

Praktické lékárenství

2021

4€

www.solen.cz | www.praktickelekarenstvi.cz | ISSN 1801-2434 | Ročník 17 | 2021

AKTUÁLNÍ FARMAKOTERAPIE

Lékové interakce antiepileptik
Část 2 – interakce s léky z jiných indikačních skupin

Kariprazin v léčbě schizofrenie

Polékové akutní poškození ledvin

INFORMACE

Vydařené XXXVI. Lékárnické dny v Liberci



SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Časopis je vydáván
ve spolupráci
s Českou farmaceutickou
společností ČLS JEP



SLOVO ÚVODEM

Vážení a milí čtenáři,
opět jsme pro Vás připravili rozšířenou elektronickou verzi časopisu
Praktické lékárenství.

Doplňuje tištěnou verzi – nabízí Vám další články.

Pěkné čtení Vám přeje

redakce časopisu Praktické lékárenství

V dalších číslech...



... co v tištěném časopisu nenajdete

- ▶ bonusové články
- ▶ abstrakta z kongresů
- ▶ celé prezentace...

... a co papír neumí

- ▶ videa z kongresů
- ▶ vyhledávání v článcích
- ▶ odkazy na web...

Obsah

AKTUÁLNÍ FARMAKOTERAPIE

- e3** Blanka Kořístková, Milan Grundmann
Lékové interakce antiepileptik
Část 2 – interakce s léky z jiných indikačních skupin
- e29** Eva Češková
Kariprazin v léčbě schizofrenie
- e36** Michal Prokeš, Josef Suchopár
Polékové akutní poškození ledvin

INFORMACE

- e51** Pavel Grodza
Vydařené XXXVI. Lékárnické dny v Liberci



Lékové interakce antiepileptik

Část 2 – interakce s léky z jiných indikačních skupin

Blanka Kořístková^{1,2}, Milan Grundmann^{1,2}

¹Ústav klinické farmakologie, Lékařská fakulta, Ostravská Univerzita, Ostrava

²Oddělení klinické farmakologie, Ústav laboratorní medicíny, Fakultní nemocnice Ostrava

Na úrovni farmakokinetiky jsou lékové interakce antiepileptik spojeny obvykle s enzymatickou indukcí nebo inhibicí. Méně časté jsou interakce v oblasti absorpce, vazby na plazmatické bílkoviny nebo renální exkrece. Farmakodynamické interakce antiepileptik s dalšími látkami se zřídka týkají synergismu s možností snížení dávek, spíše se zvyšuje incidence vedlejších účinků. Čistě farmakodynamické interakce byly popsány u oxcarbazepinu, perampanelu a pregabalínu.

Nová antiepileptika mají nižší interakční potenciál – řada z nich se vylučuje renálně nebo extrahepatálně (např. gabapentin, lacosamid, levitiracetam, topiramát, vigabatrin). K enzymatické indukci pak nedochází vůbec nebo zcela minimálně. Ze starších látek lze počítat s projevem indukčního efektu u karbamazepinu, fenytoinu a fenobarbitalu. Inhibiční efekt se uplatňuje u valproátu a felbamátu. Z nových látek je interakční potenciál nejvyšší u lamotriginu, oxcarbazepinu a rufinamidu. Lékové interakce nebyly popsány u lacosamidu, pregabalínu, stiripentolu a vigabatrinu.

Klíčová slova: lékové interakce, antiepileptika, koncentrace.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: PharmDr. Blanka Kořístková, Ph.D., blanka.koristkova@osu.cz
Oddělení klinické farmakologie, Ústav laboratorní medicíny, Fakultní nemocnice Ostrava
tř. 17. listopadu 1 790, 708 52 Ostrava

Převzato z: Klin Farmakol Farm 2021; 35(2): 78–87
Článek přijat redakcí: 9. 4. 2021
Článek přijat k publikaci: 14. 6. 2021



Drug interactions of antiepileptic drugs

Part 2: interaction with drugs of other indication groups

Drug interactions of antiepileptic drugs are mostly connected with enzymatic induction or inhibition. The interaction on level of absorption, plasma-protein binding or renal excretion is less frequent. Pharmacodynamic interaction of antiepileptics with other drugs is seldom synergistic with a possibility of declination of dose. The increase of adverse drug reactions is more common. Purely pharmacodynamic interaction was described with oxcarbazepin, perampanel and pregabalin.

The new antiepileptics have lower interaction potential – most of them are excreted either via kidney or extrahepatal (e. g. gabapentin, lacosamide, levetiracetam, topiramate, vigabatrin). Enzymatic induction is either not present or minimal. The inductive effect is necessary to be taken into account in carbamazepine, phenytoin and phenobarbital. Inhibitive effect is held in valproic acid and felbamate. The interactive potential among newer antiepileptics is the highest in lamotrigine, oxcarbazepine and rufinamide. Drug interactions were not found in lacosamide, pregabalin, stiripentol and vigabatrin.

Key words: drug-drug interactions, antiepileptics, concentration.

Druhá část série o lékových interakcích antiepileptik je věnována interakcím s léky z jiných indikačních skupin, které mohou významným způsobem ovlivnit klinický efekt jak antiepileptik, tak současně podávaných látek.

Na úrovni farmakokinetiky jsou lékové interakce antiepileptik spojeny obvykle s enzymatickou indukcí nebo inhibicí případně ovlivněním transportních proteinů (zejména P-glykoproteinu). Méně časté jsou interakce v oblasti absorpce, vazby na plazmatické bílkoviny nebo renální exkrece. Mechanismy účinku a eliminace antiepileptik, na kterých může docházet jak k farmakokinetickým, tak k farmakodynamickým interakcím, byly předmětem našich předchozích review (1, 2). Farmakodynamické interakce se zřídka týkají synergismu s možností snížení dávek, spíše se zvyšuje incidence vedlejších účinků. Čistě farmakodynamické interakce byly popsány u oxcarbazepinu, prepanelu a pregabalinu.

Nová antiepileptika (3) mají nižší interakční potenciál – řada z nich se vylučuje renálně nebo extrahepatálně (např. gabapentin, lacosamid, levetiracetam, topiramát, vigabatrin). K enzymatické indukci pak nedochází vůbec nebo zcela minimálně. Ze starších látek lze počítat s projevem indukčního efektu u karbamazepinu, fenytoinu a fenobarbitalu. Inhibiční efekt se uplatňuje u valproátu a felbamátu. Z nových látek je interakční potenciál nejvyšší u lamotriginu, oxcarbazepinu a rufinamidu (4). Lékové interakce nebyly popsány u lacosamidu, pregabalinu, stiripentolu a vigabatrinu (5).

Interakcím antiepileptik s hormonální antikoncepcí bude věnován následující článek (6). U brivaracetamu, který je v klinické praxi od roku 2016 (7), jsme se rozhodli uvést rovněž interakce s antiepileptiky, neboť nebyly zahrnuty v první části série o lékových interakcích (8).



Brivaracetam

Vliv dalších léků na brivaracetam

Hladinu brivaracetamu snižuje karbamazepin, fenytoin, primidon (5). Rifampicin snižuje AUC o 45 % (5, 9).

Vliv brivaracetamu

Brivaracetam zvyšuje hladinu karbamazepin-epoxidu vlivem inhibice epoxid-hydrolázy (5).

Eslikarbazepin

Vliv dalších léků na eslikarbazepin

Není popsán (10).

Vliv eslikarbazepinu na farmakokinetiku dalších látek

Eslikarbazepin snižuje c_{max} **digoxinu** o 19% a AUC o 8% (5, 10). Výraznější vliv na c_{max} než na AUC svědčí pro interakci na úrovni absorpce (5). Eslikarbazepin snižuje c_{max} **metforminu** o 13% a AUC o 6%. Eslikarbazepin může snížit AUC **simvastatinu** o 50%, pravděpodobně ovlivněním CYP3A4. Eslikarbazepin neovlivňuje R-**warfarin**, snižuje c_{max} S-warfarinu o 20% a jeho AUC o 21%. Následkem je vzestup INR o 4%. Tento efekt však nemusí být spojen se změnou doby krvácení (5, 10).

Etosuximid

Vliv dalších léků na etosuximid

Izoniazid inhibuje metabolismus etosuximidu a může zvýšit jeho hladinu o 42%. **Rifampicin** urychluje metabolismus etosuximidu a může snížit jeho hladinu (10).

Felbamát

Vliv dalších léků na felbamát

Není popsán (10).

Vliv felbamátu

Felbamát inhibuje metabolismus **warfarinu**, následkem dochází ke vzestupu INR a nutnosti snížení dávky warfarinu (5, 10).

Fenobarbital

K interakci nedochází

Cytarabin

Vliv dalších léků na hladinu fenobarbitalu

Hladinu fenobarbitalu zvyšuje **chloramfenikol** (7, 10), inhibitory MAO, látky okyselující moč, perorální antidiabetika. Hladinu snižují antacida, **cholestyramin** (11).



Vliv fenobarbitalu

Fenobarbital je významný enzymatický induktor (12) a induktor P-glykoproteinu (13). Indukuje enzymy subfamily CYP2B a CYP3A, pravděp. také CYP2C a CYP2E. Enzymatická indukce je výraznější u jaterních enzymů než u extrahepatálních. Enzymatickou indukci je ovlivněn nejen metabolismus xenobiotik, ale také endogenních látek jako **kortisol, testosteron, tyroxin, vitamin D₃** (12). Fenobarbital snižuje účinek fenothiazinů, perorálních antikoagulancií, pyrazolonových derivátů, srdečních glykosidů, **doxycyklinu**. PB zvyšuje účinek i toxicitu **pethidinu, chloralhydrátu, cyklofosfamidu, merkaptopurinu** (14). Fenobarbital snižuje hladinu **delavirdinu, dexametazonu, doxycyklinu, fentanylu, griseofulvinu** (na úrovni absorpce), **imipraminu, itrakonazolu, methadonu, mianserinu, nortriptylinu, pethidinu, propranololu, takrolimu a warfarinu** (10).

Fenobarbital snižuje hladinu **pethidinu** a zvyšuje hladinu jeho metabolitu norpethidinu (5). Norpethidin má asi poloviční analgetickou aktivitu, ale je toxický – má konvulzivní a halucinogenní účinky (15). Fenobarbital zvyšuje riziko hypersenzitivity po **prokarbazinu** pravděpodobně zvýšenou produkcí jeho intermediálního metabolitu vlivem indukce CYP3A4. Fenobarbital snižuje hladinu **warfarinu**, následkem je potřeba zvýšení dávky o 25–50%. Je proto doporučena pravidelná kontrola INR po dobu nejméně 4 týdnů po nasazení/vysazení fenobarbitalu. Rozsah vlivu fenobarbitalu na farmakokinetiku dalších látek je uveden v tabulce 1.

Fenytoin

K interakci nedochází

CCNU, celecoxib, cytarabin, zidovudin (10).

Farmakodynamická interakce

Ifosfamid – může se objevit encefalopatie (10).

Farmakokinetická/farmakodynamická interakce

Fenytoin neovlivňuje metabolismus ani účinek **atrakuria** a **mivakuria**. Zkracuje délku účinku **cisatrakuria** (viz tabulka 2), **doxakuria, pankuronia, rapakuronia, rokuronia** a **vekuronia** (viz tabulka 2), je proto nutné zvýšit dávky. Mechanismem je jak enzymatické indukce, tak up-regulace acetylcholinových receptorů (10). Fenytoin snižuje rozsah diuretického efektu **furosemidu** (10, 16). Mechanismem je snížení absorpce furosemidu na podkladě fenytoinem vyvolaného poklesu spontánní aktivity hladké svaloviny GIT a poškození renální odpovědi na furosemid (10).

Vliv dalších léků na hladinu fenytoinu

Ovlivnění hladiny fenytoinu dochází zejména ovlivněním metabolismu prostřednictvím CYP2C9 a CYP2C19 (10). Fenytoin je rovněž významným induktorem P-glykoproteinu (13). Pokles hladin na úrovni absorpce způsobuje acyklovir (10), vyšší dávky antacid (16), loxapin (7), metotrexát (10), nelfinavir, nevirapin (7, 10), teofylin, vinblastin (10) a živočišné uhlí (lze využít při intoxikaci) (16). **Antacida** obsahující vápenaté, hořečnaté a hlinité soli nebo sukralfát mohou ovlivnit absorpci fenytoinu, z tohoto důvodu je doporučen odstup mezi užitím nejméně 2 hod (10). Kombinace **bleomycinu s cisplatinou** a **vinblastinem** snižuje absorpci fenytoinu o 32%. U **karboplatiny** je pokles hladiny fenytoinu dále způsoben vytěsněním z vazby na plazmatické bílkoviny a ovlivněním metabolismu, u **cisplatinu** ovlivněním metabolismu a změnou Vd (10). Podíl volné frakce zvyšují

**Tab. 1.** Vliv fenobarbitalu na farmakokinetiku léků z jiných indikačních skupin (10)

	hladina	AUC	CL	$t_{1/2}$
9-aminokamptothecin	↓ 67 %		↑ 68 %	
albendazol*	↓ 63 %	↓ 71 %		↓ 39 %
atenolol		↓ 24 %		
cyklosporin	↓ 95 %			
desipramin	↓ 30 %			
dextropropoxyfen	↑ 20 %			
diazepam N-desmethyldiazepam	↑		↑ 158 %	↓ 62 %
etoposid			↑ 77 %	↓ 18 %
felodipin	↓ 82 %	↓ 94 %		
glufosamid		↓ 15 %	↑ 15 %	
chinidin			↑ 60 %	↓ 50 %
chloramfenikol	↓ 70–95 %			
irinotekan [†] 7-ethyl-10-hydroxykamptothecin	↓ 75 %			
lidokain		↓ 60 %	↑ 196 %	
metotrexát			↑ 55 %	
metronidazol		↓ 33 %	↑ 50 %	
nifedipin		↓ 60 %		
nimodipin		↓ 86 %		
paclitaxel		↓ 52 %	↑ 101 %	
paracetamol [‡]		↓ 39 %	↑ 52 %	



Tab. 1. Pokračování ze s. e7

paroxetin	↓ 25 %			
prednisolon			↑ 41 %	
rifampicin	↓ 20–40 %			
teniposid	↓		↑ 217 %	
tipranavir+ritonavir	↓ 50 %			
teofylin	↓ 30 %		↑ 35 %	
verapamil		↓ 70 %	↑ 4,3x	

*pravděpodobně vlivem na CYP3A4

[†]Irinotekan je prodrug. Metabolizuje se prostřednictvím CYP3A4 na neaktivní APC a karboxylesterázami na aktivní 7-ethyl-10-hydroxykamptothecin, který je dále konjugován na UGT1A1. Předpokládaným mechanismem je vytěsnění aktivního metabolitu z vazebných míst na albuminu a indukce UGT1A1.

[‡]pravděpodobně vlivem na CYP1A2

sulfonamidy, benzodiazepiny, kumariny (16), důsledkem je pokles celkové hladiny fenytoinu. Pokles hladin způsobuje chronický abúzus alkoholu (11).

Zvýšení hladin způsobuje **dextropropoxyfen** (7, 10), **disulfiram** (17), **efavirenz**, **5-fluorouracil** (7, 10), **isoniazid**, **chloramfenikol** (16), **kapecidabin**, **nifedipin**, **nortryptilin**, **risperidon**, **ritonavir** (7, 10), sulfonamidy (16), **tegafur** v kombinaci s **uracylem** (10).

Danazol, **diazepam** a **chlorpromazin** mohou zvyšovat i snižovat hladinu, chlorpromazin i neovlivňovat. **Rifampicin** ruší inhibiční vliv **izoniazidu** na fenytoin (10). Rozsah vlivu dalších látek na fenytoin viz tabulka č. 2, pokud není uvedeno jinak, jedná se o vliv na koncentraci.

Vliv fenytoinu

Fenytoin snižuje hladinu **delavirdinu**, **desipraminu**, **efavirenu**^{*}, **fentanylu** (10), glukokortikoidů, **kyseliny listové** (11), **mebendazolu**,

metadonu, **metyraponu**, **mianserinu**, **nevirapinu**^{*}, **nortriptylinu**, **paroxetinu**, **propranololu**, **sertralinu**, **simvastatinu**^{*} (10), steroidů (11), **takrolimu**^{*}, **temozolomidu** (10), **vápníku** (11) a **verapamilu**. Zvyšuje metabolismus **CCNU** (18).

Fenytoin zvyšuje hladinu **risperidonu** inhibicí metabolismu. Fenytoin zvyšuje riziko hypersenzitivity po **prokarbazinu** pravděpodobně zvýšenou produkcí jeho intermediálního metabolitu vlivem indukce CYP3A4 (10).

