54(8): 978–984.
 68. Yang L, Shou YH, Li F, Zhu XH, Yang YS, Xu JH. Retrospective study of 213 cases of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis from China. *Burns* 2019; S0305-4179(19)30459-0.
 69. Krajewski A, Mazurek MJ, Mlynska-Krajewska E, Piorun K, Knakiewicz M, Markowska M. Toxic epidermal necrolysis therapy with TPE and IVIG-10 years of experience of the Burns Treatment Center. *J Burn Care Res* 2019; 40(5): 652–657.
 70. Zimmermann S, Sekula P, Venhoff M, Motschall E, Knaus J, Schumacher M, Mockenhaupt M. Systemic immunomodulating therapies for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2017; 153(6): 514–522.
 71. Borilova Linhartova P, Gachova D, Lipovy B. Responsiveness to i.v. immunoglobulin therapy in patients with toxic epidermal necrolysis: A novel pharmaco-immunogenetic concept. *J Dermatol* 2020. doi: 10.1111/1346-8138.15583.

Neočekávaná příčina deliria

Jiří Holý¹, Martin Holý¹, Zdeněk Beneš², Marie Pešková¹

¹Interní oddělení Nemocnice České Budějovice, a. s.

²Oddělení úrazové a plastické chirurgie Nemocnice České Budějovice, a. s.

Autoři dokumentují případ 70letého muže, hypertonika a diabetika s dyslipidemií potenciálně kurativně léčeným karcinomem prostaty, který utrpěl kontuzi pravé dolní končetiny s následnou lézí sedacího nervu. Před přijetím nemocný užíval glimepirid 2 mg denně, rosuvastatin 20 mg denně, ramipril 5 mg a amlodipin 10 mg ve fixní kombinaci a escitalopram 10 mg denně. U zraněného dochází k rozvoji rhabdomyolýzy s akutním selháním ledvin. Za hospitalizace se u nemocného opakovaně objevuje delirantní stav vyvolaný hypoglykemií, poprvé 25 h po poslední dávce glimepiridu. Tyto stavy si vyžádaly opakované bolusové podání 40% glukózy a pak i kontinuální intravenózní infuzní terapii glukózou, trvající celkem 7 dní. Nemocný byl také léčen erytrocytárními masami, intermitentní hemodialýzou a antibiotiky, přeložen byl ve stabilizovaném stavu. Opakovanou hypoglykemií si vysvětlujeme kumulací metabolitu glimepiridu při akutním renálním selháním. Pozoruhodný byl i klinický projev hypoglykemie, kterým bylo vždy delirium s agresivitou.

Klíčová slova: diabetes mellitus, rhabdomyolýza, akutní selhání ledvin, hypoglykemie, glimepirid.

An unexpected cause of delirium

The authors document case history of an 70 years old male patient with hypertension, diabetes mellitus of 2nd type and dyslipidaemia, after a potentially curative treatment of carcinoma of the prostate gland, suffering from a contusion of right lower extremity followed by a lesion of nervus ischiadicus. The patient took glimepiride 2 mg daily, rosuvastatin 20 mg daily, ramiprilum 5 mg and amlodipine 10 mg in fixed-dose combination and escitalopram 10 mg daily before an admission. The wounded man suffers from the development of rhabdomyolysis with acute renal failure. Repeated delirious status caused by hypoglycaemia appears by the patient during the hospitalisation, for the first time 25 hours after the last dose of glimepiride. These status were treated repeatedly by 40% glucosis as bolus and then continuous intravenous infusion therapy of glucosis, lasted 7 days in general. The patient was also treated by concentrates of erythrocytes, intermittent haemodialysis and antibiotics, he was transferred in a stable status. We explain repeated hypoglycaemia by a cumulation of metabolite of glimepiride owing to acute renal failure. The clinic manifestation of hypoglycaemia was also interesting, it was always delirium with aggression.

Key words: diabetes mellitus, rhabdomyolysis, acute renal failure, hypoglycaemia, glimepiride.

Úvod

Delirium je akutním mozkovým syndromem, etiologicky nespécifickým a většinou přechodným, zároveň však život ohrožujícím. Delirium se vyskytuje u 10–15 % nemocných, kteří jsou hospitalizováni na běžných lůžkových odděleních kromě psychiatrického, v 15–50 % pak na odděleních psychiatrických a na jednotkách intenzivní péče dokonce ve 40–60 % (1). Charakteristickým projevem deliria je akutní zmatenost, dalšími projevy jsou

poruchy paměti, percepce, myšlení, psychomotoriky, příznaky neurologické i příznaky vegetativní dysfunkce. Mortalita deliria je vysoká, a to 20–30 %, dle jiného zdroje dokonce 20–70 %, v závislosti na příčině, častěji u závažných nevy léčitelných chorob a terminálních stavů (1). K deliriu může vést řada stavů, jednou z jeho příčin může být hypoglykemie. Hypoglykemie je definována jako glykemie pod hodnotou 3,8 mmol/l. Hypoglykemie je častou akutní komplikací léčby diabetes mellitus, ať už

inzulinoterapií, či perorálními antidiabetiky, jakými jsou inzulínová segretagoga (1). K inzulínovým segretagogům patří sulfonylureové deriváty i nesulfonylureové deriváty, tedy tzv. glinidy a inkretiny (2). A hypoglykemie byla vyvolávajícím faktorem deliria, které popisujeme v naší kazuistice.

Popis případu

70letý muž, 168 cm, 80 kg, BMI 28,3 byl přijat k hospitalizaci na Ortopedické oddělení nemoc-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Jiří Holý, Ph.D., holy@nemcb.cz

Interní oddělení Nemocnice České Budějovice, a. s.

B. Němcové 54, 370 01 České Budějovice

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2020; 34(3): 142–145

Článek přijat redakcí: 15. 5. 2020

Článek přijat k publikaci: 8. 10. 2020

nice nejbližší jeho bydlišti kvůli úrazu, neboť se pod ním prolomily schody a on v nich zůstal 4 hodiny uvězněn za pravou dolní končetinu (dále PDK). Jednalo se o diabetika 2. typu na perorálním antidiabetiku, hypertonika s dyslipidemií, který pro karcinom prostaty absolvoval terapii antagonistou gonadoliběrinu a potenciálně kurativní chemoterapii docetaxelem. Žádné onemocnění ledvin se u muže před zraněním neprojevovalo. Eventuální projevy kognitivní dysfunkce u nemocného před přijetím též zaznamenány ani léčeny nebyly. Před lety prodělal tento muž též apendektomii. Jeho zavedená medikace užívaná před přijetím k hospitalizaci je shrnuta v tabulce č. 1. Zraněný byl nekuřák, alkohol pravidelně neužíval. Za hospitalizace bylo provedeno rentgenologické vyšetření skeletu PDK, které traumatické změny nenalezlo, dále duplexní sonografie i počítačová tomografie spojená s angiografií tepen DK, tato vyšetření eventuální traumatické poškození tepen neprokázala. Neurolog našel kompletní lézi sedacího nervu PDK. Ultrasonografické vyšetření břišních orgánů eventuální významnou patologii neprokázalo. Vzhledem k laboratornímu nálezu hypermyoglobinémie byla vyslovena suspekce na kompartment syndrom, pro ni byl zraněný přeložen na Traumatologické oddělení naší nemocnice. Suspekce na kompartment syndromu se však dále nepotvrdila. Před překladem měl muž glykemii 9,7 mmol/l. Při přijetí na Traumatologické oddělení naší nemocnice byl zraněný afebrilní, lucidní, spolupracující, kardiopulmonálně kompenzovaný, s krevním tlakem 150/70 mmHg, jeho cévkovaná moč byla čirá. Celá PDK byla pohyblivá omezeně, oteklá, s četnými exkoriacemi, hematomy i bulami na zadní straně stehna. Laboratorní vyšetření při přijetí jsou uvedena v tabulkách č. 3 a 4, vybraná biochemická vyšetření séra v průběhu celé hospitalizace jsou uvedena v tabulce č. 2. Zraněný byl po převzetí hydratován infuzemi, léčen furosemidem k dosažení forsírované diurézy, antibiotikem klindamycin a analgetiky (paracetamol, metamizol). Rentgenologické vyšetření prokázalo frakturu obratlového těla Th11 neurčitěho stáří, která byla řešena konzervativně. 3. den hospitalizace ráno se u zraněného projevil delirantní stav s agresivitou (nemocný se brachiálně bránil fyzikálnímu vyšetření lékařem), vzhledem k hypoglykemii 1,6 mmol/l byl nemocný léčen opakovaným intravenózním