Fenytoin vytěsňuje **warfarin** z vazby na plazmatické bílkoviny. Prostřednictvím CYP2C9 může dojít jak k indukci, tak inhibici metabolismu warfarinu. Byly popsány případy hypoprotrombinemie a krvácivé komplikace po nasazení fenytoinu vlivem vzestupu hladiny warfarinu. Po 1–2 týdnech může dojít k poklesu hladiny vlivem enzymatické indukce. Je proto doporučena pravidelná kontrola INR po dobu nejméně

**Tab. 2.** Vliv léků z jiných indikačních skupin na farmakokinetiku fenytoinu (podle 10)

	vliv na fenytoin
acyklovir	↓ 71 %
alopurinol	↑ AUC 50–120 %, hladiny 26–37 %
amiodaron	↑ 3x
ciprofloxacín	↓ 80 %, může i ↑ nebo neměnit
cisplatina	↓ 78 %
dexametazon	↑ 30–50 %, nebo ↓ 38 %
diltiazem	↑ 90 %
disulfiram	↓ CL 66 %, ↑ t _{1/2} 73 %, ↑ hladiny 100–400 %,
flukonazol ^s	↑ 128 %, ↑ AUC 75 % (27)
fluoxetin	↑ 309 %
fluvoxamin	↑ 200 %
chloramfenikol	↑ 177 %
imipramin	68–100 %
isoniazid	↑ 3x u pomalých acetylátorů
itrakonazol	↑ AUC 10 %
karboplatina	↓ 50 %
klaritromycin	↑ 82 %
kotrimoxazol	↑ hladiny, ↓ CL 27 %, ↑ t _{1/2} 39 %
lopinavir + ritonavir	↓ AUC 31 %
metronidazol	↓ CL 15 %, může i ↑ nebo neměnit
mikonazol	↑ 50–181 %



Tab. 2. Pokračování ze s. e9

omeprazol	↑ AUC 25 %
POMP-24**	↓ 72 %
posakonazol	↑ AUC 25 %
ranitidin	↑ 50 % nebo neovlivňuje
rifampicin	↑ clearance o 109 %
sertralin	↑ 187 %, nebo neovlivňuje
sulfamethoxazol	↑ t _{1/2} , neovlivňuje clearance
sukralfát	↓ 20 % biologickou dostupnost
takrolimus	↑ 97 %
tamoxifen	↑ 44 %
teofylin	↓ 21 %
trazodon	↑ 158 %
verapamil	↑ 20 %
vinblastin	↑ 39 %
vorikonazol	↑ hladiny 70 %, ↑ AUC 80 %

[§]inhibicí CYP2C9 a CYP2C19

**kombinace prednizonu, vinkristinu, metotrexátu a 6-merkaptopurinu

4 týdnů po nasazení/vysazení fenytoinu (10). Rozsah vlivu fenytoinu na farmakokinetiku dalších látek je uveden v tabulce 3.

Gabapentin

K interakci nedochází

Gabapentin neovlivňuje farmakokinetiku **lithia, naproxenu, prokarbazinu, vinkristinu** (10).

**Tab. 3.** Vliv fenytoinu na farmakokinetiku léků z jiných indikačních skupin podle (10)

	hladina	AUC	CL	t _{1/2}
9-aminokamptothecin	↓ 67 %		↑ 67 %	
amiodaron	↓ 32–49 %			
albendazol*	↓ 63 %	↓ 66 %		↓ 53 %
atorvastatin* (28)	↓ 24 %	↓ 54 %		
2-OH-atorvastatin	↓ 22 %	↓ 53 %		
4-OH-atorvastatin	↓ 52 %	↓ 44 %		
busulfan		↓ 16 %	↑ 19 %	↓ 23 %
cisatrakurium			↑ 25 %	
cyklofosfamid 4-hydroxyfosfamid	↑ 6x	↑ 51 %		
cyklosporin	↓ 44 %			
dexamethazon			↑ 190 %	↓ 46 %
diazepam N-desmethyldiazepam	↑		↑ 158 %	↓ 62 %
digoxin	↓ 22 %	↓ 23 %		↓ 30 %
doxycyklin				↓ 52 %
etoposid			↑ 77 %	↓ 18 %
felodipin	↓ 82 %	94 %		
gefitinib (29)	↓ 26 %	↓ 47	↑ 126	
glufosfamid		↓ 15 %	↑ 15 %	
haloperidol	↓ 50–60 %			
chloramfenikol	↑ 15 %			↑ 14 %


Tab. 3. Pokračování ze s. e11

chinidin			↑ 60%	↓ 50%
imatinib	↓ 73%			
irinotekan [†] 7-ethyl-10-hydroxykamtothecin APC		↓ 26 % ↓ 53 % ↑ 17 %		
itrakonazol*	↓ 96%			↓ 83%
ivabradin	↓ 65%	↓ 69%		
ketokonazol*	↓ k hodnotám pod mezí stanovitelnosti			
klozapin	↓ 75–84%			
kvetiapin*	↓ 27%	↓ 19%	↑ 5x	
lidokain		↓ 60%	↑ 196%	
lopinavir		↓ 33%		
losartan ^{††} aktivní metabolit E3174		↑ 17 % 63 %		
metylprednisolon			↑ 479%	
metotrexát			↑ 55%	
mexiletin		↓ 55%		↓ 51%
midazolam ^{††}	↓ 94% (p. o.)			
mirtazapin		↓ 61%	↑ 137%	
nimodipin		↓ 86%		
nisoldipin		↓ 90%		
paclitaxel		↓ 52%	↑ 101%	
paracetamol [‡]	↓ 75%	↓ 40%	↑ 82%	



Tab. 3. Pokračování ze s. e12

petidin			↑ 20 %	↓ 50 %
posakonazol ^{§§}		↓ 52 %		
prazikvantel	↓ 74 %			↓ 86 %
prednisolon			↑ 77 %	↓ 45 %
ritonavir		↓ 28 %		
sirolimus*	↓ 74 %			
temsirolimus metabolit sirolimus	↓ 36 % ↑ 67 %	↑ 43 %		
teniposid	↓		↑ 217 %	
teofylin			↑ 75 %	
thiotepa*** tepa		↑ 115 %		
topiramát	↓ 16 %	↓ 12 %	↑ 13 %	
topotekan N-desmethyl metabolit		↑ 117 %	↑ 47 %	
vekuronium			↑ 68 %	↓ 51 %
vinkristin		↓ 43 %	↑ 63 %	↓ 35 %
vorikonazol ^{†††}		↓ 70 %		

*pravděpodobně vlivem na CYP3A4

[†]Irinotekan je prodrug. Metabolizuje se prostřednictvím CYP3A4 na neaktivní APC a karboxylesterázami na aktivní 7-ethyl-10-hydroxykamptothecin, který je dále konjugován na UGT1A1. Předpokládaným mechanismem je vytěsnění aktivního metabolitu z vazebných míst na albuminu a indukce UGT1A1

^{††}indukcí CYP2C9

^{†††}při p. o. podání lze očekávat ztrátu hypnotického efektu, při i. v. aplikaci je clearance midazolamu více závislá na průtoku krve játry než na enzymatické aktivitě. Interakce je proto méně významná při parenterální aplikaci

^{§§}indukcí UGT1A4

***vlivem na CYP2B6 a CYP3A4

^{†††}indukcí CYP2C9 a pravděpodobně i CYP2C19



Farmakodynamická interakce

Gabapentin zvyšuje analgetický efekt **morfinu** (19).

Vliv na gabapentin

Antacida obsahující hydroxid hlinitý a hořečnatý (**Maalox**[®]) snižují dostupnost gabapentinu o 20 %, pokud byl podán současně nebo 2 hod po užití antacid. Pokud byl gabapentin užit 2 hod před antacidy, došlo poklesu hladiny o 10 %. Mezi podáním gabapentinu a antacid má proto být min. 2hodinový odstup (5, 7, 10).

Hydrokodon, morfin mohou zvýšit absorpci a hladinu gabapentinu (5, 7, 10). **Naproxen** zvyšuje c_{max} o 7–14 % a AUC o 12–13 % z důvodu zvýšené absorpce (5, 7). Morfin zvyšuje AUC gabapentinu o 44 % a snižuje celkovou clearance o 23 % (19).

Karbamazepin

K interakci nedochází

Cytarabin (10).

Farmakokinetická/farmakodynamická interakce

Karbamazepin neovlivňuje metabolismus ani účinek **atrakuria** a **mi-vakuria**. Zkracuje délku účinku **cisatrakuria** (viz tabulka), **doxakuria**, **pankuronium**, **pipekuronium**, **rapakuria**, **rokuronium** a **vecuronium** (viz tabulka) a je nutno zvýšit dávky. Mechanismem je jak enzymatická indukce, tak up-regulace acetylcholinových receptorů. Je předpokládána farmakodynamická interakce s **amisulpridem** a **aripiprazolem** (farmakokinetická interakce viz tabulka). Kontraindikováno je podávání s **klozapinem** z dů-

vodu aditivního efektu na hematologické NÚL (farmakokinetická interakce viz tabulka). Byla popsána farmakodynamická interakce s **lithiem** zahrnující somnolenci, zmatenost, dezorientaci, ataxii a další mozečkové příznaky. V důsledku zvýšení hladiny lithia (viz tabulka) hrozí riziko akutního renálního selhání (10).

Vliv dalších léků na hladinu karbamazepinu

Léková interakce je způsobena zpravidla ovlivněním CYP3A4. V případě **probenecidu** i CYP2C8. Karbamazepin je rovněž významným induktorem P-glykoproteinu (13). Hladinu karbamazepinu zvyšují: **ciprofloxacin** (10), grapefruitová šťáva, **haloperidol**, **izoniazid**, **izotretinoin**, **josamycin**, **ketokonazol**, **klarithromycin**, **metronidazol**, **mikonazol**, **nefazodon**, **nelfinavir**, **nikotinamid**, **ponsinomycin**, **propoxyfen**, **ritonavir**, **trazodone**, **troleandomycin** (7), vakcína proti chřipce (10), **verapamil** (7).

V důsledku vzájemné interakce mezi karbamazepinem a klarithromycinem je vhodné se vyhnout jejich současnému podávání (20).

Hladinu karbamazepinu snižují **cisplatina** (10), **rifampicin**, **třezalka** a **teofylin** (7).

Amoxapin a **loxapin** zvyšují hladinu karbamazepin-epoxidu inhibicí epoxid hydrolázy (7).

Rozsah vlivu dalších léků na hladinu karbamazepinu a jeho metabolitu jsou uvedeny v tabulce č. 4, pokud není uvedeno jinak, jedná se o vliv na koncentraci.

**Tab. 4.** Vliv léků z jiných indikačních skupin na farmakokinetiku karbamazepinu a 10,11-karbamazepin-epoxidu

	vliv na karbamazepin	vliv na karbamazepin-epoxid
danazol	↑ 38–123 %	
diltiazem	↑ 55–100 %	
efavirenz	↓ c_{\max} 29 %, AUC 27 %	neovlivňuje
erytromycin	↑ 2–4x	↓ 41 %
flukonazol	↑ 47 %	
fluoxetin	↑ AUC 27 %	↑ AUC 31 %
fluvoxamin	↑ 0–71 %	↑ 0–71 %
gemfibrozil	↑ 30–65 %	
grepová šťáva	↑ 39 %	
haloperidol	↑ 40 %	
izoniazid	↑ 85 %, ↓ CL 45 %	
izotretinoin	↑ AUC o 18 %	↓ AUC 21–24 %
josamycin	↑ AUC o 11–24 %	neovlivňuje
ketokonazol	↑ 29 %	neovlivňuje
klaritromycin	↑ 100 %	neovlivňuje nebo ↓
lopinavir + ritonavir	↑ 46 %	
nefazodon	↑ 3x	
nelfinavir	↑ 53 %	
nikotinamid	↓ CL 58–81 %	
omeprazol	↑ AUC 75 %, $t_{1/2}$ 118 % ↓ CL 40 %; možný však i ↓ hladiny	
probenecid	↓ AUC 19 %	↑ AUC 33 %



Tab. 4. Pokračování ze s. e15

quetiapin		↑ hladinu, poměr EPO/CMZ ↑ 3–4x
risperidon	↑ 19 %	
ritonavir	↑ hladinu o 180 %	
tiklopidin	↑ 74 %	
teofylin	↓ AUC 29 %	
trazodon	↑ 26 %	
troleandomycin	↑ 2–3x	
verapamil	↑ 46 %	neovlivňuje

Vliv karbamazepinu na metabolismus dalších látek

Lékové interakce karbamazepinu jsou téměř výhradně spojeny s enzymovou indukcí. Karbamazepin urychluje metabolismus **CCNU** (18), **dexametazonu** (10), dihydropyridinů, **erytromycinu**, **fentanylu** (17, 21), **chlorpromazinu**, **klarithromycinu**, **klomipraminu**, **kodeinu**, **mebendazolu**, **methadonu**, **sertralinu**, **takrolimu**, **te-mozolomidu** (10), **troleandomycinu** (17, 21). Karbamazepin snižuje hladinu **warfarinu**. K dosažení požadovaného INR je proto potřeba zvýšit dávku warfarinu až dvojnásobně. Při vysazení karbamazepinu existuje riziko potenciálně fatálního krvácení vlivem vzestupu hladiny warfarinu. Je proto doporučena pravidelná kontrola INR po dobu nejméně 4 týdnů po nasazení/vysazení karbamazepinu. Karbamazepin snižuje hladinu **lapatinibu** o 72 % vlivem na CYP3A4 a absorpci o 28 % pravděpodobně vlivem na transportér ABCB2 (10). Karbamazepin zvyšuje hepatotoxicitu **izoniazidu** indukcí přeměny jeho metabolitu acetylhydrazinu na he-

patoxický meziproduct. Karbamazepin zvyšuje riziko hypersenzitivity po **prokarbazinu** pravděpodobně zvýšenou produkcí intermediálního metabolitu vlivem indukce CYP3A4. Karbamazepin neovlivňuje hladinu **hypericinu**, snižuje však hladinu **pseudohypericinu** o 29 % (jedná se o dvě hlavní obsahové složky třezalky tečkované *Hypericum perforatum*) (10). Rozsah vlivu karbamazepinu na farmakokinetiku dalších léků je uveden v tabulce č. 5, pokud není uvedeno jinak, jedná se o vliv na koncentraci.

Klobazam

Vliv dalších léků na klobazam

Metabolismus klobazamu inhibují azolová antimykotika, **etravirin** a **omeprazol** (5, 8). **Ketokonazol** může zvýšit AUC klobazamu o 54 % a jeho metabolitu N-desmethylklobazamu o 18 %. **Mikonazol** může zvýšit AUC klobazamu o 85 % a N-desmethylklobazamu 6,5x. **Omeprazol**


Tab. 5. Vliv karbamazepinu na farmakokinetiku léků z jiných indikačních skupin

	hladina	AUC	CL	t _{1/2}
9-aminokamptothecin	↓ 67 %		↑ 68 %	
amitriptylin	↓ 59 %			
albendazol	↓ 50 %	↓ 50 %		↓ 50 %
alprazolam	↓ > 50 %		↑ 137 %	↓ 55 %
aripiprazol dehydroaripiprazol	↓ 66 % ↓ 68 %	↓ 71 % ↓ 69 %		
bupropion hydroxybupropion		↓ 90 % ↑ 50 %		
citalopram	↓ 27–31 %			
cyklofosfamid 4-hydroxyfosfamid		↓ 40 % ↑ 58 %		
cyklosporin	↓ > 75 %			
desipramin	↓		↑ 31 %	↓ 20 %
diazepam N-desmethyldiazepam	↑		↑ 158 %	↓ 62 %
doxepin	↓ 55 %			
doxycyklin				↓ 44 %
efavirenz	↓ 21 %	↓ 36 %		
felodipin	↓ 82 %	↓ 94 %		
flufenazin	↓ 49 %			
glufosfamid		↓ 15 %	↑ 15 %	
haloperidol	↓ 59–61 %			
imatinib	↓ 66 %			


Tab. 5. Pokračování ze s. e17

imipramin	↓ 42 %			
indinavir	↓ 25 %			
itrakonazol	↓ až k hodnotám pod mezí stanovitelnosti			
ivabradin	↓ 77 %	↓ 80 %		
ketokonazol	↓ až k hodnotám pod mezí stanovitelnosti			
klozapin	↓ 31–63 %			
kvetiapin	↓ 80 %		↑ 7,5x	
lapatinib		↓ 72 %		
lidokain		↓ 60 %	↑ 196 %	
lithium	3,5 ×			
methyprednisolon			↑ 342 %	
metotrexát			↑ 55 %	
mianserin	↓ 56 %			
midazolam ^{††}	↓ 94 % (při p.o.)			
mirtazapin		↓ 61 %	↑ 137 %	
moklobemid ^{†††}	↓ 52 %	↓ 36 %	↑ 1,4x	
nefazodon		↓ 92 %		
nimodipin		↓ 86 %		
nevirapin	↓			↓ 37 %
nortriptylin	↓ 62 %			↓ 37 %
olanzapin ^{§§§}		↓ 44 %	↑ 46 %	


Tab. 5. Pokračování ze s. e18

omeprazol		↓ 40 %		
paclitaxel		↓ 52 %	↑ 101 %	
paracetamol [‡]		↓ 39 %	↓ 52 %	
paliperidon	↓ 64 %			
prazikvantel	↓ 90 %		↓ 88 %	
prednisolon			↑ 42 %	↓ 28 %
risperidon	↓ 38 %			
simvastatin		↓ 75 %		
β-hydroxy kyselina		↓ 82 %		
temsirolimus	↓ 36 %			
metabolit sirolimus	↑ 67	↑ 63 %		
teniposid	↓		↑ 100 %	
teofylin				↓ 48 %
thiotepa ^{***}		↓ 75 %		
tepa		↑ 43 %		
trazodon	↓ 24 %			
m-chlorfenylpiperazin	↓ 40 %			
vekuronium			↑ 2×	↓ 62 %
vinkristin		↓ 43 %	↑ 63 %	↓ 35 %
ziprasidon	↓ 27 %	↓ 36 %		↓
zolpidem	↓ 39 %	↓ 57 %		

^{††}při p. o. podání lze očekávat ztrátu hypnotického efektu, při i. v. aplikaci je clearance midazolamu více závislá na průtoku krve játry než na enzymatické aktivitě. Interakce je proto méně významná při parenterální aplikaci

^{‡‡‡}pravděpodobně vlivem na CYP2C19

^{§§§}vlivem na glukuronidaci

[‡]pravděpodobně vlivem na CYP1A2

^{***}vlivem na CYP2B6 a CYP3A4



může zvýšit AUC klobazamu o 30 % a N-desmethyloklobazamu o 36 % (10).

Vliv klobazamu

Klobazam inhibuje metabolismus **dextromethorfanu** a zvyšuje jeho AUC o 60 % (5, 10).

Klonazepam

K interakci nedochází

Aripiprazol (10).