Tab. 1. Medikace před přijetím k hospitalizaci

Léčivý přípravek (generický název)	Dávkování
Glimepirid (glimepirid) tbl a 2 mg	1-0-0
Egiramlon (ramipril 5 mg/amlodipin 10 mg) tbl	1-0-0
Rosumop (rosuvastatin) tbl a 20 mg	0-0-1
Itakem (escitalopram) tbl a 10 mg	1-0-0

Tab. 2. Biochemické vyšetření séra v průběhu celé hospitalizace

	1. den (11.10 h)	3. den (7. 15 h)	5. den (7. 10 h)	10. den (5. 40 h)	12. den (5. 40 h)	referenční rozmezí
urea	16,7	24,3	25,5	19,4	13,9	2,8–8,0 mmol/l
kreatinin	231	452	556	367	258	64–104 μmol/l
Natrium	132,8	136,0	127,8	139,6	142,4	137–146 mmol/l
Kalium	5,31	3,96	3,94	3,79	3,73	3,8–5,1 mmol/l
Chloridy	97	95	92	95	101	97–109 mmol/l
ALT	3,09	2,67	2,28	1,46	1,21	0,1–0,78 μcat/l
AST	23,71	12,29	6,93	1,25	1,02	0,05–0,72 μcat/l
LDH	32,91	-	-	-	-	2,25–3,75 μcat/l
CK	> 500	-	353,5	8,24	-	0,4–3,2 μcat/l
myoglobin	30780	8401	2728	256	120,0	< 70 μg/l
glykemie	5,6	1,6	4,3	5,7	6,2	3,6–5,5 mmol/l
celková bílkovina	53	-	39	-	47,0	64–83 g/l
C-reaktivní protein	167,2	93,0	36,0	28,5	17,5	< 5 mg/l

Tab. 3. Biochemické vyšetření moče při přijetí

Vyšetření chemické		referenční meze
pH	6	0 arb. j.
bílkovina	1	0 arb. j.
krev	3	0 arb. j.
Vyšetření močového sedimentu		referenční meze
erytrocyty	23,0	počet/μl
leukocyty	100,0/μl	počet/μl
bakterie	četně	-
hlen	přítomen	-

podáváním 40% glukózy, což vedlo k postupné úpravě glykemie (5,6 mmol/l), porucha vědomí odezněla též. K hypoglykemii došlo 25 h po poslední dávce glimepiridu. Delirantní stav se však opakoval ještě téhož dne, ve 20.00 h, opět se záchytem hypoglykemie, tentokrát 1,7 mmol/l, stav si opět vyžádal aplikaci 40% glukózy a tentokrát i následné kontinuální intravenózní podávání roztoku 10% glukózy. I přes tuto terapii se hypoglykemie objevila i 3. den hospitalizace v 07.00 h (1,9 mmol/l) a i po jejím zvládnutí a po zvýšení rychlosti kontinuální infuze 10% glukózy (ze 150 ml/h na 200 ml/h) byla hodnota glykemie přes den nejvýše 4,4 mmol/l. V dalších dnech hospitalizace se hypoglykemie již neopakovala, ovšem za cenu kontinuálního intravenózního podávání 10% glukózy, a to celkem 7 dní. Na interní oddělení byl nemocný přeložen 5. den hospitalizace na traumatologické oddělení, dále byl léčen kromě 10% glukózy intermitentní hemodialýzou (celkem 3x) a transfuzemi erytro-

cytárních mas, klindamycin podávaný empiricky byl změněn cíleně za cefotaxim. Kvůli pozitivitě antigenu i toxinu *Clostridium difficile* byl nemocný přeléčen perorálně vankomycinem. Po dobu hospitalizace v naší nemocnici byl nemocný schopen perorálního příjmu mleté stravy, její eventuální odmítání zaznamenáno nebylo. Po celkem 12 dnech hospitalizace nejprve na Traumatologickém, poté na Interním oddělení naší nemocnice byl nemocný přeložen zpět do nemocnice nejbližší bydlišti nemocného. Před překladem byla kreatininémie nemocného 258 μmol/l a glykemie 6,2 mmol/l.