Vliv dalších léků na klonazepam

Amiodaron – byly pozorovány projevy intoxikace klonazepamem u pacienta užívajícího amiodaron, které odezněly po vysazení amiodaronu (10).

Vliv klonazepamu

Klonazepam zvyšuje hladinu **lithia** o 33–61 % (10).

Kyselina valproová

K interakci nedochází

S kyselinou valproovou neinteragují tyto látky: **asenapin, atazanavir, CCNU, diflunisal, efavirenz, haloperidol, imatinib, lithium, metadon, mivakurium, prokarbaqzin, risperidon, ritonavir, rokuronium, temozolomid** (10).

Farmakodynamická interakce

Při podávání kyseliny valproové s **cisplatinou, etoposidem, fotemustinem** byla popsána 3x vyšší incidence reverzibilní trombopenie a neutropenie. Při podávání se **zolpidemem** je hlášen vyšší výskyt somnambulismu. Po přidání valproátu ke **queatiapinu** a **zotepinu** byly popsány případy deliria. Kyselina valproová neovlivňuje metabolismus **cyklosporinu**, nicméně současná aplikace má být zvážena z důvodu potenciální hepatotoxicity valproátu. U **methyfenidátu** byly popsány dyskineze a bruxismus po přidání valproátu (10).

Vliv dalších léků na hladinu kyseliny valproové

Cholestyramin snižuje absorpci kys. valproové. Mezi užitím je nutnost odstupu o 3 hod. **Methotrexát** zřejmě snižuje absorpci a zvyšuje volnou frakci valproátu (10). Podíl volné frakce zvyšuje také **kys. acetylsalicylová** (10, 14), která může současně inhibovat β -oxidaci valproátu (10). Hladinu kys. valproové zvyšují dále **bupropion, erytromycin** a **izoniazid** (7, 10).

Diflunisal zvyšuje clearance a snižuje hladinu valproátu z důvodu interference s renální exkrecí nejméně tří jejích metabolitů. **Ritonavir** indukuje glukuronyltransferázu (10). Hladinu kys. valproové snižuje dále **amikacin** a **rifampicin** (7, 10). Nejvýraznější pokles hladiny valproátu nastává při kombinaci s **karbapenemy**, kde dochází k poklesu hladiny valproátu až k neměřitelným hodnotám, a to i při intravenózní aplikaci. Mechanismem interakce se uvádí kombinace několika faktorů: snížená střevní absorpce VPA při perorálním podání, indukce hepatální glukuronizace VPA, inhibice hydrolýzy valproát-glukuronidu z důvodu inhibice acylpeptid hydrolázy, která zodpovídá za rekonstituci valproátu z glu-

**Tab. 6.** Vliv léků z jiných indikačních skupin na farmakokinetiku kyseliny valproové

	vliv na kyseliny valproovou
acyklovir	↓ 33 %
antacida (MAALOX®)	3–28 % ↑ AUC (30)
cisplatina	↓ 50 %
efavirenz	↓ 50 %
ertapenem	↓ 99 %
guanfacin	↑ 68 %
chlorpromazin	↑ hladiny 22 %, ↓ CL 14 %, ↑ $t_{1/2}$ 14 %
cholestyramin	↓ 15 %
imipenem	↓ 99 %
kyselina acetylsalicylová	↓ CL, ↑ volné frakce 23 %
lithium	↑ 7 %, AUC 11 %
meropenem	↓ 82 % – 93,5 %
methotrexát	↓ 75 %
naproxen	↓ 20 %, ↑ CL 22 %, ↑ volnou frakci 20 %
panipenem	↓ 99 %
ritonavir	↓ 48 %
sertralin	↑ 3x
verapamil	↑ 155 %



kuronidu, s následkem snížení enterohepatální recirkulace (22), zvýšení distribuce VPA do erytrocytů a zvýšení renální clearance VPA (23). Léková interakce byla s úspěchem využita při intoxikaci valproátem (23, 24).

Zvýšení i snížení hladiny valproátu bylo popsáno v kombinaci s **danazolem** a **fluoxetinem** (10).

Vliv dalších léků na farmakokinetiku kys. valproové je uveden v tabulce č. 6. Pokud není uvedeno jinak, jedná se o vliv na koncentraci.

Vliv valproátu na farmakokinetiku dalších látek

Valproát zvyšuje volnou frakci **warfarinu** vytěsněním z vazebných míst na plazmatických bílkovinách. Následkem je zvýšení INR (10). Inhibuje metabolismus **klomipraminu** a zvyšuje jeho hladinu. Valproát snižuje dávku potřebnou k dosažení sedace u **propofolu**.

Rozsah vlivu na farmakokinetiku dalších látek je uveden v tabulce 7 (podle 10).

Lacosamid

Interakce nebyly popsány (5, 10).

Lamotrigin

K interakci nedochází

CCNU, imatinib, klozapin, lopinavir v kombinaci s nízkou dávkou **ritonaviru, raltegravir, risperidon, temozolomid** (10).

Vliv dalších léků na lamotrigin

Léková interakce je způsobena zpravidla ovlivněním UGT1A4. **Orlistat** snižuje hladinu snížením absorpce v důsledku snížení absorpce tuků (5, 10). **Fluoxetin** snižuje hladinu lamotriginu neznámým mechanismem (5). **Sertralin** zvyšuje hladinu lamotriginu zřejmě inhibicí glukuronidace. Vliv dalších léků na farmakokinetiku lamotriginu je uveden v tabulce č. 8, pokud není uvedeno jinak, jedná se o vliv na koncentraci.

Vliv lamotriginu

Lamotrigin inhibuje metabolismus **aripiprazolu** – snižuje poměr plazmatické koncentrace aripiprazolu/dehydroaripiprazolu o 17 % (5, 10). Lamotrigin zvyšuje c_{max} **atorvastatinu** o 14 % a hladinu obou jeho aktivních metabolitů 2OH-atorvastatinu o 20 % a 4-OH-atorvastatinu o 21 %. AUC atorvastatinu neovlivňoval, AUC 2-OH-atorvastatinu zvyšuje o 3 % a 4-OH-atorvastatinu o 25 %. Mechanismem je vliv na UGT1A1 a UGT1A3 (5, 10, 28). Lamotrigin zvyšuje hladinu **olanzapinu** o 16 % vlivem inhibice UGT1A4 (10).

Lamotrigin snižuje hladinu **kvetiapinu** (10). C/D poměr quetiapinu snižuje o 57 %. Pravděpodobně skrze UGT1A4 glukuronidaci (5). Lamotrigin snižuje AUC **lithia** o 8 % (5, 10).

Levetiracetam

K interakci nedochází

CCNU, celecoxib, cyklosporin, digoxin, imatinib, prokarbazin, takrolimus, temozolomid, warfarin (10).

**Tab. 7.** Vliv valproátu na farmakokinetiku léků z jiných indikačních skupin

	hladina	AUC	CL
amitriptylin	↑ 19 %	↑ 30 %	
aripiprazol dehydroaripiprazol****	↑ 25 % ↑ 8 %	↑ 24 % ↑ 7 %	
bupropion hydroxybupropion	– ↑ 94 %		
irinotecan 7-ethyl-10-hydroxykamptothecin neaktivní glukuronid		↓ 46 % ↓ 46 % ↓ 33 %	
klozapin ⁺⁺⁺ N-desmethylklozapin	↑ 11–57 % i ↓ 15 % ↓		
kvetiapin ⁺⁺⁺	↑ 77 %		
lersivirin ^{SSSS}		↓ 25 %	
lopinavir		↑ 38 %	
lorazepam	↑ 31 %		↓ 31 %
naproxen		↑ 7 %	↓ 7 %
nimodipin		↑ 45 %	
nortriptylin		↑ 55 %	
olanzapin	↓ 18 %		
paklitaxel	↑ 40 %		↓ 23 %
zidovudin	↑ 100 %		

****předpokládaným mechanismem je indukce metabolismu aripiprazolu CYP3A4 a CYP2D6, nebo vytěsnění aripiprazolu z vazby na plazmatické bílkoviny

+++vlivem na CYP1A2 a CYP3A4

+++vliv na CYP3A4

SSSSinhibice UGT2B7

**Tab. 8.** Vliv léků z jiných indikačních skupin na hladinu lamotriginu (podle 5, 10)

	lamotrigin
aripiprazol	↓ c_{\max} 12 %, ↓ AUC 9 %
atazanavir	↓ AUC 12 %, $t_{1/2}$ 9 %
atazanavir + ritonavir	↓ $c_{\text{prům}}$ 48 %, ↓ AUC 32–46 %, $t_{1/2}$ 27–45 %, ↑ CL 85 %
etambutol	↑ CL 3×
fluoxetin	↓ C/D poměr o 39 %
hormonální antikoncepce	↓ 40–65 %
izoniazid	↓ CL 15 %
lithium	↓ C/D poměr o 13 %
lopinavir + ritonavir ^{**}	↓ 48–55 %, ↓ AUC 46 %, ↑ CL o 85 %, ↓ $t_{1/2}$ 45 %
olanzapin ^{***}	↓ c_{\max} 20 %, AUC 24 %
paracetamol	↓ AUC 20 %, ↓ $t_{1/2}$ 15 %, ↑ reální exkreci
rifampicin	↓ AUC 44 %
ritonavir	↓, ↑ podíl lamotrigin-2N-glukoronidu
sertralin ^{***}	↑ 2×

^{**}indukcí UGT1A4^{***}inhibicí UGT1A4

Vliv na levetiracetam

Probenecid zvyšuje 2,5× plazmatickou koncentraci jeho primárního neúčinného metabolitu ucbLO59 v důsledku poklesu tubulární sekrece o 61 % (5, 10).

Oxcarbazepin

K interakci nedochází

Citalopram, kvetiapin, olanzapin, risperidon, warfarin (10).



Farmakodynamická interakce

Byla popsána kazuistika pacienta s příznaky maligního neuroleptického syndromu po nasazení oxcarbazepinu k **amisulpridu**. Symptomy se rychle upravily po vysazení amisulpridu (5). Mechanismus je předpokládán na farmakodynamické úrovni (10).

Vliv dalších léků na oxcarbazepin

Verapamil snižuje AUC metabolitu – 10-hydroxykarbazepinu o 20 % (5, 7, 10).

Vliv oxcarbazepinu

Oxcarbazepin snižuje hladinu **cyklosporinu** o 25 %, **imatinibu** o 62 %. Oxcarbazepin v dávce 900 mg/den po dobu 8 dnů snížil c_{max} **felodipinu** o 34 % a AUC o 28 %. Při dávce 600 mg/den k interakci nedošlo (5, 10). Oxcarbazepin zvyšuje clearance **glufosfamidu** o 15 % a snižuje jeho AUC o 15 % (10).

Perampanel

Farmakodynamická interakce

Alkohol v dávce 12 mg/den ve více dílčích dávkách má aditivní až superaditivní efekt na pozornost a bdělost, jako je schopnost řídit, vystupňovaná agresivita, zmatenost a deprese (10).

Vliv na perampanel

Ketokonazol zvyšuje AUC perampanelu o 20 % a $t_{1/2}$ o 15 % (10, 25).

Pregabalin

Farmakodynamická interakce

Při kombinaci s **lorazepamem** a **oxykodonem** byl pozorován aditivní efekt na alteraci kognitivních a motorických funkcí (5).

Primidon

Hlavním metabolitem primidonu je fenobarbital. Interakce zde neuvedené viz odstavec fenobarbital.

Farmakokinetická/farmakodynamická interakce

Primidon zkracuje délku účinku **rokuronia** a je proto potřeba zvýšit dávku. Mechanismem je jak enzymatická indukce, tak up-regulace acetylcholinových receptorů (10).

Vliv dalších léků na primidon

Izoniazid inhibuje metabolismus primidonu – zvyšuje hladinu primidonu o 83 % a snižuje hladinu fenobarbitalu o 12 % (10).

Vliv primidonu

Zkracuje $t_{1/2}$ **diazepamu** o 62 % a zvyšuje jeho clearance o 158 %, zvyšuje hladinu N-desmethyldiazepamu. Primidon snižuje hladinu aktivního metabolitu **irinotekanu** – 7-ethyl-10-hydroxykamptotecinu o 37 %. Primidon zvyšuje clearance **lidokainu** o 196 % a snižuje jeho AUC o 60 %. Primidon zvyšuje clearance **methylprednisolonu** o 209 %, **prednisolonu** o 41 %. Primidon zvyšuje clearance **paracetamolu** o 52 % a snižuje jeho AUC o 39 %. Mechanismem je



zřejmě vliv na CYP1A2. Primidon dále snižuje hladinu **cyklosporinu, dexametazonu, chinidinu a imatinibu** (10).

Retigabin

Vliv na retigabin

Etanol je známý inhibitor UDP-glukóza-dehydrogenázy, která je zodpovědná za konverzi UDP-glukózy na UDP-glukuronid, který je prostřednictvím UGT1A4 konjugován s retigabinem. Tímto mechanismem etanol zvyšuje c_{max} retigabinu o 23 % a AUC o 36 % (10).

Rufinamid

K interakci nedochází

Olanzapin (10).

Sulthiam

Vliv na sulthiam

Antacida obsahující křemičitan hořečnatý snižují biologickou dostupnost sulthiamu až o 73 %. Antacida obsahující oxid hořečnatý a subkarbonát bismutitý snižují biologickou dostupnost až o 105 %. Mezi užitím sulthiamu a těchto látek je proto potřeba odstup 2 hodin (10).

Tiagabin

K interakci nedochází

Digoxin, warfarin (10).

Topiramát

K interakci nedochází

Hydrochlorothiazid, klozapin, kvetiapin, methotrexát, olanzapin, prokarbazin, venlafaxin (10).

Vliv na topiramát

Diltiazem snižuje clearance topiramátu o 16 % (5), zvyšuje c_{max} o 17–23 % (5, 26) a AUC o 20 % (5, 10). **Hydrochlorothiazid** zvyšuje c_{max} o 27 % a AUC o 29 % (5, 10, 26). **Posakonazol** zvyšuje hladinu o 137 % (10) – 2,4x (5). **Propranolol** snižuje clearance o 14 % a zvyšuje AUC o 17 %. Clearance topiramátu dále v nevedené výši snižují **amitriptylin** (5, 10), **lithium** (10), **metformin, sumatriptan** (5, 10).

Efekt topiramátu

Topiramát zvyšuje clearance **amitriptylinu** o 8 %, zvyšuje tak průměrnou c_{ss} aktivního metabolitu – nortriptylinu, zvýšena o 23–33 % a jeho AUC o 19 %. Topiramát snižuje AUC **glibenklamidu** o 25 % a zvyšuje AUC obou jeho aktivních metabolitů – 4-trans-hydroxyglibenklamidu o 13 % a 3-cis-hydroxyglibenklamidu o 15 %. Topiramát zvyšuje clearance **risperidonu** o 51 % a snižuje AUC o 23 %. AUC aktivního metabolitu 9-hydroxyrisperidonu byla snížena o 8 %. Topiramát



snižuje hladinu **imatinibu** o 49 %. Topiramát zvyšuje clearance **lithia** o 36 % a snižuje AUC o 12 %. Byla však popsána kazuistika demonstrující naopak vzestup hladiny lithia o 140 % po nasazení 75 mg topiramátu. Oba efekty jsou způsobeny inhibicí karboanhydrázy. Topiramát snižuje AUC **pioglitazonu** o 18 % a obou jeho aktivních metabolitů – hydroxy-metabolitu o 17 % a keto-metabolitu o 60 %. Topiramát zvyšuje clearance **sumatriptanu** o 11 % a snižuje hladinu sumatriptanu o 10 % (5, 10).

Topiramát zvyšuje AUC **diltiazemu** o 25 % (5, 10, 26). Z obou aktivních metabolitů je ovlivněn pouze desacetyldiltiazem: c_{\max} je snížena o 27 % a AUC 18 %, kinetika N-demethyl-diltiazemu není ovlivněna (26).

LITERATURA

1. Grundmann M, Kacířová I. Terapeutické monitorování hladin antiepileptik I. – obecné zásady, „stará“ antiepileptika. *Klin Farmakol Farm* 2016; 30: 9–15.
2. Kacířová I, Grundmann M. Terapeutické monitorování hladin antiepileptik II. – „nová“ antiepileptika, speciální skupiny pacientů. *Klin Farmakol Farm* 2016; 30: 16–22.
3. Komárek V. Nežádoucí účinky a interakce nových antiepileptik. *Klin Farmakol Farm* 2005; 19: 239–240.
4. Patsalos PN. Drug interactions with the newer antiepileptic drugs (AEDs) – Part1: Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between AEDs. *Clin Pharmacokinet* 2013; 52: 927–966.
5. Patsalos PN. Drug Interactions with the newer antiepileptic drugs (AEDs) – Part 2: Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between AEDs and drugs used to treat non-epilepsy disorders. *Clin Pharmacokinet* 2013; 52: 1045–1061.
6. Kořístková B, Grundmann M. Lékové interakce antiepileptik Část 3. – interakce s hormonální antikoncepcí. *Klin Farmakol Farm*: v tisku.
7. Patsalos PN, Spencer EP, Berry DJ. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in epilepsy: a 2018 update. *Ther Drug Monit* 2018; 40: 526–548.
8. Kořístková B, Grundmann M. Lékové interakce antiepileptik. Část 1. – vzájemné interakce mezi antiepileptiky. *Klin Farmakol Farm* 2016; 30(4): 19–23.
9. Moseley BD, Chanteux H, Nicolas J-M, Laloyaux C, Gidal B, Stockis A. A review of the drug–

Topiramát zvyšuje AUC **haloperidolu** o 15–28 % (5, 10), AUC aktivního metabolitu až o 50 % (10). Topiramát snižuje clearance **metforminu** o 20 % a zvyšuje c_{\max} o 18 % a AUC o 25 % (5, 10).

Vigabatrin

Interakce nebyly popsány (4, 5, 10).

Zonisamid

Efekt na zonisamid

Risperidon snižuje hladinu zonisamidu o 55 % (5, 10).

- drug interactions of the antiepileptic drug brivaracetam. *Epilepsy Research* 2020; 163: 526–548.
10. Patsalos PN. Antiepileptic drug interactions. A clinical guide. 2nd ed. London, UK: Springer, 2013: 437.
 11. Komárek V. Epileptické záchvaty a syndromy. 1 vyd. Praha: Galén, 1997: 183.
 12. Perucca E, Rickens A. General principles. Biotransformation. In Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, eds. *Antiepileptic Drugs*. New York: Raven Press 1995; 31–50.
 13. Kacířová I, Grundmann M. Význam interakcí antiepileptik v rutinní klinické praxi. *Klin Farmakol Farm*. 2021; 35: 19–23.
 14. Battino D, Estienne M, Avanzini G. Clinical pharmacokinetics of antiepileptic drugs in paediatric patients. Part I. Phenobarbital, primidone, valproic acid, ethosuximide and mesuximide. *Clin Pharmacokinet*. 1995; 29: 257–286.
 15. Hess L. Pethidin slaví 70 let. *Remedia* 2009; 19: 213–214.
 16. Kut H. Phenytoin Interactions with other drugs: clinical aspects. In Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, eds. *Antiepileptic Drugs*. New York: Raven Press 1995; 315–328.
 17. Levy RH, Wurgen CJ. Carbamazepine. Interactions with other drugs. In Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, eds. *Antiepileptic Drugs*. New York: Raven Press 1995; 543–554.
 18. Oberndorfer S, Priribauer M, Marosi C, Lahrmann H, Hitzenberger P, Grisold W. P450 enzyme inducing and non-enzyme inducing antiepileptics in glioblastoma patients treated with standard chemotherapy. *J Neurooncol* 2005; 72: 255–260.



19. Eckhardt K, Ammon S, Hofmann U et al. Gabapentin enhances the analgesic effect of morphine in healthy volunteers. *Anesth Analg*. 2000; 91: 185–191.
20. Gélisse P, Hillaire-Buys D, Halaili E et al. Carbamazepine and clarithromycin: a clinically relevant drug interaction. *Rev Neurol (Paris)*. 2007; 163: 1096–1099.
21. Faigle JW, Feldmann KF. Carbamazepine. Chemistry and biotransformation. In Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, eds. *Antiepileptic Drugs*. New York: Raven Press 1995; 499–513.
22. Šíma M, Hartinger J, Rulíšek J, Šachl R, Slanař O. Meropenem-induced valproic acid elimination: A case report of clinically relevant drug interaction. *Prague Medical Report*. 2017; 118: 105–109.
23. Khobrani MA, Dudley SW, Huckleberry YC, Kopp BJ, Biggs AD, French RNE, Shirazi FM, Erstad BL. Intentional use of carbapenem antibiotics for valproic acid toxicity: A case report. *J Clin Pharm Ther*. 2018; 43: 723–725.
24. Thomas C, Priano J, Smith TL. Meropenem as an antidote for intentional valproic acid overdose. *Am J Emerg Med*. 2020; 38: 690e1–690e2.
25. Gidal BE, Maganti R, Laurenza A, Yang Haichen Verbel DA, Schuck E, Ferry J. Effect of enzyme inhibition on perampanel pharmacokinetics: Why study design matters *Epilepsy Res*. 2017; 134: 41–48.
26. Manitpisitkul P, Curtin CR, Shalayda K, Wang S-S, Ford L, Heald D. Pharmacokinetic interactions between topiramate and diltiazem, hydrochlorothiazide, or propranolol. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2014; 3: 378–387.
27. Blum RA, Wilton JH, Hilligoss DM, Gardner MJ, Henry EB, Harrison NJ, Schentag JJ. Effect of fluconazole on the disposition of phenytoin. *Clin Pharmacol Ther*. 1991; 49: 420–425.
28. Bullman J, Nicholls A, Van Landingham K, Fleck R, Vuong A, Miller J et al. Effects of lamotrigine and phenytoin on the pharmacokinetics of atorvastatin in healthy volunteers. *Epilepsia* 2011; 52: 1351–1358.
29. Chhun S, Versuyf C, Rizzo-Padoin N, Simoneau G, BEcquemont L, Peretti I et al. Gefitinib-phenytoin interaction is not correlated with the C-erythromycin breath test in healthy male volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2009; 68: 226–237.
30. May CA, Garnett WR, Small RE, Pellock RM. Effects of three antacids on the bioavailability of valproic acid. *Clin Pharm*. 1982; 1: 244–247.



Kariprazin v léčbě schizofrenie

Eva Češková

Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

KPN LF Univerzity Ostrava

Oddělení psychiatrie, FN Ostrava

Kariprazin je vedle aripiprazolu druhý parciální dopaminový agonista, který je v ČR registrován pro léčbu schizofrenie. Parciální dopaminoví agonisté jsou považováni za hlavní prototyp antipsychotik třetí generace. Jedinečný farmakologický profil kariprazinu může vysvětlit jeho účinnost na pozitivní a negativní symptomy schizofrenie. Podle nedávno publikovaných doporučených postupů by měl být kariprazin lékem první volby u nemocných s dominujícími negativními příznaky. Kariprazin vykazuje nízké metabolické riziko a malý přírůstek hmotnosti. Mezi nejčastěji uváděné nežádoucí účinky patří extrapyramidový syndrom a akatizie, které jsou však mírné a ve většině případů nevedou k vysazení léčby.

Klíčová slova: antipsychotika třetí generace, kariprazin, schizofrenie, účinnost, snášenlivost.

Cariprazine in the treatment of schizophrenia

Cariprazine is besides aripiprazole the second partial dopamine agonist antipsychotic registered in Czech Republic for the treatment of schizophrenia. Partial dopamine receptor agonists represent the third-generation antipsychotic prototype. Cariprazine peculiar pharmacological profile may explain its efficacy on positive and negative symptoms of schizophrenia. According to the recently published algorithm cariprazine should be used as first-line treatment for patients with predominant negative symptoms. Cariprazine displays a low metabolic risk and weight gain. Among the most reported adverse events are included extrapyramidal symptoms and akathisia; however, they are usually mild, not leading in most cases to treatment interruption.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY: prof. MUDr. Eva Češková, CSc.

Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

Jihlavská 20, 625 00 Brno-Bohunice

Převzato z: Psychiatr. praxi 2021; 22(2): 94–98

Článek přijat redakcí: 14. 11. 2020

Článek přijat k publikaci: 20. 2. 2021



Key words: third-generation antipsychotic, cariprazine, schizophrenia, efficacy, tolerability.

Úvod

V současné době považujeme schizofrenii za dědičnou neurovývojovou poruchu, která vzniká interakcí faktorů genetických a environmentálních a projevuje se různorodou psychopatologií (pozitivní, negativní, afektivní a kognitivní příznaky). Definice schizofrenie dle platné klasifikace založené na příznacích postrádá biologickou validitu, což nepochybně přispívá k tomu, že dostupná léčba není u řady nemocných dostatečně účinná.

Základem léčby schizofrenní poruchy jsou antipsychotika, která ovlivňují hlavně pozitivní příznaky. V současné době jsou preferována antipsychotika druhé generace (AP2G), která také mohou lépe ovlivňovat negativní příznaky a kognitivní deficit než antipsychotika první generace (AP1G). I když jsou AP2G lépe snášena a bezpečnější než AP1G, mají nežádoucí účinky, hlavně metabolické, které mohou snižovat adherenci a představovat tak riziko relapsu a rehospitalizace. AP2G dělíme dle farmakologického profilu na 4 skupiny: 1. specifické antagonisty dopaminových receptorů typu D2 a D3, 2. antagonisty serotoninu a dopaminu, 3. multireceptorové antagonisty a 4. parciální agonisty dopaminových receptorů.

První parciální dopaminový agonista, aripiprazol, byl uveden do klinické praxe v r. 2002. Je považován za prototyp antipsychotika 3. generace (AP3G). Je také označován jako stabilizátor dopaminového systému („dopamine system stabilizer“, DSS) a modulátor serotonin-dopaminové aktivity („serotonin-dopamine activity modulator“, SDAM) (1). Postupně došlo k vývoji dalších parciálních dopaminových agonistů s farmakologickým profilem podobným aripiprazolu, konkrétně brexpiprazolu a kariprazinu. Obě látky byly u nás nedávno schváleny pro léčbu schizofrenie.

Souhrnné informace o kariprazinu byly již v českém a slovenském odborném tisku publikovány (2, 3, 4).

Charakteristika kariprazinu

Farmakologie

Kariprazin vykazuje výraznou afinitu k dopaminovým receptorům D2 a D3 a serotoninovým receptorům 5-HT1A, na kterých působí jako parciální agonista. Současně vykazuje vysokou afinitu k receptorům 5-HT2A a 5-HT2B, na kterých funguje jako antagonist. Ve skupině parciálních dopaminových agonistů je pro kariprazin charakteristická vyšší afinita a selektivita k D3 než k D2 receptorům (5).

Mechanismus účinku

Základní účinnost kariprazinu je zprostředkována kombinací parciální agonistické aktivity na dopaminových D2 a serotoninových 5-HT1A a antagonistické aktivity na 5-HT2A receptorech. Parciální agonisté mají nižší vlastní aktivitu než plní agonisté, což jim umožňuje působit funkčně agonisticky nebo antagonisticky, v závislosti na dostupnosti přirozeného neurotransmiteru. V mezolimbickém systému redukuje excesivní dopaminovou aktivitu zodpovědnou za pozitivní příznaky a agonistickou aktivitou v mezokortikální oblasti vytváří podmínky pro úpravu afektivní, kognitivní a negativní symptomatiky. Z hlediska snášenlivosti vysvětluje specifický farmakologický profil kariprazinu nízký výskyt extrapyramidové symptomatologie (EPS), sedace, metabolických a kardiovaskulárních nežádoucích účinků (6).



Farmakokinetika

Perorálně užívaný kariprazin se rychle vstřebává a dosahuje maximální plazmatické koncentrace za 3–4 hodiny. Silně se váže na krevní bílkoviny (91–97 %). Kariprazin má dva hlavní metabolity s podobnými farmakologickými vlastnostmi jako mateřská látka, desmetylkariprazin a didesmetylkariprazin. Kariprazin a jeho metabolity jsou metabolizované prostřednictvím izoenzymu CYP3A4 a v menší míře i CYP2D6. Nedoporučuje se současné podávání se silnými inhibitory CYP3A4 (erytromycin, klaritromycin, ketokonazol, verapamil). Kariprazin by také neměl být podáván souběžně se silnými induktory CYP3A4 (např. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin, třezalka, modafinil), které mohou snižovat jeho plazmatické hladiny. Vylučovací poločas kariprazinu je 2–4 dny, aktivních metabolitů desmetylkariprazinu a didesmetylkariprazinu 1–3 týdny respektive 2–3 týdny (7, 8).

Indikace

EMA (European Medicines Agency) schválila kariprazin jako monoterapii u schizofrenie dospělých, korespondující americká agentura FDA (Food and Drug Administration) také u bipolární poruchy typu I u akutních manických, smíšených a depresivních epizod.

Účinnost u schizofrenie

Akutní léčba

U nemocných s akutní exacerbací schizofrenie byly realizovány 3 dvojitě slepé placebem kontrolované studie podstatné pro registraci. Všechny tři trvaly 6 týdnů a měly podobnou metodologii. Napříč celým

spektrém těchto krátkodobých klinických studií byl kariprazin signifikantně účinnější než placebo ve zlepšení celkového skóre škály PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), skóre pozitivní a negativní subškály PANSS (2).

Dlouhodobá léčba

Ve dvojitě slepé studii, do které byli zařazeni nemocní, kteří dosáhli remise a byli sledováni minimálně půl roku, byl kariprazin signifikantně úspěšnější než placebo (tj. remisi udrželo dvakrát více léčených kariprazinem než placebem) (9).

Účinnost kariprazinu vůči ostatním perorálním AP2G byla sledována ve studiích zaměřených na výskyt relapsu na daném léku. Srovnání bylo nepřímé a ukázalo, že vysazení kariprazinu bylo spojeno s opožděným výskytem relapsu ve srovnání s ostatními AP2G, což může být dáno delším vylučovacím poločasem kariprazinu a aktivního metabolitu (10).

Ovlivnění specifických příznaků

Nejvíce pozornosti bylo věnováno ovlivnění negativních příznaků kariprazinem. Negativní příznaky zahrnují oploštělou afektivitu, alogii, snížení volní složky, anhedonii a sociální stažení. Dělíme je na primární (vlastní součást schizofrenie) a sekundární, podmíněné jinými faktory (pozitivní symptomatologií, extrapramidovými nežádoucími účinky, depresí, abúzem, hospitalizací, chronifikací).

Obecně je doporučována v léčbě negativních příznaků monoterapie některými AP2G nebo augmentační postupy. Kariprazin byl úspěšně zkoušen v léčbě negativních příznaků ve velké, 26týdenní, dvojitě slepé studii, ve které byl srovnáván s risperidonem u pacientů s perzistující



a dominující negativní symptomatikou. Kariprazin byl signifikantně lepší než risperidon a jeho efekt byl nezávislý na zlepšení jiných příznaků (pozitivních, depresivních) a na výskytu extrapyramidových nežádoucích účinků (11). Jeho úspěšnost v této indikaci byla potvrzena post hoc analýzou dat 2 randomizovaných, dvojitě slepých studií zahrnujících kariprazin, aripiprazol, risperidon a placebo u pacientů s akutní schizofrenií a dominujícími negativními příznaky, kdy byl kariprazin signifikantně lepší než placebo a aripiprazol (12).

V aktualizovaných doporučených postupech diagnostiky a léčby schizofrenie České psychiatrické společnosti je v léčbě převažujících negativních příznaků na prvním kroku uveden kariprazin (13), což je v soulase s nejnovějšími doporučenými postupy léčby negativních příznaků schizofrenie italských autorů. Při selhání léčby je uváděn amisulprid. Další možnosti zahrnují olanzapin nebo quetiapin s nižší úrovní evidence, kombinaci s aripiprazolem nebo augmentaci antidepresivy (13, 14).

Snášlivost

Kariprazin obecně vykazuje příznivý bezpečnostní profil. Ve srovnání s nejvíce užívanými AP2G je kariprazin spojen s nízkým metabolickým rizikem. Při podávání nebyly zaznamenány žádné klinicky významné změny v metabolických parametrech, prodloužení QTc nebo zvýšení prolaktinu, a váhový přírůstek byl malý. Průměrné změny metabolických parametrů byly porovnatelné ve skupině léčených kariprazinem a placebem. V porovnání s placebem byl u kariprazinu prokázán signifikantní výskyt nežádoucích účinků pouze v případě EPS a akatizie. Tyto příznaky však byly většinou mírné až střední intenzity, obvykle

samy vymizely do 2 týdnů od zahájení léčby a k vysazení kariprazinu vedly zřídka. Dlouhodobé studie potvrdily, že průměrné změny oproti výchozím hodnotám v laboratorních parametrech a kardiovaskulárních parametrech byly malé, klinicky irelevantní a bezpečnostní profil byl podobný jako v krátkodobých kontrolovaných studiích (15).

Praktické aspekty podávání kariprazinu

Dávkování

Doporučená zahajovací denní dávka kariprazinu činí 1,5 mg 1x denně. Poté může být v případě potřeby zvyšována po malých přírůstcích (1,5 mg/den) do maximální denní dávky 6 mg/den. Podle klinického posouzení ošetřujícího lékaře má být udržována co nejnižší účinná dávka.

Přechod na kariprazin

Nejčastějším důvodem přechodu na kariprazin jsou přetrvávající negativní příznaky a nežádoucí účinky dosavadní léčby. Preferována je metoda zkřížené titrace. Nejdůležitější je v této situaci zabránit relapsu, proto se panel expertů shoduje v tom, že je žádoucí dosáhnout účinné dávky kariprazinu před redukcí dosavadní léčby i za cenu zvýšeného rizika nežádoucích účinků. Vzhledem k dlouhému vylučovacímu poločasu kariprazinu lze titrovat rychle, zatímco stabilizované celkové hladiny kariprazinu (kariprazinu a jeho hlavního aktivního metabolitu) lze dosáhnout do 3 týdnů. Změnu z aripiprazolu lze provést během několik dnů, pomaleji se doporučuje postupovat například při změně z risperidonu nebo haloperidolu. Opatrně je vhodné postupovat při snižování dosavadní léčby látkami, které mají výraznější antihistaminerg-



ní a anticholinergní efekt, například olanzapinem, quetiapinem nebo klopazinem. Snižování by mělo být pomalé, trvající 3–4 týdny kvůli riziku antihistaminergního/muskarinového a dopaminergního rebound fenoménu (16). Při přechodu z kariprazinu na jiné antipsychotikum není nutná zkřížená titrace, je možné začít nové antipsychotikum s nejnižší dávkou a kariprazin vysadit (16, 17).

Léčba kariprazinem u specifických populací

Pro klinickou praxi jsou důležité údaje o možnosti podávat kariprazin u specifických populací nemocných se schizofrenní poruchou. U nemocných s mírným postižením ledvin (kreatininová clearance ≥ 30 ml/min a < 89 ml/min) není nutné přizpůsobit dávku. U nemocných se závažným postižením ledvin (kreatininová clearance < 30 ml/min) nebyla účinnost a bezpečnost kariprazinu zkoumána a jeho použití není doporučeno. Podobně u nemocných s mírným postižením jater (Child-Pugh skóre 5–9) není nutné upravovat dávku, u nemocných se závažným postižením jater (Child-Pugh skóre 10–15) nebyl kariprazin testován a není doporučen (17).