Diskuze

K nejvýznamnějším příčinám vzniku hypoglykemie patří deriváty SU a inzulínoterapie (3). Glimepirid je zařazován k derivátům sulfonylurey (SU) 2. generace (4). Obtížně diagnostikovatelná je hypoglykemie navozená inzulinem či derivátem SU úmyslně v rámci sebepoškození či

suicidálního úmyslu, tedy hypoglycemia factitia, pro tuto v našem případě nesvědčí anamnéza. Proti diagnóze inzulinomu svědčí normalizace glykemie i po vysazení glukózy ještě za hospitalizace (5). Hypoglykémii může vyvolat i zánět až sepse, žádný z těchto stavů však nebyl relevantní v případě našeho nemocného. K šokovému stavu, který může být též příčinou hypoglykemie, u nemocného po dobu hospitalizace nedošlo (6). Jiné příčiny než vliv předchozího užívání derivátu SU, zejména intoxikací etylakoholem, endokrinopatií, jaterní selhání či aktivní nádorové onemocnění jsme u nemocného nenalezli (6, 7). Během hospitalizace nemocný též neužíval léky, které by mohly vést k hypoglykémii (4, 7), u léků užívaných za hospitalizace není známo, že by v rámci lékové interakce působily synergicky s derivátem SU – glimepiridem – viz tab. 5 (8). Metodou „per exclusionem“ tedy soudíme na vliv derivátu SU glimepiridu, u kterého originální výrobce uvádí hypoglykémii sice jako vzácný nežádoucí účinek, zároveň však upozorňuje na to, že se hypoglykemie po glimepiridu objevují většinou náhle, mohou být těžké, prolongované a mohou se opakovat (8). Hypoglykemie je ostatně typickým nežádoucím účinkem všech derivátů SU (9). V našem případě soudíme na kumulaci glimepiridu, která se projevila opakovanými hypoglykemiemi. Důvodem bylo pravděpodobně akutní renální selhání při rabdomyolýze následkem traumatu, v rámci tzv. crush syndromu. Ranní hypoglykémii lze vysvětlit celonočním lačněním, večerní pak nedostatečným perorálním příjmem večerní stravy. Eventuální podíl rosuvastatinu na rabdomyolýze nepředpokládáme, neboť nemocný před úrazem myalgiemi netrpěl. Další pozoruhodností je prezentace hypoglykemie u zraněného z naší kazuistiky. Příznaky hypoglykemie jsou typické, ale nespecifické. Patří k nim jednak příznaky neuroglykopenické, jednak příznaky aktivace sympatiku, které jsou výsledkem kontraregulační odpovědi tohoto nervového systému. Do první skupiny příznaků patří nevolnost, bolest hlavy, zamlžené vidění, porucha jemné motoriky, celková slabost, somnolence, kóma, zmatenost, psychotické příznaky a křeče, do druhé pak opocení, tremor, tachykardie, nervozita a pocit hladu (2, 10). Diagnostické obtíže nastávají, pokud se hypoglykemie projeví jen jednotlivým příznakem, jak tomu bylo i v našem případě, kdy tímto příznakem byl delirantní stav. Uvádí se, že neu-