Nedávná studie se zaměřila na zkoumání bezpečnostního profilu a dávkování u adolescentů (13–18 roků) a jedinců starších 65 let léčených kariprazinem. Autoři analyzovali data ze dvou dřívějších klinických studií, která zahrnovala 49 adolescentů a 17 starších jedinců léčených kariprazinem. Kariprazin byl bezpečný a dobře tolerovaný. Laboratorní výsledky a nežádoucí účinky u obou marginálních věkových skupin byly srovnatelné s dospělou populací s výjimkou nižšího výskytu insomnie u mladých a nulového výskytu akatie u starších jedinců. Autoři uzavírají, že kariprazin může být při dávkování v rozmezí 1,5–6 mg denně

bezpečnou léčebnou alternativou u adolescentů a starších jedinců se schizofrenní poruchou, další studie jsou však nutné k ověření těchto předběžných zjištění (18).

Kariprazin je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění u dospělých pacientů trpících schizofrenií s převažujícími negativními symptomy v další linii léčby při neúčinnosti nebo nesnášenlivosti léčby alespoň dvěma AP2G a/nebo u pacientů již léčených atypickým antipsychotikem s prokázanou obezitou (BMI ≥ 30) a/nebo při průkazu vzniku inzulinové rezistence, diabetu či dyslipidemie.

Porovnání kariprazinu s ostatními parciálními agonisty dopaminu

V současnosti dostupní parciální agonisté dopaminu, tj. aripiprazol, kariprazin a brexpiprazol mají podobný mechanismus účinku spočívající v parciálním agonismu centrálních D2 a 5-HT1A receptorů a antagonismu 5-HT2A receptorů, liší se však v řadě aspektů důležitých pro běžnou klinickou praxi. Nejdéle na trhu je aripiprazol a na rozdíl od zbývajících má více lékových forem. Všechny 3 látky jsou indikovány pro léčbu schizofrenie, v některých zemích je aripiprazol a brexpiprazol schválen jako přídatná léčba u depresivní poruchy a aripiprazol a kariprazin pro léčbu manických a smíšených fází bipolární poruchy typu I. Ve srovnání s aripiprazolem má brexpiprazol nižší vlastní aktivitu na D2 receptorech (a z toho vyplývající nižší výskyt akatie) a přibližně 10krát vyšší afinitu k serotoninovým 5-HT1A a 5-HT2A receptorům s potenciálním anxiolytickým efektem. Kariprazin ve srovnání s aripiprazolem má 3–10krát vyšší afinitu k D3 než k D2 receptorům, což naznačuje možnost prokognitivního efektu. Všechny 3 látky mají malou afinitu



k histaminovým receptorům a minimální afinitu k muskarinovým receptorům (19).

Aripiprazol a brexpiprazol mají podobně dlouhý vylučovací poločas (75–94 hod.), kariprazin 2–4 dny a jeho aktivní metabolit až 3 týdny. Aripiprazol a brexpiprazol jsou metabolizovány enzymatickými systémy CYP2D6 a CYP3A4. Současná aplikace jejich inhibitorů, resp. induktorů může vyžadovat úpravu dávky (snížení o polovinu nebo dávku zdvojnásobit). Kariprazin je metabolizován primárně pomocí CYP3A4. Při současném podávání CYP 3A4 inhibitorů přichází v úvahu snížení dávky na polovinu, podávání kariprazinu s induktory CYP3A4 se nedoporučuje. Při nepřímém srovnání nežádoucích účinků je kariprazin nejméně náchylný ke zvýšení hmotnosti a somnolenci a relativně nejčastěji způsobuje akatizii. Žádný z uvedených parciálních agonistů neprodlužuje QT interval (19).

LITERATURA

1. Mailman RB, Murthy V. Third generation antipsychotic drugs: partial agonism or receptor functional selectivity? *Curr Pharm Des* 2010; 16: 488–501.
2. Masopust J, Mohr P. Nenaplněné potřeby v léčbě schizofrenie: místo pro kariprazin? *Čes a slov Psychiat* 2019; 115: 179–188.
3. Dragášek J, Vančurová Z. Kariprazin v léčbě schizofrenie. *Psychiatria pre prax* 2019; 20: 16–20.
4. Dragášek J, Vančurová Z. Aripiprazol a kariprazin: podobnosti a odlišnosti. *Psychiatria pre prax* 2019; 20: 51–54.
5. Kiss B, Horváth A, Némethy Z, et al. Cariprazine (RGH-188), a dopamine D3 receptor-preferring, D3/D2 dopamine receptor antagonist-partial agonist antipsychotic candidate: in vitro and neurochemical profile. *J Pharmacol Exp Ther* 2010; 333: 328–340.
6. Orsolini L, Tomasetti C, Valchera A, et al. An update of safety of clinically used atypical antipsychotics. *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15: 1329–1347.
7. Mauri MC, Paletta S, Di Pace C, et al. Clinical pharmacokinetics of atypical antipsychotics: an update. *Clin Pharmacokinet* 2018; 57: 1493–1528.
8. Kiss B, Némethy Z, Fazekas K, et al. Preclinical pharmacodynamic and pharmacokine-

Závěr

Parciální agonisté dopaminu tvoří zajímavou skupinu AP2G. Její zástupci, aripiprazol, kariprazin a brexpiprazol, sdílí stejný mechanismus účinku, liší se však v řadě parametrů, které mohou být důležité pro klinickou praxi. Kariprazin ovlivňuje relativně nejlépe negativní příznaky schizofrenie a jeho farmakologický profil naznačuje možnost prokognitivního efektu. Z hlediska snášenlivosti patří k výhodám kariprazinu, že je metabolicky neutrální, nezpůsobuje hyperprolaktinemii a sexuální dysfunkci. K nevýhodám lze řadit výskyt extrapyramidových nežádoucích účinků, hlavně akatizie, které jsou však mírné bez většího dopadu na adherenci.

tic characterization of the major metabolites of cariprazine. *Drug Des Devel Ther* 2019; 13: 3229–3248.

9. Correll CU, Potkin SG, Zhong Y, Harsányi J, Szatmári B, Earley W. Long-term remission with cariprazine treatment in patients with schizophrenia: a post hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled, relapse prevention trial. *J Clin Psychiatry* 2019; 80: 18m12495.

10. Correll CU, Jain R, Meyer JM, et al. Relationship between the timing of relapse and plasma drug levels following discontinuation of cariprazine treatment in patients with schizophrenia: indirect comparison with other second-generation antipsychotics after treatment discontinuation. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019; 15: 2537–2550.

11. Németh G, Laszlovszky I, Czobor P, et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2017; 389: 1103–1113.

12. Earley W, Guo H, Daniel D, et al. Efficacy of cariprazine on negative symptoms in patients with acute schizophrenia: A post hoc analysis of pooled data. *Schizophr Res* 2019; 204: 282–288.



13. <https://postupy-pece.psychiatrie.cz/specialni-psychiatrie/f2-schizofrenie/stabilizacni-udrzovaci-lecba-schizofrenie>.
14. Cerveri G, Gesi C, Mencacci C. Pharmacological treatment of negative symptoms in schizophrenia: update and proposal of a clinical algorithm. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2019; 15: 1525–1535.
15. Orsolini L, De Berardis D, Volpe U. Up-to-date expert opinion on the safety of recently developed antipsychotics. *Expert Opin Drug Saf* 2020; 19: 981–998.
16. Fagiolini A, Alcalá JÁ, Aubel T, et al. Treating schizophrenia with cariprazine: from clinical research to clinical practice. Real world experiences and recommendations from an International Panel. *Ann Gen Psychiatry* 2020; 19: 55.
17. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/9401/smpc>.
18. Szatmári B, Barabássy Á, Harsányi J, Laszlovszky I, Sebe B, Gál M, Shiragami K, Németh G. Cariprazine Safety in Adolescents and the Elderly: Analyses of Clinical Study Data. *Front Psychiatry* 2020; 11: 61.
19. Citrome L. Aripiprazole, brexpiprazole, and cariprazine: Not all the same. *Current Psychiatry* 2018; 17: 24–33, 43.



Polékové akutní poškození ledvin

Michal Prokeš, Josef Suchopár

DrugAgency, a. s., Praha

Akutní poškození ledvin (AKI) léky je relativně častou nežádoucí příhodou, v určitých případech k němu mohou přispět i léky, které z dlouhodobého hlediska mají nefroprotektivní vlastnosti. Tento článek obsahuje základní informace o patogenezi AKI, o rizikových faktorech AKI a příznacích AKI a obsahuje seznam léků, které jsou spojovány se vznikem AKI.

Klíčová slova: akutní poškození ledvin, triple-whammy, NSA, inhibitory RAAS, diuretika.

Drug-induced acute kidney injury

Drug-induced acute kidney injury (AKI) is a relatively common adverse event, and in some cases, drugs that have long-term nephroprotective properties may also contribute to it. This article provides basic information about the pathogenesis of AKI, the risk factors for AKI, and the symptoms of AKI, and contains a list of drugs that are associated with the development of AKI.

Key words: acute kidney injury, triple-whammy, NSAID, RAAS inhibitors, diuretics.

Úvod

Základní stavební a funkční jednotkou ledvin je nefron, tvořený glomerulem s cévním a močovým pólem, na který navazují tubuly v intersticiu

ledvin, které mají několik morfologicky funkčně odlišných úseků. Tubuly přecházejí do sběrných kanálků dřeně ledvin a intrarenálních vývodných močových cest, vlévajících se do ductus papillares ledvinné pánvičky. Mezi



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
MUDr. Michal Prokeš, prokes@drugagency.cz
DrugAgency, a. s., Klokotská 833, 148 00 Praha

Převzato z: Med. praxi 2021; 18(2): 133–139
Článek přijat redakcí: 6. 8. 2020
Článek přijat k publikaci: 2. 10. 2020



hlavní funkce ledvin patří vylučování vody, minerálů, odpadních látek a exotoxinů, k nimž náleží i léky. Metabolická inaktivace a exkrece v ledvinách probíhá prostřednictvím glomerulární filtrace a resorpce, přičemž každý z dějů má různý vliv na odlišné skupiny látek (1).

Definice akutního poškození ledvin

Akutní poškození ledvin (AKI) je definováno jako náhlé zhoršení funkce ledvin podmíněné poklesem glomerulární filtrace. Termín AKI počátkem 21. století nahradil dříve užívaný pojem „akutní selhání ledvin“ (ARF). Závažnost diagnózy AKI dokreslují výsledky studie u amerických veteránů, ve které Chawla et al. 2014 (2) prokázali, že jejich dlouhodobá mortalita byla vyšší po AKI než po proběhlém akutním infarktu myokardu. V současné době se pro stanovení diagnózy a závažnosti akutního poškození ledvin užívají zejména klasifikační schémata AKIN (klasifikace stupně AKI), respektive RIFLE. Podle trojstupňové klasifikace AKIN rozlišujeme tři stadia AKI, viz tabulka 1. Klasifikace RIFLE, která je pojmenována podle počátečních písmen různých stadií poškození ledvin (Risk, Injury, Failure, Loss, End stage), rozlišuje i další dvě stadia, viz Doporučení České nefrologické společnosti a České společnosti klinické biochemie ČLS JEP, 2013 (3). Podrobnosti uvádí vynikající článek českých autorů Vachek et al. 2014 (4).

Následující údaje ukazují, že AKI je v běžné klinické praxi relativně častou příhodou. Ve dvou velkých nemocnicích se spádovou oblastí 639 000 obyvatel ve Velké Británii Wonnacott et al. 2014 (5) identifikovali AKI u 6,4 % hospitalizovaných pacientů. K rizikovým faktorům patřilo předchozí poškození ledvin, ischemická choroba srdeční, arteriální hypertenze, diabetes a nádorové onemocnění. Taber et al. 2008 (6) již předtím prokázali, že u hospitalizovaných pacientů je AKI způsobeno léky v 18–27 % případů

Tab. 1. Klasifikace RIFLE, podle Doporučení České nefrologické společnosti a České společnosti klinické biochemie ČLS JEP (3)

Stadia podle RIFLE	Hladina sérového kreatininu/pokles GFR	Diuréza	Stadia AKI podle AKIN
Risk (riziko)	Zvýšení SCr o 50–99 % nebo snížení GFR o 25 % a více	Pokles pod 0,5 ml/kg po dobu minimálně 6 hodin	I. stadium
Injury (poškození ledvin)	Vzestup SCr o 100–199 % násobek výchozích hodnot nebo snížení GFR o 50 % a více	Pokles pod 0,5 ml/kg po dobu 12 hodin a více	II. stadium
Failure (selhání ledvin)	Vzestup SCr o 200 % a více nebo Vzestup SCr nad 350 $\mu\text{mol/l}$ a více při vzestupu o 50 $\mu\text{mol/l}$ za 24 hodin, nebo snížení GFR o 75 % a více	Pokles pod 0,5 ml/kg po dobu 24 hodin a více, nebo anurie trvající déle než 12 hodin	III. stadium
Loss (ztráta funkce ledvin)	Akutní selhání ledvin s afunkcí delší než 4 týdny	Anurie či oligurie	-
End-stage kidney disease (terminální selhání funkce)	Afunkce trvající déle než 3 měsíce	Anurie či oligurie	-

SCr – sérový kreatinin; GFR – glomerulární filtrace



z celkového počtu AKI. Nejčastěji se přitom na vzniku AKI podílela NSA, aminoglykosidová antibiotika, amfotericin B a inhibitory kalcineurinu (zejména cyklosporin). Ve studii nad databází patientských záznamů Bellvitge University Hospital v Barceloně (Španělsko) Pedrós et al. 2016 (7) zjistili, že AKI byla nejčastější příčinou urgentní hospitalizace pro lékové poškození pacientů nad 65 let, přičemž taková příhoda byla v průběhu 7 let v uvedené nemocnici zaznamenána 453× a podíl této diagnózy činil 22,9 % ze všech urgentních hospitalizací pro lékové poškození pacientů. Xue et al. 2006 (8) zjistili, že v letech 1992–2001 došlo k nárůstu hospitalizací pro AKI o 149 %. Z výše uvedeného vyplývá, že poškození ledvin léky se stává jedním z aktuálních témat bezpečnosti podávání léčiv.

Patofyziologické mechanismy poškození ledvin léky

Akutní poškození ledvin lze didakticky rozdělit na následující typy (podle Vachek et al.):

- Prerenální typ (60 % případů AKI), při kterém jsou původně intaktní glomeruly a tubuly ledvin poškozeny hypoperfuzí ledvin. Příčinou hypoperfuze je nejčastěji prostá dehydratace, zvláště u pacientů užívajících léky, které snižují efektivitu obranných regulačních mechanismů, které by jinak hypoperfuzi včas odvrátily (např. RAASi a/nebo NSA).
- Intrarenální typ (30–35 % případů AKI):
 - akutní tubulární nekróza, kterou působí např. léková toxicita, myoglobinurie při rhabdomyolýze a další,
 - makrovaskulární onemocnění (vaskulitida, tromboembolie),
 - poruchy mikrocirkulace (rychle progredující glomerulonefritidy, akutní glomerulonefritida, IgA nefropatie, hemolyticko-uremický syndrom),
 - akutní tubulointersticiální nefritida.

- Postrenální typ (5–10 % případů AKI), kde primární příčinou bývá obstrukce vývodných močových cest.

Vachek et al. 2014 (4) upozorňuje, že rozlišení prerenálního a intrarenálního AKI nemusí být vždy snadné, oba druhy postižení se mohou vyskytovat i společně, nebo mohou z jedné formy přecházet do druhé. Napomoci může vyšetření frakční exkrece sodíku (FENa). V případě prerenální léze je snížena glomerulární filtrace, avšak funkce tubulů je zachována. Moč je tedy koncentrována a obsahuje nižší množství sodíku. Naopak v případě akutní tubulární nekrózy bývá porušena zpětná resorpce vody a sodíku, moč je „zředěná“ a obsahuje větší množství neresorbovaného sodíku. K výpočtu lze použít následující vzorec: $FENa = (U-Na \times S-kreatinin) / S-Na \times U-kreatinin \times 100$. Hodnota nad 1 svědčí pro prerenální etiologii, pod 1 pro intrarenální původ AKI.

Prerenální typ AKI:

porucha intraglomerulárních hemodynamických parametrů

U zdravých jedinců je za minutu glomeruly vyfiltrováno zhruba 120 ml primární moči. Toto množství závisí na tlaku, pod kterým k filtraci dochází. Ani při dehydrataci a hypotenzi (například při snížení objemu tělesných tekutin vyvolaném diuretickou léčbou) však nedochází k výraznému poklesu intraglomerulárního tlaku, a to díky kompenzačním mechanismům, z nichž klíčové jsou podle Prieto-García et al. 2016 (9) následující:

- prostřednictvím zvýšené sekrece prostaglandinů v macula densa je zajištěna vazodilatace přívodné (afferentní) arteriole glomerulu,
- prostřednictvím aktivace RAAS renin je zajištěna vazokonstrikce eferentní arterioly glomerulu.

Obrázek 1 znázorňuje tyto mechanismy a zároveň ukazuje, jak jsou tyto mechanismy blokovány při podávání NSA a RAASi (ACE-inhibitorů nebo sartanů). Jednak NSA utlumí produkci prostaglandinů a sníží tak vazodilataci aferentní arterioly a jednak RAASi utlumí vazokonstrikci eferentní arterioly. Kombinace těchto dvou lékových skupin s diuretiky (která mohou přispět ke vzniku hypovolemie) se nazývá triple whammy, což lze přeložit jako trojitá facka (Vachek takovou kombinaci přilehavě označuje jako „trio infernal“).