Tab. 4. Hematologické vyšetření při přijetí

	referenční rozmezí	
leukocyty	10,4 × 10 ⁹ /l +	4,0–10,0 × 10 ⁹ /l
erythrocyty	3,86 × 10 ¹² /l	4,0–5,8 × 10 ¹² /l
hemoglobin	128,0 g/l -	135–175 g/l
hematokrit	0,36	0,4–0,5
trombocyty	219 × 10 ⁹ /l	150–400 × 10 ⁹ /l
neutrofilů (absolutní počet)	8,5 × 10 ⁹ /l	2–7 × 10 ⁹ /l
Quick (INR)	1,12	–
ATTP	25,1 s	24,7–37,1 s
trombinový čas	15,5 s	14–19 s
fibrinogen	4,1 g/l	1,8–4,2 g/l

Tab. 5. Medikace za hospitalizace (uvedeny generické názvy léčivých přípravků, řazeny abecedně)

název	den podání	cesta podání
amlodipin	1.–12.	perorálně
calcium gluconicum	5.	intravenózně
cefotaxim	7.–12.	intravenózně
enoxaparin	1.–12.	subkutánně
escin alfa	1.–5.	perorálně
escitalopram	1.–12.	perorálně
famotidin	4.–12.	intravenózně
furosemid	1.–9.	intravenózně
glukóza 40%	1.–4.	intravenózně
glukóza 10 a 20%	3.–9.	intravenózně
kaliumpchloratum 7,5% injekční roztok	4.–12.	intravenózně
klindamycin	1.–6.	intravenózně
manitol 20%	1.	intravenózně
metamizol	3.+6.+11.	intravenózně
natrium hydrogencarbonicum	4.–6.	intravenózně
natrium chloratum	4.–5.	intravenózně
paracetamol	2.+4.	intravenózně
ramipril	1.–5.	perorálně
balancovaný krystaloid s obsahem Na+, K+, Mg2+, Cl-, CH3COO-	1.–12.	intravenózně
vankomycin	5.–12.	perorálně
vitamin B1, B6, B12	1.–5.	intramuskulárně

roglykopenické centrální příznaky převažují nad adrenalinovými v případě, kdy k hypoglykémii dochází postupně (2). Delirantní stav se objevuje často u nemocných s předchozí poruchou kognitivních funkcí až s demencí, v našem případě tomu však tak nebylo.

Farmakokinetika glimepiridu

Glimepirid se výborně vstřebává, potrava podstatný vliv na jeho absorpci nemá. Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo asi za 2,5 h po perorálním užití léku. V plazmě se glimepirid silně váže na plazmatické bílkoviny (> 99 %) a jeho distribuční prostor je malý, zhruba odpovídá distribučnímu prostoru albuminu. Glimepirid snižuje glykémii díky stimulaci uvolňování inzulínu z beta buněk pankreatu. Lék je metabolizován pravděpodobně v játrech pomocí cytochromu

2C9 P450, výsledkem jsou dva metabolity, a to hydroxy-derivát (M1) a karboxy-derivát (M2) (8). Metabolit M1 je o dvě třetiny méně účinný než mateřská látka, metabolit M2 je neúčinný (11, 12). Lék je vylučován pouze ve formě metabolitů, eliminace je duální, hepatální i renální. Poločas eliminace glimepiridu je 5–8 h. Ke zvýšení účinku glimepiridu může dojít při komedikaci s řadou léků, ke kterým patří např. inzulin a perorální antidiabetika, chinolonová i určitá jiná antibiotika, ACE inhibitory, salicyláty a fenylbutazon spolu s dalšími určitými nesteroidními antiflogistiky. Plocha pod křivkou glimepiridu se při komedikaci s flukonazolem díky inhibici cytochromu 2C9 P450 přibližně zdvojnásobuje. Ke snížení účinku glimepiridu může dojít též při komedikaci s řadou léků, mezi jinými s glukokortikoidy, s hormony štítné žlázy, s estrogeny a progesto-

geny a s kličkovými i thiazidovými diuretiky (8). Farmakokinetika glimepiridu je lineární (12). U nemocných s nízkou clearance je eliminace glimepiridu rychlejší, pravděpodobně kvůli nižší vazbě na proteiny (8). Farmakokinetické parametry glimepiridu byly u nemocných s chronickou renální insuficiencí studovány jak po jednotlivé dávce, tak po opakovaném podání léku. Po jednotlivé dávce se významně zvětšila plocha pod křivkou a prodloužil se poločas eliminace obou metabolitů. K rekurentní hypoglykémii však ve studii došlo jen u jednoho probanda. Autoři studií docházejí k závěru, že glimepirid má i ve zkoumaných případech kinetiku definovatelnou