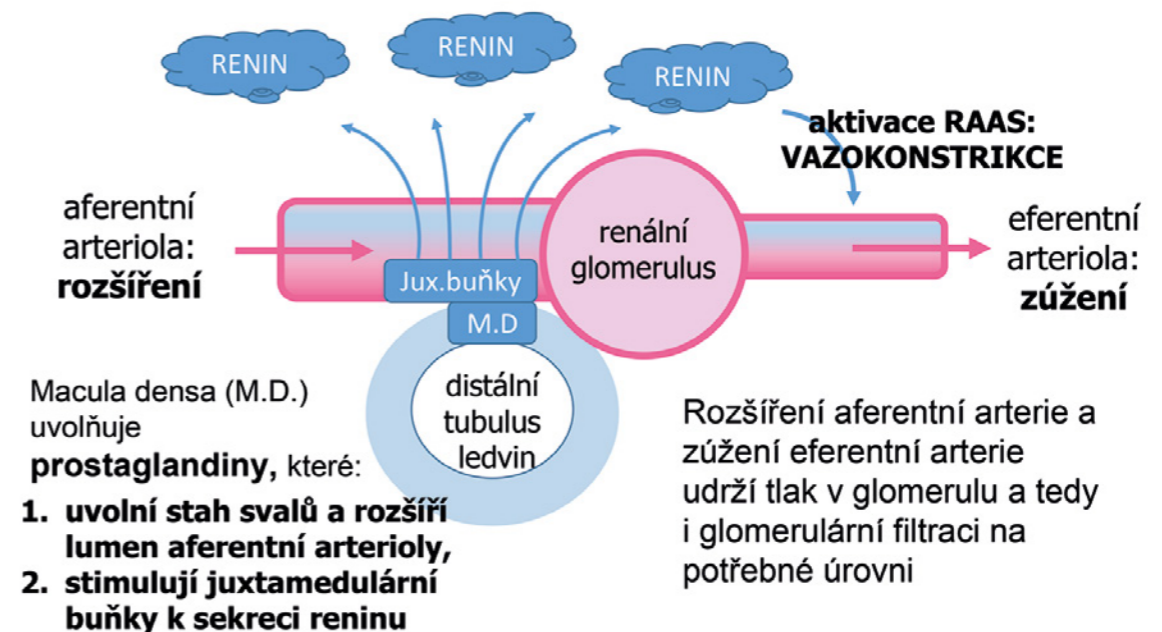
Na prerenálním poškození se kromě snížení intraglomerulárního tlaku podílí i další mechanismy, z nichž nejdůležitější je hypoxie. Ta při hypoperfuzi ledvin souvisí se vznikem funkčních zkratů mezi paralelně probíhajícími arteriálními a venózními vasa recta, která tvoří tzv. protiproudový systém. Arteriální krev je pak v určitých oblastech ledvin chudší na kyslík (4). Dalšími léky, které mohou navodit na dávce závislou vazokonstrikci aferentní arterioly glomerulu, jsou cyklosporin a takrolimus.

Interakci inhibitorů RAAS, NSA a diuretik popisuje řada studií z reálné klinické praxe, poškodit ledviny může i kombinace pouze dvou z uvedených lékových skupin, jak je zřejmé ze studie Camin et al. 2015 (10) nad databází chorobopisů v jedné okresní nemocnici ve Španělsku, viz tabulka 2, která uvádí incidenci AKI při užívání jednotlivých rizikových léků i jejich kombinací.

Z tabulky 3 je zřejmé, že většina pacientů, u kterých došlo k AKI, byla starší 80 let, u více než poloviny byla zřejmá vyvolávající příčina vedoucí k dehydrataci a téměř polovina pacientů již před příhodou trpěla chronickým renálním onemocněním a/nebo chronickým srdečním selháním.

Pravděpodobně nejvyšší sílu důkazů na téma triple whammy přináší studie autorů Dreischulte et al. 2015 (11) nad databází zdravotních záznamů

Obr. 1. Reakce organismu na snížení glomerulární filtrace



obyvatel regionu Tayside (Velká Británie) s cca 400 000 obyvateli. Tabulka 4 uvádí počty pacientů užívajících příslušné kombinace léků, potřebné k výskytu jednoho poškození pacienta za rok (NNH, tedy Number Needed to Harm). Z toho je zřejmé, že trojkombinace rizikových léků skutečně představuje vyšší riziko než dvojkombinace.

Toxické poškození renálních buněk

Postiženy mohou být všechny typy buněk tvořících glomeruly, tubuly i jiné struktury ledvin (1). Buňky renálních tubulů, a to zejména proximálních tubulů, jsou zvláště zranitelné vůči toxickému poškození, protože jsou vystaveny lokálně vysokým koncentracím toxinů včetně léků. Léky působí toxické poškození tubulárních buněk prostřednictvím poškození mitochondrií, interferencí s tubulárním transportem, zvyšováním oxidativního stresu a/nebo tvorbou volných radikálů (12, 13). Léky spojované



Tab. 2. Incidence vzniku AKI (10)

Užívané léky	Počet pacientů užívajících příslušné léky	Počet AKI v průběhu 15 měsíců	Incidence AKI/1 000 uživatelů/rok	95% interval spolehlivosti
Samotné RAASi	4 264	4	0,75	0,26–2,14
Samotná diuretika	1 451	6	3,31	1,39–7,85
Samotná NSA	3 286	1	0,24	0,04–1,62
RAASi + diuretika	4 306	37	6,87	4,81–9,87
RAASi + NSA	737	3	3,26	0,99–10,68
Diuretika + NSA	356	4	8,99	3,16–35,30
RAASi + diuretika + NSA	907	10	8,82	4,48–17,31
Celkem	15 307	65	3,4	2,59–4,45

s tubulární toxicitou jsou aminoglykosidy s incidencí AKI v 10–20 % případů (neomycin, méně gentamycin, tobramycin, amikacin a nejméně streptomycin), vankomycin (6–30 % případů), amfotericin B (určitý stupeň renální dysfunkce byl pozorován až v 60 % případů v případě konvenčního amfotericinu). Je třeba upozornit, že u řady pacientů léčených výše zmíněnými léky s následkem AKI byly přítomny závažné rizikové faktory, mnoho z nich bylo před příhodou v kritickém stavu hospitalizováno na JIP, např. pro sepsi. Dalšími možnými původci akutní tubulární nekrózy jsou rtg kontrastní látky, antivirotika (adefovir, cidofovir, tenofovir), cisplatina, foskarnet a zolendronát (1, 14). Rizikovými faktory renálního postižení bývá preexistující onemocnění ledvin, vysoké dávky a dlouhodobé podávání potenciálně nefrotoxických léků a jejich kombinace.

Intenzitu poškození buněk ledvin ovlivňuje též aktivita různých transportérů, z nichž influxní transportéry vnášejí toxiny a léky z krve do buňky

tubulu a efluxní transportéry z druhého konce buňky ven do lumen tubulů, odkud je toxin, lék nebo jeho metabolit vylučován močí ven z organismu. Obrázek 2 vlevo ukazuje situaci, kdy je aktivita influxních a efluxních transportérů vyvážená a toxin, respektive lék (například cisplatina) postupně proniká na jednom z pólů do buňky pomocí influxního transportéru OCT2 a na druhém pólu buňky pomocí efluxního transportéru MATE1 ven do moči. Vpravo je znázorněna situace, kdy je aktivita influxního transportéru vyšší než aktivita transportéru efluxního, což může nastat buď při indukci influxních transportérů, nebo při inhibici efluxních transportérů (nebo v řídkých případech pokud oba tyto jevy nastanou současně). Opačným způsobem je možno snížit míru toxicity příslušného léku, například cisplatinu, pokud současně s ní podáme inhibitor influxního transportéru OCT2 (např. ondansetron). Cisplatina pak proniká do buňky ledvinného tubulu pomaleji, její intracelulární koncentrace jsou nižší a nižší je i míra buněčného poškození.



Kromě přímého toxického vlivu mohou být tubulární buňky poškozeny hypoxií, například v rámci déle trvající hypovolemické AKI, ke které může dojít u pacientů se závažným krvácením, s popáleninami či s jinými ztrátami tekutin. K takovému poškození může dojít i u stavů spojených se sníženým srdečním výdejem, s anafylaxií a sepsí a mohou se na něm podílet i současně podávaná NSA, inhibitory RAAS, cyklosporin nebo takrolimus (viz výše, odkazy 1, 14).

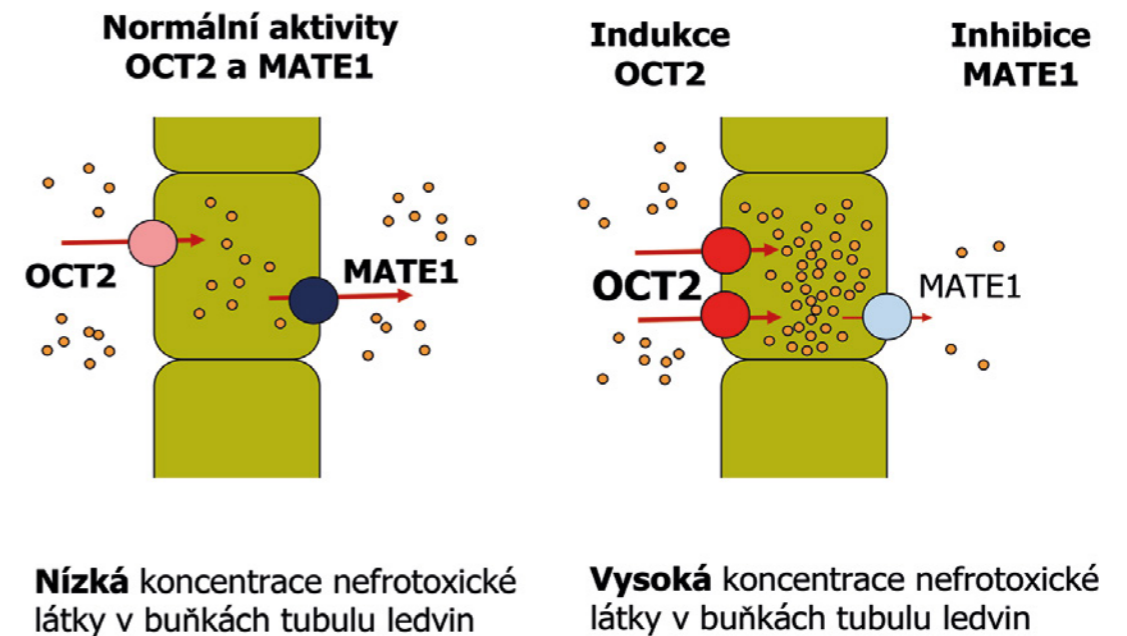
Tab. 3. Základní charakteristiky 85 pacientů s AKI spojené s podáváním diuretik, inhibitorů RAAS a NSA (10)

	Podíl pacientů
Věk	
40–49	3,5 %
50–59	4,7 %
60–69	14,1 %
70–79	17,6 %
80–89	44,7 %
90 a starší	15,3 %
Chronické renální onemocnění existující již před příhodou	45,9 %
Chronické srdeční selhání	44,7 %
Arteriální hypertenze	57,6 %
Vyvolávající příčina: horečka nebo zvracení nebo průjem	67,1 %
Hypoalbuminemie	51,5 %

Poškození renálních struktur zánětem a ostatní typy poškození

Léky mohou způsobit zánětlivé změny v glomerulech, v tubulech a v intersticiu ledvin, což vede k následné fibróze a jizvení.

Obr. 2. Ovlivnění nefrotoxicity prostřednictvím změn aktivit transportních proteinů



Tab. 4. Incidence vzniku AKI (podle (11) po adjustaci na ostatní rizikové faktory)

Kombinace léků	Frekvence AKI
Dvojkombinace NSA se samotnými RAASi	1 : 347 pacientů
Dvojkombinace NSA se samotnými diuretiky	1 : 340 pacientů
Trojkombinace NSA s RAASi i diuretiky (triple whammy)	1 : 158 pacientů



Glomerulonefritida je zánětlivé postižení způsobené imunitními mechanismy, které je často spojeno s proteinurií. Mezi léky, které ji vyvolají, patří NSA, lithium, soli zlata, interferon α , propylthiouracil a pamindronát.

Akutní (tubulo) intersticiální nefritida, která může být způsobena alergickou odpovědí, bývá idiosynkratickou reakcí, která není závislá na dávce (koncentraci) léku. Klasické příznaky hypersenzitivní reakce (horečka, vyrážka a eozinofilie) však nejsou ve všech případech takového postižení pozorovány. Mezi léky, které ji vyvolají, patří některá antimikrobiální léčiva a antivirotika, sulfonamidy (včetně sulfasalazinu a zřejmě i mesalazinu), NSA a také inhibitory protonové pumpy (PPI). Doba latence mezi expozicí léčivem a rozvojem akutní tubulointersticiální nefritidy se uvádí mezi 7–10 dny, může však být modifikována, např. vlivem opakované expozice léku (1, 15).

Krystalová nefropatie může být způsobena látkami, které jsou v moči málo rozpustné (1). Jako příklad bývají uváděny sulfonamidy, i když současně používaný sulfamethoxazol (v rámci kombinaci s trimethoprimem kotrimoxazol, např. Biseptol) je z tohoto hlediska v běžných dávkách bezpečný. Krystalovou nefropatii však mohou způsobit také indinavir, chinolony, nitrofurantoin a methotrexát, vzácně i amoxicilin (14). Mezi rizikové faktory patří dehydratace, vysoká dávka léčiva a hodnota pH moči vyšší než 6.

Osmotická nefróza může vzniknout po infuzi hypertonického roztoku manitolu, sacharózy, dextranu, intravenózně podaného imunoglobulinu či hydroxyethylškrobu (tzv. „plazma-expander“) (14). Histologicky se jedná o osmotickou vakuolární dystrofii buněk proximálního tubulu, kdy se objem buněk zvětšuje, což vede k edému a zúžení až uzávěru lumen kanálků.

Rhabdomyolýza je syndrom poškození skeletálních svalů, během kterého se do systémového oběhu uvolňuje bílkovina myoglobin (14). Myoglobin je krví transportován do ledvin, kde se projeví jeho přímé toxické působení, zároveň s tím dochází i k obstrukci tubulů. Mezi příznaky rhabdomyolýzy patří svalová slabost, bolesti svalů a únava v rámci „flu-like syndromu“ (pacient má pocit, že má chřipku), moč bývá tmavá. V krvi je pozorováno výrazné zvýšení kreatin-kinázy. Je dobře známo, že rhabdomyolýzu mohou vyvolat statiny, méně se ví, že ji též mohou vyvolat kokain, heroin, methadon, methamfetamin a také konzumace alkoholických nápojů. U 50% případů rhabdomyolýzy dochází k AKI.

Trombotická mikroangiopatie ledvin je způsobena tvorbou mnohčetných drobných trombů v mikrocirkulaci (1, 14). Podkladem může být imunitní reakce nebo přímý toxický vliv léků na endotel cév, následkem bývá vaskulární okluze a ischemie. Takové změny mohou způsobit inhibitory kalcineurinu (cyklosporin a takrolimus), mitomycin C a paradoxně i některá antiagregancia, jako je klopidogrel a tiklopidin.

Terapie akutního poškození ledvin

Terapie se řídí podle etiologie základního onemocnění (4), základem je vysazení nefrotoxických léčiv, korekce vodní a minerálové poruchy a u závažných případů hemodialýza. Pokud je nutné takové léky podávat (např. aminoglykosidová ATB), je třeba monitorovat jejich plazmatické koncentrace. Možnostmi léčby akutní intersticiální nefritidy vyvolané léky se zabývá Moledina et al. 2017 (16), který uvádí, že je možno očekávat prospěch z podávání glukokortikoidů, pokud je vyloučen infekční původ intersticiální nefritidy.



Léky, které mohou vyvolat poškození ledvin

Informace o potenciální nefrotoxicitě jednotlivých léků čerpáme ze studií, jako je např. níže uvedená studie autorů Douros et al. 2018, z kazuistik a z hlášení nežádoucích účinků.

Berlínská studie

Ve studii nad síťovou databází FAKOS autorů Douros et al. 2018 (17), která zahrnuje všech 51 nemocnic v Berlíně, od dubna 2010 do prosince 2011 bylo identifikováno 143 pacientů s polékovým poškozením ledvin (DIKI, tedy Drug Induced Kidney Injury), u kterých bylo možno dohledat dostatečné údaje o jejich zdravotním stavu. Důležité je, že do této studie nebyli zařazeni pacienti s prerenálním vznikem DIKI (triple whammy tedy nebyla sledována). U 51 pacientů došlo k DIKI v průběhu hospitalizace a u 92 v průběhu ambulantní péče. Tabulka 5 uvádí základní charakteristiky pacientů a výsledky zdravotní péče. Soustředíme se na četnější skupinu pacientů, u kterých došlo k DIKI v rámci ambulantní péče. Průměrný věk pacientů činil 65,6 let (všichni tedy evidentně nebyli senioři), u poloviny z nich bylo přítomno preexistující ledvinné postižení a u většiny z nich bylo přítomno alespoň jedno kardiovaskulární riziko. Zajímavé je, že u většiny pacientů nebyla pozorována oligurie ani anurie. Přitom závažnost postižení byla vysoká, polovina pacientů musela být hemodialyzována. Zhruba u třetiny pacientů se nepodařilo plně obnovit funkci ledvin, celkem 5 % pacientů zemřelo.

Tabulka 6 obsahuje výčet léků, které byly pravděpodobnou příčinou DIKI a kde k DIKI došlo u více než jednoho pacienta. Nejčastěji byly se vznikem DIKI spojovány inhibitory renin-angiotenzinového systému samotné nebo v kombinaci s hydrochlorothiazidem (HCHT). Z NSA způsobil

DIKI v 11 případech ibuprofen a v 10 případech diklofenak. Z antibiotik byl nejčastější příčinou vankomycin (n = 7), gentamicin (n = 5), ciprofloxacin (n = 2), cefuroxim (n = 2) a kotrimoxazol (n = 2). Řada případů současně užívala více léků, které DIKI mohly způsobit. Graf 1 znázorňuje výsledky biopsie, které byly k dispozici u 21 pacientů s DIKI.

Nejčastěji se jednalo intersticiální nefritida, předpokládaným vyvolávajícím faktorem byla především antivirotika (n = 7), ATB (n = 6), PPI (n = 4), ARB (n = 2), NSA (n = 2) a diuretika (n = 2). U pacientů s tubulární nekrozou byla předpokládaným vyvolávajícím faktorem nejčastěji ATB (n = 5) a diuretika (n = 2).

Na základě výše uvedené studie Douros et al. 2018 a dalších studií, přehledových článků i SPC jednotlivých přípravků sestavili autoři tohoto článku souhrnný seznam léků, které jsou nejčastěji spojovány s poškozením ledvin prerenálního, intrarenálního i postrenálního typu, viz tabulka 7. Je možno očekávat, že při současném podávání dvou nebo více takových léků se jejich nežádoucí účinky sčítají nebo potencují, proto je třeba kombinace takových léků (pokud nejsou kontraindikované) podávat s obezřetností.

Poznámky k vybraným lékovým skupinám působícím poškození ledvin

Níže uvedené poznámky se týkají především léků široce užívaným v běžné klinické praxi. Je třeba zdůraznit, že nebezpečnost jednotlivých potenciálně nefrotoxicích léků je velmi rozdílná. U některých léků zařazených do tabulky 7 lze jen stěží mluvit o nefrotoxicitě, když byl prokázán jejich dlouhodobý přínos ve smyslu renoprotekce (RAASi, glifloziny). Tyto léky jen v určitých, časově omezených situacích spolupůsobí při vzniku AKI.


Tab. 5. Charakteristika pacientů s polékovým poškozením ledvin ve studii FAKOS (17)

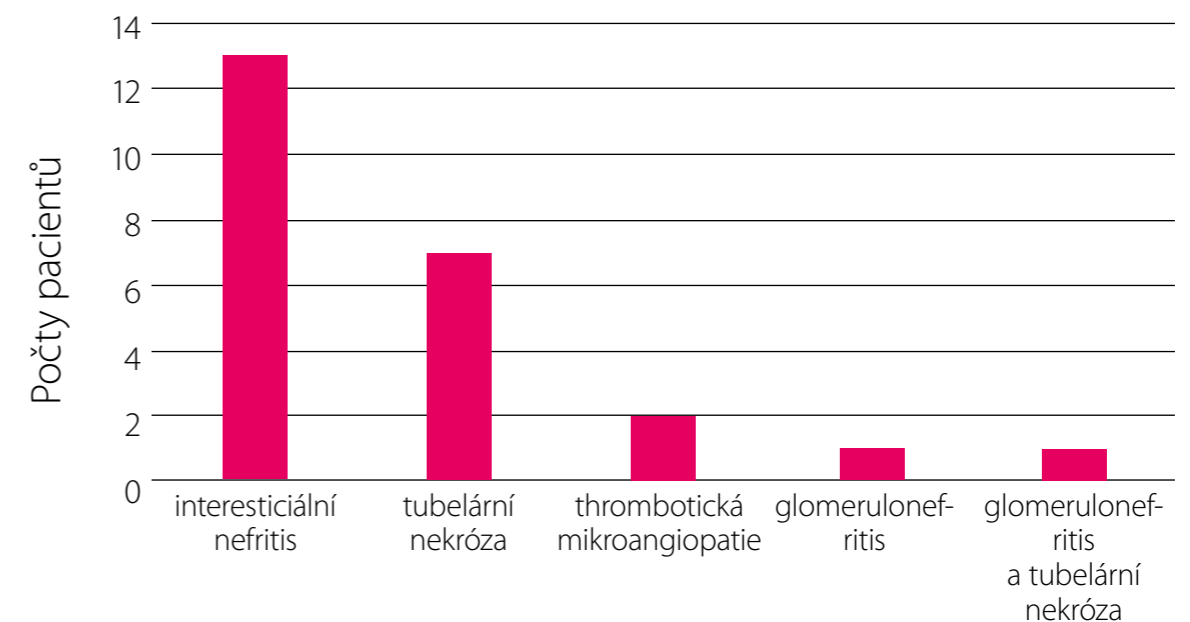
	Polékové poškození vzniklé za hospitalizace	Polékové poškození vzniklé v ambulantní péči
Počet pacientů	51	92
Průměrný věk	73,4	65,6
Ženské pohlaví	57 %	41 %
Předchozí poškození ledvin	61 %	50 %
Rizikové faktory		
Diabetes mellitus	45 %	40 %
Městnavé srdeční selhání	47 %	36 %
Arteriální hypertenze	78 %	78 %
Příznaky		
Anurie/oligurie	45 %	36 %
Dehydratace	14 %	39 %
Otoky	39 %	32 %
Únava	8 %	23 %
Žádné	16 %	7 %
Průměr maximálních hodnot SCr (μmol/l)	442	486
Hyperkalemie nad 6,0 mmol/l	10 %	25 %
Hemodialýza	49 %	52 %
Výsledky péče u pacientů s předchozím poškozením ledvin		
Stejná úroveň postižení ledvin jako před DIKI	65 %	70 %
Horší úroveň postižení ledvin než před DIKI	36 %	30 %



	Polékové poškození vzniklé za hospitalizace	Polékové poškození vzniklé v ambulantní péči
Úmrtí	13 %	8 %
Výsledky péče u pacientů bez předchozího poškození ledvin		
Došlo k normalizaci renálních funkcí	40 %	55 %
Nedošlo k normalizaci renálních funkcí	60 %	45 %
Úmrtí	5 %	5 %

Tab. 6. Výčet nejčastějších léků vedoucích k DIKI v berlínské studii FAKOS (17)

	Počty pacientů
Inhibitory protonové pumpy	3
Kličková diuretika	11
Inhibitory RAAS (ACE-I, ARB nebo aliskiren)	21
HCHT s ACE-I nebo s ARB	8
Statin	2
ATB	20
Onkologické nebo imunomodulační léky	11
NSA	21
Bisfosfonáty	2
RDG – jódové kontrastní látky	14

Graf 1. Histologické typy poškození u 21 pacientů studie Douros, 2018



Nesteroidní antirevmatika

COX-2 selektivní NSA jsou zřejmě méně riziková než NSA neselektivní. V meta-analýze studií publikovaných v letech 1990 až 2012 Zhang et al. 2017 (21) zjistili, že užívání NSA (bez rozlišení selektivity) zvyšuje riziko AKI 1,73krát oproti populaci, která NSA neužívá. U neselektivních NSA bylo riziko 1,84 a v případě COX-2 selektivních NSA 1,41.

Inhibitory RAAS

Spoluúčast RAASi na vyvolání AKI zejména prerenálního typu je prokázána (viz výše). Na otázku, zda po odeznění AKI je vhodné znovu nasazovat RAASi, odpověděla kladně studie francouzských autorů Gayat et al. 2018 (22). Riziko úmrtí do 1 roku pacientů, kterým byl RAASi opět nasazen, činilo 0,45 oproti pacientům, kterým RAASi již nasazen nebyl. To je obecně v souladu s tím, že podávání RAASi má (kromě jiného) obecně dlouhodobý nefroprotektivní účinek, kdežto případný vznik AKI je vázaný na určitou událost krátkodobého charakteru, která zpravidla začíná vznikem dehydratace a hypotenze a po jejímž ukončení zpravidla lze v podávání RAASi pokračovat. Poučení pacienta a jeho pečlivé sledování je v takových případech nezbytné.

Glifloziny

Glifloziny, respektive inhibitory SGLT2, patří k nejnovějším, vysoce účinným a relativně bezpečným skupinám antidiabetik. Prokazatelně prodlužují délku života u DM2, snižují počet kardiovaskulárních příhod a zpomalují progresi diabetické nefropatie. Snižují glykémii tím, že inhibují transportní systém SGLT2, zodpovědný za reabsorpci glukózy z primární moči. Jejich podávání navozuje glykosurii v množství cca 70

gramů denně. S každou molekulou glukózy odchází z těla i osmoticky vázané molekuly vody, dochází tedy k osmotické diuréze, která u citlivých pacientů může způsobit dehydrataci a AKI. Saly et al. 2017 (23) předpokládají, že mezi další mechanismy vzniku AKI při podání gliflozinů patří též hypoxie určitých částí ledvin. Glifloziny tedy na jedné straně chrání ledviny diabetika před progresí diabetické nefropatie, ale na straně druhé mohou (za určitých okolností) k AKI přispět. Z grafu 2, vytvořeného autory tohoto článku na základě databáze hlášení nežádoucích účinků FAERS (USA), je zřejmé, že počet hlášení AKI způsobené glifloziny narůstá (24), což potvrzují i Pearlman et al. 2017 (25). FDA (Food and Drug Administration) (26) od roku 2016 doporučuje před započítím podávání gliflozinů u každého pacienta zhodnotit přítomnost rizikových faktorů pro vznik AKI, jako je hypovolemie, chronická renální insuficience, městnavé srdeční selhání a současné podávání diuretik, ACE-inhibitorů nebo sartanů a NSA.

Nežádoucí účinky gliflozinů spojené se vznikem AKI byly popsány i v odborné literatuře, dosud nejlepším příkladem je série sedmi kazuistik autorů Perlman et al. 2018 (27). Tito pacienti byli hospitalizováni v jedné izraelské nemocnici v průběhu 12 měsíců. Pozoruhodné je, že pět ze sedmi pacientů bylo středního věku (do 65 let), což je odlišné od klasické „triple whammy“, která nejčastěji postihuje seniory. Výrobci gliflozinů v ČR upozorňují na možné riziko dehydratace a hypotenze zejména u starších pacientů a při podávání s diuretiky.

Dále výrobci upozorňují na možné snížení renální clearance a zvýšení SCr a vyšší pravděpodobnost takových příhod při současném podávání dalších léků ovlivňujících funkci ledvin, jako jsou ACE-I a ARB. Výrobce kanagliflozinu (29) kromě toho vysloveně uvádí, že kanagliflozin není

**Tab. 7.** Souhrnný seznam léků, které jsou spojovány s výskytem DIKI (podle (1, 17, 18, 19, 20) a SPC jednotlivých léčivých přípravků)

Skupina	Léčivé látky
Léky ovlivňující intraglomerulární hemodynamiku	NSA neselektivní i selektivní
	léky s diuretickým účinkem: thiazidy, kličková diuretika, glifloziny (inhibitory SGLT-2)
	ACE-inhibitory, sartany (ARB)
Antibiotika a chemoterapeutika	aminoglykosidy: streptomycin, tobramycin, gentamicin, amikacin
	sulfonamidy včetně kotrimoxazolu, chinolony, vzácněji i peniciliny
	vankomycin, nitrofurantoin
	amfotericin B, rifampicin, kapreomycin
	pentamidin, chinin, chlorochin, hydroxychlorochin
Antivirotika	adefovir, tenofovir, ritonavir, aciklovir, ganciklovir, valaciklovir, valganciklovir
Protinádorové léky	alkylační látky: cyklofosamid, ifosfamid, karmustin, lomustin, streptozocin
	antimetabolity: methotrexát, pemetrexed, klofarabin
	inhibitory VEGF (inhibitory angiogeneze): bevacizumab, ramucirumab
	ostatní léky: mitomycin, cisplatina, everolimus, ceritinib, bexaroten, bortezomib
Imunomodulancia	interferony alfa i beta vč. pegylované verze
Imunosupresiva	inhibitory kalcineurinu: cyklosporin a takrolimus, inhibitory mTOR: sirolimus a everolimus
Specifická antirevmatika	DMARDs: soli zlata (aurothiomalát sodný), penicilamin
Ostatní léky	statiny, vzácně též fibráty (při kombinaci s cyklosporinem), bisfosfonáty, lithium, RTG kontrastní látky s obsahem jódu, soli antimonu (meglutin stibias, natrii stibogluconas), acetazolamid, vzácně též paralen (při kombinaci s NSA), 5-aminosalicyláty (sulfasalazin a mesalazin) a látky vyvolávající osmotickou nefrózu (např. manitol, hydroxyethyl škrob)

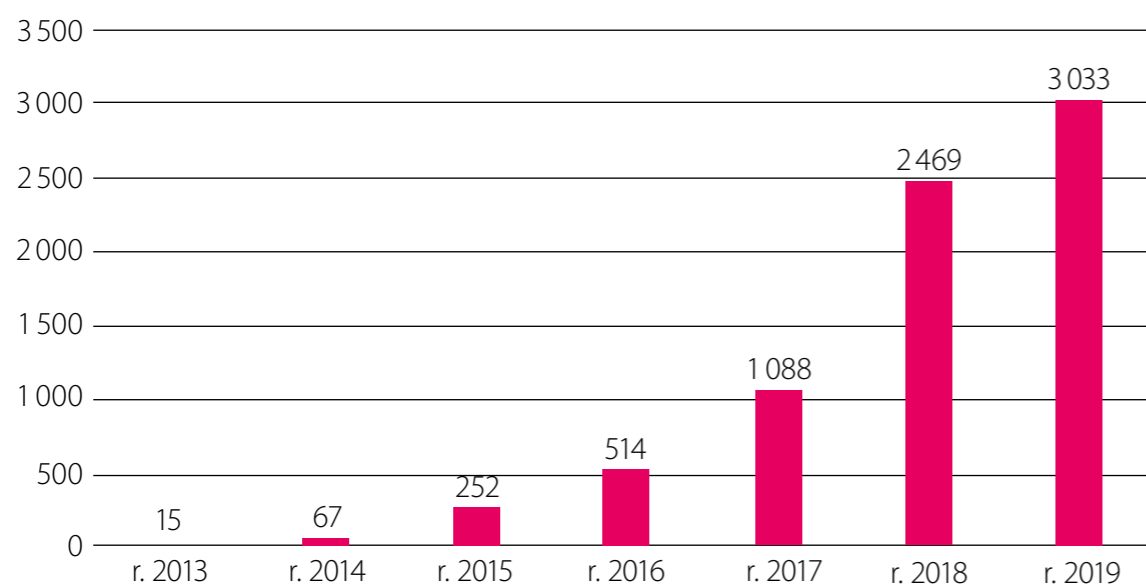


doporučen u pacientů užívajících diuretika nebo s deplecí objemu, např. kvůli akutnímu onemocnění (jako je např. gastrointestinální onemocnění), a to z důvodů rizika dehydratace a hypotenze. Je vhodné připomenout, že při snížení renálních funkcí (např. u AKI) se v těle mohou kumulovat léky, které se vylučují především močí, jako je například metformin. Lze očekávat, že současné podávání metforminu a gliflozinů bude časté a že v nepříznivém případě může dojít i k laktátové acidóze, jejíž mortalita je vysoká, jak uvádí Kubát et al. 2017 (29).

RTG kontrastní nefropatie

Svoboda, 2007 (30) uvádí, že po intraarteriálním podání jódové kontrastní látky se AKI objevuje u 1–7 % běžné populace, avšak u rizikových pacientů je incidence takové AKI zvýšena, a to na 14,5–55 %, přičemž mortalita této příhody činí 20 %. Řádnou přípravou pacienta na výkon je možno výskyt této komplikace výrazně redukovat. Rizikové faktory

Graf 2. Kumulativní počty hlášení AKI způsobené glifloziny v databázi FAERS (USA)



vzniku kontrastní nefropatie jsou uvedeny v tabulce 8. U léčiv, která se z těla vylučují výhradně ledvinami, jako je například metformin, při AKI hrozí předávkování, proto podle výrobce metforminu (31) má být tento vysazen před podáním jódové kontrastní látky a jeho podávání může být zahájeno nejdříve 48 hodin po provedení RTG vyšetření za podmínek, že byla znovu vyhodnocena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní.

Závěr

Terapie některými léky může být spojena se vznikem AKI. Toto riziko se nepochybně zvyšuje po souběžném podávání více takových léků. Riziko AKI je modifikováno přítomností rizikových faktorů, k nimž patří věk, funkční stav ledvin, hydratace nemocného a elektrolytová rovnováha. Autoři jsou přesvědčeni, že kombinace léků schopných vyvolat AKI by se měla předem vždy velmi pečlivě zvážit, a to zejména u seniorů. Seniori by také měli být lékařem upozorněni, že samoléčba nesteroidními protizánětlivými léky není vhodná, zejména pokud jsou léčeni léky inhibujícími RAAS a/nebo diuretiky.

Text tohoto článku vznikl na základě přednášek Interakční akademie DrugAgency, a. s., určených pro lékaře i farmaceuty.