a je bezpečný a účinný (12). Eventuální studie podání glimepiridu při akutním renálním selhání, o které šlo v našem případě, provedena nebyla. Výrobce originálního přípravku nepředpokládá, že by u nemocných s nízkou clearance kreatininu docházelo ke kumulaci metabolitu glimepiridu. Dále výrobce konstatuje, že s podáváním glimepiridu nemocným léčeným hemodialýzou chybí zkušenost (8). V případě předávkování má být intravenózně aplikováno 50 ml 40% glukózy, po které má následovat infuze 10% glukózy, dále je doporučován výplach žaludku, podání aktivního uhlí a sulfátu sodného. Eventuální eliminace hemodialýzou doporučována není (8).

Závěr

Naše kazuistika popisuje opakovaný hypoglykemický stav u polymorbidního diabetika léčeného glimepiridem, u kterého došlo k posttraumatické rabdomyolýze s akutním renálním selháním. Hypoglykemie se v případě našeho nemocného objevila až 25 h po vysazení glimepiridu, její recidiva si vyžádala již kontinuální intravenózní podávání glukózy trvající celkem 7 dní. Tento fakt si vysvětlujeme kumulací glimepiridu, resp. jeho aktivního metabolitu při akutním renálním selhání. Další pozoruhodností je klinický projev hypoglykemie, kterým bylo vždy delirium s agresivitou, jiné příznaky hypoglykemie chyběly.

LITERATURA

1. Češka R, Tesař V, Lukáš M, et al. Interna. 3. vydání. Praha: Triton, 2020: 1032.
2. Souček M, Špínan J, Vorlíček J, et al. Vnitřní lékařství. 1. vydání. Praha: Grada Publishing, a. s., 2011; 1577.
3. Chan JC, Cockram CS, Critchley JA. Drug-induced disorders of glucose metabolism. Mechanisms and management. *Drug Saf.* 1996; 15(2): 135–157.
4. Sulfonylureas [online]. [cit. 2020-09-26]. Dostupné z: <https://www.diabetes.org/diabetes/medication-management/oral-medication/what-are-my-options>.
5. Škrha J, Šváb J, Keil R. Inzulínom – diagnostika a léčba. *DMEV Supplementum* 2006; (1): 34–38.
6. Karvunidis T, Kroužek A, Raděj J, et al. Pacientka s těžkou protražovanou hypoglykemií. *Anest. intenziv.Med.*, 2009; 20(4), 200–202.
7. Škrha J. Hypoglykemický syndrom. 1. vydání Praha: Grada, 2001; 114.
8. Souhrn údajů o přípravku Amaryl 2 mg a 3 mg [online]. [cit. 2020-09-26]. Dostupné z: www.sukl.cz/modules/medication/search.php.
9. Sulfonylureas [online]. [cit. 2020-09-26]. Dostupné z: [https://www.fda.gov/consumers/womens-health-topics/women-](https://www.fda.gov/consumers/womens-health-topics/women-and-diabetes-diabetes-medicines)

-and-diabetes-diabetes-medicines.

10. Otto C, Richter WO. Hypoglycaemia. Symptoms, differential diagnosis, therapy. *Fortschr Med.* 1997; 115(6): 37–39.
11. Kiriya A, Kimura S, Banba C, Yamakawa M, Yajima R, et al. (2017) Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Analyses of Anti-diabetes, Glimepiride: Comparison of the Streptozotocin-Induced Diabetic, GK, and Wistar Rats. *J Drug Metab Toxicol* 8: 229. doi: 10.4172/2157-7609.1000229.
12. Rosenkranz B, Profozic V, Metelko Z, et al. Pharmacokinetics and safety of glimepiride at clinically effective doses in diabetic patients with renal impairment. *Diabetologia* (1996) 39: 1617–1624.