**Tab. 8.** Rizikové faktory vzniku kontrastní nefropatie podle Svoboda, 2007 (30)

Rizikové faktory nemodifikovatelné		Rizikové faktory korigovatelné
Jisté	Možné	
chronická renální insuficience od 3. stupně	DM bez nefropatie	dehydratace, resp. hyperosmolární stavy
DM + chronická renální insuficience jakéhokoli stupně	HIV nefritida	hypotenze, šok
nefrotoxické poškození ledvin	obezita, metabolický syndrom X	hypoxie
srdeční selhání (LVEF pod 40 %, akutní IM)	hypertenzní nemoc (zejména závažná s aktivací RAAS)	hyponatremie
věk nad 75 let	cirhóza jater	hypoalbuminemie
nefrotický syndrom, do jisté míry i proteinurie nižšího stupně	myelom (zejména pokud paraprotein působí hyperviskozitu)	anémie
transplantovaná ledvina	současná chemoterapie, radioterapie	snížení plazmatického objemu
	solitární ledvina	objem a typ jódových kontrastních látek
	opakované operace v celkové anestezii	opakované vyš. jódovými kontrast. l.
	mužské pohlaví	nefrotoxické léky

LITERATURA

1. Kolečková M, Tichý T. Polékové poškození ledvin. *Klin Farmakol Farm* 2018; 32: 14–19.
2. Chawla LS, et al. Association between AKI and long-term renal and cardiovascular outcomes in United States veterans. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9: 448–456.
3. Doporučení k vyšetřování glomerulární filtrace. Doporučení České nefrologické společnosti a České společnosti klinické biochemie ČLS JEP, 2013. Dostupné z: <https://www.nefrol.cz/odbornici/doporučene-postupy-cns>.
4. Vachek J, et al. Akutní poškození ledvin. *Kardiol Rev Int Med* 2014; 16: 57–61.
5. Wonnacott A, et al. Epidemiology and outcomes in community-acquired versus hospital-acquired AKI. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9: 1007–1014.
6. Taber SS, Pasko DA. The epidemiology of drug-induced disorders: the kidney. *Expert Opin Drug Saf* 2008; 7: 679–690.
7. Pedrós C, et al. Adverse drug reactions leading to urgent hospital admission in an elderly population: prevalence and main features. *Eur J Clin Pharmacol* 2016; 72: 219–226.
8. Xue JL, et al. Incidence and mortality of acute renal failure in medicare beneficiaries, 1992 to 2001. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1135–1142.
9. Prieto-García L, et al. mechanismus of triple whammy acute kidney injury. *Pharmacol*



Ther 2016; 167: 132–145.

10. Camin RM, et al. Acute kidney injury secondary to combination of renin-angiotensin systém inhibitors, diuretics and NSAIDs: „the triple whammy“. *Nefrologia* 2015; 35: 197–206.

11. Dreischulte T, et al. Combined use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with diuretics and/or renin-angiotensin systém inhibitors in the community increases the risk of acute kidney injury. *Kidney Int* 2015; 88: 396–403.

12. Zager RA. Pathogenetic mechanisms in nephrotoxic acute renal failure. *Semin Nephrol* 1997; 17: 3–14.

13. Markowitz GS, et al. Drug-induced renal failure: a focus on tubulointerstitial disease. *Clin Chim Acta* 2005; 351: 31–47.

14. Naughton CA. Drug-induced nephrotoxicity. *Am Fam Physician* 2008; 78: 743–750.

15. Rossert J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int.* 2001; 60: 804–817.

16. Moledina DG, Perazella MA. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Clin AJ Am Soc Nephrol* 2017; 12: 2046–2049.

17. Douros A, et al. Drug-induced kidney injury: a large case series from the Berlin Case-Control Surveillance Study. *Clin Nephrol* 2018; 89: 18–26.

18. Perazella MA. Pharmacology behind common drug nephrotoxicities. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13: 1897–1908.

19. Shahrabaf FG, Assadi F. Drug-induced renal disorders. *J Renal Inj Prev* 2015; 4: 57–60.

20. Piereson-Marchandise M, et al. The drugs that mostly frequently induce acute kidney injury: a case-noncase study of a pharmacovigilance database. *Br J Clin Pharmacol* 2017; 83: 1341–1349.

21. Zhang X, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug Induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 2017; 18(1): 256. doi: 10.1186/s12882-017-0673-8

22. Gayat E, et al. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors or receptor blockers in post-ICU discharge outcome in patients with acute kidney injury. *Intensive Care Med* 2018; 44: 598–605.

23. Saly DL, Perazella MA. Harnessing basic and clinic tools to evaluate SGLT2 inhibitor nephrotoxicity. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017; 313: F951–F954. doi: 10.1152/ajprenal.00250.2017.

24. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard [cit. 2020-03-23]. Dostupné z: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard>.

25. Perlman A, et al. Acute renal failure with sodium-glucose-cotransporter-2 inhibitors: analysis of the FDA adverse event report systém database. *Nutr metqab Cardiovasc Dis* 2017; 27: 1108–1113.

26. FDA Drug Safety Communitation 6–14–2016: FDA strenghtens kidney warning for diabetes Medicines canagliflozin (Invokana, Invokamet) and dapagliflozin (Farxiga, Xigduo XE). Dostupné z: <https://www.fda.gov/media/98683/download>.

27. Perlman A, et al. Clinical spectrum and mechanism of acute kidney injury in patients with DM on SGLT-2 inhibitors. *IMAJ* 2018; 20: 513–515.

28. EMA: EPAR-Product Information Invokana (kanagliflozin), Muntipharma 2020/2. Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/invokana#product-information-section>

29. Kubát K, et al. 23 případů metforminem indukované metabolické laktátové acidózy. *Klin Biochem Metab* 2017; 15: 77–85.

30. Svoboda L. Poškození ledvin kontrastní látkou. *Med. Pro Praxi* 2007; 4: 410–415.

31. SPC ČR: Siofor (metformin), Berlin-Chemie, 2020/7. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>



Vydařené XXXVI. Lékárnické dny v Liberci

Měsíc říjen jsme si jako organizátoři zatížili tím, že jsme po dvou letech uspořádali v krátkém sledu dvě odborné akce. Konečně prezenčně a myslím, že to stálo za to, snad to bude pokračovat. Dva měsíce po konání první akce si říkám, že je dobře, že je to zdárně za námi, dnes by to již zřejmě nešlo.

XXXVI. Lékárnické dny proběhly ve dnech 1.–3. října v Lidových sadech v Liberci za účasti 120 lékárníků. Historický sál patřící zoologické zahradě byl vhodným prostředím s dobrým zázemím a ochotným personálem. Zvláště restaurace Formanka v čele s paní Šiškinovou se opravdu snažila a udělala, co nám na očích viděla. První říjen od 20 hodin byl ve znamení úžasného koncertu turnovské skupiny Mackie Messer Klezmer Band hrající židovskou hudbu s opravdovým nadšením. Drobné občerstvení po koncertě pak spojilo účastníky k přátelským rozhovorům. Většina přespolních pak odešla do svých příbytků v příjemném Hotelu u jezírka nedaleko.

Za sobotu a neděli odezněla pestrá paleta 17 přednášek rozdělených do šesti tematických bloků. Nebylo lehké je naplnit, ale aspoň měli přednášející i diskutující dostatek času na své prezentace. V prvním bloku **Farmakoterapie bolesti** zazněly dvě přednášky. Dana Vondráčková, vedoucí subkatedry algeziologie IPVZ, se zabývala léčbou chronické bolesti. Dle WHO se bolest léčí ve třech stupních, do každého nich zapadají

jednotlivá analgetika od neopioidních až po silné opioidy, vše doplněné o koanalgetika (antiepileptika, antidepresiva, kapsaicin, kortikoidy, konopí, centrální myorelaxancia). Uvedeny byly nové kombinované přípravky a opioidy (Metadon gtt., Morfin sulfát gtt., transmukózní fentanyly atd.). Velmi trefně doplnil informace o léčbě bolesti Martin Šimíček, vedoucí lékárník nemocniční lékárny FN u sv. Anny v Brně. Připravil si inspirativní přednášku pro poradenství při léčbě pro pacienty v lékárně. Zahrnul do ní i novinky jako je fixní kombinace paracetamol + ibuprofen, dexketoprofen + tramadol, dexibuprofen. Ve skupině opioidů je to pegylovaný naloxon k léčbě zácpy, sedmidenní buprenorfin, nazální fentanyl. Druhý blok byl věnován **farmakoterapii v neurologii**, a to jen dvěma kapitolám. První se mistrně zhostila Simona Halúsková z Neurologické kliniky FN v Hradci Králové která shrnula poznatky o léčbě těhotných pacientek s roztroušenou sklerózou. Interferony a glatiramer se podávají až do průkazu gravidity, u natalizumabu se při hrozícím vzplanutí choroby doporučuje pokračovat v terapii, ostatní léčiva jsou kontraindikována. Druhou přednášku měla liberecká vedoucí lékařka iktové jednotky Zuzana Eichlová, která shrnula klinické zkušenosti s antikoagulační terapií na svém pracovišti včetně použití antidota dabigatranu idarucizumabu (Praxbind®). Třetí přednášku doplňující tento blok měla kolegyně Šárka Voříšková, která shrnula aktivity spolku Lékárnice maminky, který sdružuje 126 lékárníků a uspořádal



v poslední době 86 přednášek s besedou pro veřejnost. Vyjmenovala nejčastější témata besed a otázky účastnic. Třetí blok následoval po pauze na oběd a byl věnován **konzultační činnosti** v lékárně. První byl pohledem akademického pracovníka Josefa Malého, vedoucího Katedry sociální a klinické farmacie z FaF UK, který objasnil metodiku individuálních konzultací směřující ke zhodnocení farmakoterapie a k rozboru lékového záznamu pacienta s uvedením vzdělávacích možností pro zájemce o tuto činnost. Jako příklad byly uvedeny zásady péče o pacienty s hypertenzí. Aleš Mareček pak navázal pohledem praktikujícího lékárníka, zaměřil se na srovnání toho, co může uplatnit v konzultacích klinický farmaceut a co lékárník. Pro oba se najde důležité místo v péči o pacienta a bude snad do budoucna patřit k finančně ohodnoceným výkonům obou profesí. Čtvrtý blok byl věnován **Postcovidovému syndromu a očkování**. První sdělení měl člověk nejpovolanější, Michal Kopecký, zástupce přednosti plicní kliniky FNHK a primář centra postcovidové péče v Hradci. Postcovidový syndrom zahrnuje přetrvávající obtíže po prodělání covidu-19 trvající déle než 12 týdnů. Jde zhruba o 5 % všech pacientů (v ČR cca 84 tisíc pacientů). Obtíže zahrnují: bolest, závratě, snížená kvalita života, celková slabost, dechové obtíže, potřeba inhalace kyslíku, kašel, snížené kognitivní funkce, deprese, anxiety, bolesti hlavy, palpitace, bolest na hrudi, tromboembolie, padání vlasů, chronické poškození ledvin. Petr Jílek v poslední sobotní přednášce shrnul informace o očkování jako jednom z největších objevů v dějinách lidstva, který zachránil v historii i dnes miliony lidských životů. Objasnil principy jednotlivých typů vakcín, připomněl, proč je nebezpečné odmítat očkování – brání vzniku kolektivní imunity, není soukromou věcí, čerpá veřejné finance na zdravotnictví při infekci, představuje veřejné ohrožení.

Po přednáškách byla uspořádána vlastivědná procházka Masarykovou třídou s průvodkyní. Bylo to osvěžující, významné budovy na ulici vedoucí od radnice (miniatura vídeňské), přes muzeum, galerii z přestavěných lázní až po Lidové sady se pomalu halily do tmy a jejich nasvícení jim přidávalo na kráse. Společenský večer s krásným rautem a dobrou muzikou byl pak skvělým zakončením náročného dne.

Nedělní program pak začal vynikající přednáškou mladé liberecké vědkyně Markéty Klíčové, která nás seznámila s využitím nanomateriálů v tkáňovém inženýrství a regenerativní medicíně. Pro farmaceuty neznámé téma objasnila opravdu mistrovsky a didakticky. Představila princip výroby nanovláken a možnosti jejich využití např. pro krytí střev po operacích, náhrada nedegradabilní membrány v ledvinách na čipu, výzkum





nanovlákněné náhrady brzlíku, nervové tkáně, léčba glaukomu, cévní náhrady. Druhou přednášku měl kolega Tomáš Arndt a zabývala se osudem židovských lékáren v období šoa. Vycházel v ní ze své letos vydané knihy *Lékárny s Davidovou hvězdou v čase šoa*. Osudy lékáren i lékárníků byly velmi pohnuté jak v lékárnách, tak ve farmaceutickém průmyslu. Zajímavé jsou osudy některých konkrétních osobností, z nichž některé zahynuly a některé přežily mučení v koncentračních táborech. Další prezentaci měl kolega Karel Volenec z firmy Ella CS v Hradci, který se snažil objasnit, jak potřebný by byl farmaceut vzdělaný v oblasti zdravotnických prostředků pro jejich snadnější a rychlejší uplatnění v praxi. Sám je renomovaným výrobcem biodegradabilních stentů, tak ví, o čem je řeč.

Poslední blok **Farmacie ve světle dnešní doby** zahrnoval pět přednášek. První o novinkách ve studiu farmacie na Univerzitě Karlově přednesl Tomáš Šimůnek, byly to jeho poslední lékárnické dny ve funkci děkana a navíc v jeho rodném městě. Tímto mu chci poděkovat, že žádnou z našich akcí nevynechal a vždy ji obohatil skvělou přednáškou. Za brněnskou fakultu vystoupila proděkanka Tünde Ambrus, která shrnula historii farmaceutického studia v Brně a přinesla nové informace o roční zkušenosti brněnské fakulty v náruči Masarykovy univerzity. S dalším sdělením vystoupila Marcela Heislerová, vedoucí Katedry lékárenství IPVZ, o novinkách ve specializačním vzdělávání farmaceutů a seznámila nás se stavem příprav

vzdělávacích programů jednotlivých oborů, některé z nich budou vydány vůbec poprvé. Aleš Krebs pak přiblížil široké spektrum aktivit České lékárnické komory od legislativy až po vzdělávání a poděkoval kolegům za skvělé zvládnutí jejich povinností v čase pandemie. Slavnostním vrcholem kongresu byla hodnotící přednáška Martina Doležala, předsedy ČFS, který připomněl významné 150. výročí naší odborné společnosti, která je nejstarší farmaceutickou institucí v ČR. Po své přednášce pak slavnost završil předáním pamětní medaile PhMr. Šedivého Jiřímu Kotlářovi za jeho celoživotní přínos farmaceutické praxi.

Co říci závěrem? Jsem opravdu rád, že jsme se mohli sejít s přáteli a kolegy naživo. Bylo to šité horkou jehlou, nějaké velké plánování dnes není možné. Dík patří všem z výboru Sekce lékárenství: Janě Kotlářové, Ivaně Sokolové, Tondovi Svobodovi a Radku Oswaldovi a dále Jirkovi Kotlářovi, Aleně Grodzové, Petru Sedlákovu a Aleši Marečkovi, všichni přispěli ke zdárnému průběhu akce. Prostředí a lidé v Lidových sedech byli skvělí, vyšli nám ve všem vstříc, byla to i pro ně zase prezenční akce po dlouhé době a bylo to znát.

Na konci jsme krátce představili místo dalších lékárnických dnů. Pokud to půjde, bude to 7.–9. října 2022 v Hotelu Atom v krásné Třebíči. Tak přijďte, všichni se na vás budeme těšit.

PharmDr. Pavel Grodza



Praktické lékárenství

Ročník 17, 2021, číslo 3e, vychází 4x ročně

Předseda redakční rady:

PharmDr. Pavel Grodza

Redakční rada:

PharmDr. Jan Babica, Ph.D.

prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.,

PharmDr. Martina Lisá, Ph.D., MBA

doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.,

Mgr. Jana Martinásková, Ph.D.

PharmDr. Petra Matoulková, Ph.D.,

doc. MUDr. Jiří Nečas, CSc.,

prof. PharmDr. Miloslava Rabišková, CSc.,

PharmDr. Zbyněk Sklenář, Ph.D., MBA,

prof. MUDr. Pavel Trávník, DrSc.,

doc. PharmDr. Lenka Tůmová, CSc.,

PharmDr. Barbora Vraníková, Ph.D.

PharmDr. Marie Zajícová

Poradní sbor:

prof. PharmDr. Alexandr Hrabálek, CSc.,

doc. RNDr. Jaroslav Dušek, CSc.,

prof. RNDr. Jozef Csöllei, CSc.,

RNDr. Jana Kotlářová, Ph.D.,

prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.,

prof. RNDr. PhMr. Dr. h. c. Jan Solich, CSc.,

prof. RNDr. Dr. h. c. Jaroslav Květina, DrSc.,

RNDr. Věra Myslivcová,

doc. RNDr. Jiří Portych, CSc.,

prof. RNDr. Eva Kvasničková, CSc.,

doc. RNDr. Josef Kolář, CSc.,

PharmDr. Vítězslava Fričová

Časopis je vydáván ve spolupráci
s Českou farmaceutickou společností ČLS JEP



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

IČ: 25553933

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

tel.: 582 397 407, fax: 582 396 099, www.solen.cz

Odpovědná redaktorka: Mgr. Kateřina Dostálová,

dostalova@solen.cz, tel. 582 330 438

Grafická úprava a sazba: Michal Bajnok, bajnok@solen.cz

Obchodní oddělení: Mgr. Martin Jíša, jisa@solen.cz,

Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6, tel.: 734 567 855

Předplatné:

Cena předplatného za 4 čísla

na rok 2021 je 560 Kč. Časopis můžete objednat:

na www.solen.cz, e-mailem: predplatne@solen.cz,

telefonem: 585 204 335 nebo faxem: 582 396 099

Registrace MK ČR pod číslem E 15880.

ISSN 1801-2434 (print)

ISSN 1803-5329 (online)

Časopis je indexován v:

Bibliographia Medica Českoslovaca

a v Seznamu recenzovaných neimpaktovaných

periodik vydávaných v ČR.

Citační zkratka: Prakt. lékáren.

Všechny publikované články procházejí recenzí.

Vydavatel nese odpovědnost za údaje

a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů.

Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým souhlasem redakce.

Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátiť či stylisticky upravovat.

Na otištění rukopisu není právní nárok.



Thumbnail x

Praktické lékárenství | pages: 1 / 10

© SOLEN

Aktuální strana

Místo pro zobrazení:

- obsahu
- náhledů stránek
- záložek
- výsledků vyhledávání

Vyhledávání v dokumentu

Odkaz na časopis

Navigační prvky pro posun stránek

- Náhledy stránek
- Záložky
- Nástroj ke sdílení časopisu na sociálních sítích
- Nástroj k výběru textu
- Tisk
- Nástroje k uložení časopisu do vašeho počítače
- Nástroj k ovládání zvuku
- Nástroje k zvětšení strany



www.praktickelekarenstvi.cz